

## Variantes del Complejo MPS en población Colombiana.

### Variants of the MPS Complex in the Colombian population.

Lina Johanna Moreno Giraldo<sup>1,2,3,4,5</sup> José María Satizábal,<sup>2,4,5</sup> Adalberto Sánchez Gómez<sup>1,2,4,5</sup>

<sup>1</sup>. Universidad del Valle, Cali Colombia.

<sup>2</sup> Universidad Santiago de Cali, Cali- Colombia

<sup>3</sup>. Universidad Libre, Cali-Colombia

<sup>4</sup>. Posgrado en Ciencias Biomédicas – Universidad del Valle, Cali- Colombia

<sup>5</sup>. Grupo de Investigación Enfermedades Congénitas del Metabolismo, Categoría A Colciencias 2019.

Recibido: Septiembre 10 de 2020

Aceptado: Noviembre 30 de 2020

\*Correspondencia del autor: Lina Moreno

E-mail: linajohannamoreno@yahoo.es

<https://doi.org/10.47499/revistaaccb.v1i32.213>

#### Resumen

**Introducción:** Las Mucopolisacaridosis (MPS) son enfermedades de depósito lisosomal que se caracterizan por la acumulación excesiva de sulfato de Glucosaminoglicanos (GAGs) en órganos y tejidos, debido a la alteración en los genes que codifican para enzimas involucradas en la degradación lisosomal de glucosaminoglicanos. Se reconocen siete tipos distintos de trastornos de MPS (I, II, III, IV, VI, VII y IX) con 11 deficiencias específicas de enzimas lisosomales. El país no tiene datos exactos sobre la carga de la enfermedad, ni datos de frecuencia alélica que permita conocer la presencia de variantes poblacionales y posibles individuos afectados y portadores. **Objetivo:** Determinar la frecuencia alélica poblacional de las variantes del complejo MPS en una población sin diagnóstico clínico y molecular de esta patología. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo observacional donde se determinó la frecuencia alélica de variantes presentes en los genes IDUA, IDS, SGSH, NAGLU, HGSNAT, GNS, GALNS, GLB1, ARSB, GUSB, HYAL1, asociados a MPS por medio de la secuenciación de 320 exomas completos de pacientes sin diagnóstico clínico de MPS del Suroccidente Colombiano; los resultados fueron tabulados y fueron utilizadas fórmulas de frecuencia alélica para determinar los valores asociados a cada uno de los genes. **Resultados:** Se reportaron 509 alelos asociadas al complejo MPS, de las cuales 262 no se habían informado previamente. Los genes con presencia alélica más frecuentes fueron IDUA, GLB1 y GALNS, involucrados en MPS I y MPS IV A / B. Las frecuencias totales oscilaron entre 0,00393 (2 alelos) y 0,47937 (248 alelos). Estos estudios nos permiten conocer la frecuencia poblacional de cada una de las variantes asociadas al complejo MPS, lo que facilita la identificación oportuna de posibles pacientes, y portadores, realizar intervenciones oportunas que incluya además asesoramiento genético. **Conclusiones:** Con el avance en los métodos diagnósticos genómicos es posible ampliar el conocimiento sobre el impacto de presencia de variantes de los genes asociados al complejo MPS en nuestra población, identificación e instauración de programas integrales que nos acerca a la medicina de precisión.

**Palabras clave:** Biología Computacional, Secuenciación de Exomas, Complejo de Mucopolisacaridosis, Enfermedades por Almacenamiento Lisosomal, Frecuencia Alélica (DeCS)

## Abstract

**Introduction:** Mucopolysaccharidoses (MPS) are lysosomal storage diseases characterized by the excessive accumulation of glycosaminoglycan sulfate (GAGs) in organs and tissues, due to the alteration in the genes that code for enzymes involved in the lysosomal degradation of glycosaminoglycans. Seven different types of MPS disorders (I, II, III, IV, VI, VII, and IX) are recognized with 11 specific lysosomal enzyme deficiencies. Colombia does not have exact data on the burden of the disease, nor data on the allelic frequency that allows knowing the presence of population variants and possible affected individuals and carriers. **Objective:** To determine the population allelic frequency of the variants of the MPS complex in a population without a clinical and molecular diagnosis of this pathology. **Materials and methods:** An observational descriptive study was carried out where the allelic frequency of variants present in the IDUA, IDS, SGSH, NAGLU, HGSNAT, GNS, GALNS, GLB1, ARSB, GUSB, HYAL1 genes associated with MPS was determined by means of the sequencing of 320 exomes from patients without a clinical diagnosis of MPS from the Southwest of Colombia; the results were tabulated and allelic frequency formulas were used to determine the values associated with each of the genes. **Results:** 509 alleles associated with the MPS complex were reported, of which 262 have not been previously reported. The genes with the most frequent allelic presence were IDUA, GLB1 and GALNS, involved in MPS I and MPS IV A. These studies allow us to know the population frequency of each of the variants associated with the MPS complex, which facilitates the timely identification of possible patients and carriers, and to carry out timely interventions that also include genetic counseling. **Conclusions:** With the advancement in genomic diagnostic methods, it is possible to expand the knowledge about the impact of the presence of variants of the genes associated with the MPS complex in our population, identification and establishment of comprehensive programs that bring us closer to precision medicine.

**Keywords:** Computational Biology, Exome sequencing, Mucopolysaccharidosis Complex, Lysosomal Storage Diseases, Allelic Frequency (DeCS)

## INTRODUCCION

El complejo de mucopolisacaridosis (MPS) es un grupo de enfermedades huérfanas –raras, de baja prevalencia, caracterizadas por la deficiencia de enzimas que participan en el metabolismo de glucosaminoglicanos (GAGs) a nivel lisosomal (1). Se caracteriza por acumulación de GAG intracelular, produciendo alteraciones de múltiples órganos y sistemas. La presentación clínica en pacientes con MPS incluye afectación multi-sistémica, principalmente el hígado, el bazo, el SNC, hueso, cartílagos, ojos y al almacenarse en cantidades excesivas se presentan problemas en el desarrollo, anomalías esqueléticas, mielopatía cervical y compresión medular, defectos en el sistema inmune y neural y muerte a una edad temprana (2, 3)

Se reconocen siete tipos distintos de trastornos de MPS (I, II, III, IV, VI, VII y IX) con 11 deficiencias específicas de enzimas lisosomales. Todos los tipos de MPS tienen un tipo de herencia autosómico recesivo, excepto el MPS II (síndrome de Hunter), recesivo ligado al cromosoma X y, por lo tanto, afecta principalmente a los varones (4). En general la prevalencia es de 1,04 a 4,8/100,000 nacidos vivos con variación en cada país, la región o el origen étnico(5)

En Colombia, los estudios realizados por Gómez et al (2012), estimaron que la frecuencia combinada de todos los casos de MPS es de 1,98 casos por 100.000 nacidos vivos, siendo la de tipo IV la de mayor frecuencia con 0,68 casos por 100.000 nacidos vivos; además propusieron una incidencia de 0,45:100.000 (NV) en pacientes con MPS I, 0,17:100.000 (NV) en MPS III, 0,68:100.000 (NV) en MPS IVA, 0,23:100.000 (NV) en pacientes con MPS VI, no se reportaron incidencias para MPS VII y MPS IX. Determinaron también que la MPS IVA o síndrome de Morquio A, en Colombia tiene una frecuencia de 0,68 casos por 100,000 nacidos vivos, datos hasta el 2012, siendo la MPS con mayor frecuencia en la población colombiana (6)

Con base en el boletín epidemiológico 05 del 27 de febrero al 2 de febrero de 2019 en Colombia, informó que específicamente la prevalencia de MPS IV se presentaba con un tamaño de muestra de aproximadamente 150 pacientes, correspondientes a 0,3:100.000 habitantes. Por su parte, para el periodo epidemiológico IV de 2020 la proporción de notificación de MPS II fue de 7 casos (0,15%) y MPS VI 6 casos (0,13%)(7,8)

En Colombia, se hace difícil el cálculo de la frecuen-

cia de estas enfermedades porque generalmente solo se diagnostican algunos casos que usualmente corresponden a los casos más graves, siendo poco diagnosticados los casos leves o portadores de mutaciones (9,10). Por este motivo se hacen necesarios estudios que brinden información asociada a las frecuencias alélicas poblacionales de mutaciones presentes en la población del suroccidente Colombiano, a fin de tener información completa y actualizada sobre su carga, lo que permitirá alertar a la comunidad médica y a las autoridades de salud a fin de identificar precozmente e instaurar programas de diagnóstico temprano, ya que en la actualidad se encuentra tratamiento específico para varias de ellas, asociado a la importancia del manejo transdisciplinario que minimice la morbilidad – mortalidad atribuida este complejo patológico, incluyendo un adecuado asesoramiento genético y búsqueda de posibles dianas terapéuticas dirigidas; permitiendo un acercamiento a la medicina de precisión.

## MÉTODOS

### TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo observacional donde se determinó la frecuencia alélica de variantes presentes en los genes IDUA, IDS, SGSH, NAGLU, HGSNAT, GNS, GALNS, GLB1, ARSB, GUSB, HYAL1, asociados a MPS. Este estudio se rige por los estudios MPS aprobados en el comité de ética institucional No 016-016, Universidad del Valle.

### POBLACION DE ESTUDIO

Para el estudio se tomaron los resultados obtenidos de la secuenciación del exoma completo de 320 pacientes sin diagnóstico clínico de MPS del Suroccidente Colombiano, pertenecientes a la base de datos del Instituto de Genética Médica – GENOMICS (Cali), previa firma de consentimiento y asentimiento informado.

### SECUENCIACIÓN DE EXOMA

Se realizó una extracción de sangre y posterior colección en papel de filtro e inmersión en tampón de fosfato. Extracción de DNA, mediante paquete DNeasy de Qiagen; a cada muestra se le cuantificó y verificó la calidad y cantidad de ADN. Seguido se realizó secuenciación masiva de librerías Nextera TM mediante plataforma Illumina con cobertura de 100X. Alineamiento con genoma de referencia GRCh38. La plataforma de Secuenciación de nueva generación que se utilizó fué Illumina, se utilizaron nucleótidos modificados con etiquetas fluorescentes específicas. Los nucleótidos utilizados presentaron una modificación química (terminadores

reversibles), que evita la unión de más de un nucleótido marcado en cada sitio de reacción, de tal manera que puede ubicar el que corresponde a cada punto en la secuencia y se disminuyó el riesgo de errores en la secuenciación. El instrumento utilizado fué HiSeq 2500 machine, con longitud de Lectura ( 2 x 150 pb), bases totales por Secuenciación: 450-500 Gb, números de lecturas (ciclos) realizadas (millón) 4000 y cobertura 100 X. Los resultados de la secuenciación se obtuvieron en archivos VCF y se pasaron por un primer filtro de interpretación y priorización. Las anotaciones incluyen asociaciones de medicamentos TARGET, 1000 genomas, Exome Variant Server y Exome Aggregation Consortium (ExAC) frecuencias de alelos menores por población. La cigosidad variante, la cobertura de acumulación y las frecuencias alélicas variantes se proporcionan cuando los usuarios envían archivos VCF. Se proporcionaron anotaciones a nivel de variantes y genes y puntajes bioinformáticos para permitir la interpretación y priorización de las variantes identificadas en los estudios de secuenciación, que incluyeron desplazamiento de marcos de lectura, inserciones / deleciones, sitio de empalme, missense y nonsense.

### CÁLCULO DE FRECUENCIAS ALÉLICAS

Por medio de los hallazgos de VCFs se buscaron variantes en los genes asociados al complejo MPS. Para cada una de las variantes encontradas se tabuló su posición, cambio de nucleótido, cambio de aminoácido, y frecuencia alélica. La frecuencia alélica es la medida de la proporción relativa de alelos de una población dada, expresándose en porcentaje o en la unidad. Se estima contando el número de veces que es observado el alelo de un locus y dividiéndolo entre el número total de alelos estudiados

La frecuencia génica- alélica se calculará por cuenta simple:

$$f(A) = \# \text{ alelos observados} / \# \text{ total de alelos}$$

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Diagnóstico diferente de MPS con sospechas de enfermedades complejas, obtenido de la base de datos del Instituto de Genética Médica – GENOMICS (Cali)

Pacientes originarios de regiones del suroccidente colombiano

Todos los pacientes firmaron un consentimiento infor-

mado para el uso de datos.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no hubieran firmado el respectivo consentimiento informado – asentimiento para toma de muestra y uso de datos

### ASPECTOS BIOÉTICOS.

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas de comité de experimentación humana responsable y se adapta a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM); el nivel de esta investigación se ha categorizado como riesgo mínimo, ya que presenta un riesgo muy bajo de daño físico al participante al tratarse de un estudio retrospectivo de revisión de resultados.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes y han seguido los protocolos de su centro de trabajo.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos personales de pacientes y se obtuvo el respectivo consentimiento y asentimiento informado para el procesamiento de muestras y uso de datos de forma confidencial por parte del representante legal del paciente

### RESULTADOS

Al obtener los resultados de la secuenciación de exomas completos en 320 pacientes con diagnóstico diferente de MPS con sospechas de enfermedades complejas, se tabularon cada uno de los datos, anotando los alelos observados para cada locus concentrando los datos para posteriormente obtener las frecuencias alélicas de cada uno de ellos. Los datos se organizaron de acuerdo con el cambio de nucleótido, aminoácido y frecuencia alélica en la tabla 1.

Los alelos encontrados en cada uno de los genes que componen el complejo MPS presentaron diferentes distribuciones de frecuencias alélicas (Figura 1), las cuales se detallan a continuación:

Específicamente para el gen IDUA, asociado con la MPS I se presentaron 121 alelos, de estos, los que presentaron mayor frecuencia fueron los cambios p.His33Gln ( 0,32809) , la transición T>C ubicada en la posición

Chr4:983060 (0,31434), la transición A>G ubicada en la posición Chr4:985727 ( 0,28880) y la transición C>T en la posición Chr4:983809 ( 0,24558) , todos estos alelos se han relacionado con fenotipos benignos y no están reportados en pacientes que presenten la enfermedad.

Para el gen IDS, relacionado con la MPS II se encontraron 12 alelos, entre los más frecuentes para este grupo se reportó el hallado en la mutación sinónima p.Thr146=, encontrándose con una frecuencia alélica de 0,10806; seguido de este se encontró el cambio G>GA localizado en ChrX:14852574 con una frecuencia de 0,01768 y el cambio transicional C>A ubicado en ChrX:148586711 con una frecuencia de aparición de 0,01572.

En cuanto a los genes asociados con la MPS III, se encontraron 47 alelos asociado gen SGSH se destaca la presencia del cambio p.Val361Ile encontrado en 163/320 pacientes con una frecuencia de 0,32024, las variantes intrónicas 663+17T>C y 250-26C>T reportadas con una frecuencia de 0,29470 y 0,23576 respectivamente y la variante sinónima p.Arg820Trp que presentó una frecuencia alélica de 0,17682. Para el caso del gen NAGLU, se encontraron 36 variantes alélicas; el alelo sinónimo p.Ser141= se presentó con una frecuencia de 0,36149, así mismo, los alelos 531+50G>C, p.Arg737Gly y el cambio T>C ubicado en el Chr17:40699332, presentaron frecuencias 0,33399, 0,34971 y 0,35560 respectivamente. En el gen HGSNAT se encontraron 27 variantes alélicas, de estas las que presentaron una mayor frecuencia fueron p.tyr583= (0,36346), y los alelos ubicados en las posiciones Chr8: 43033368 consistente en la transversión C>A (0,01375) y Chr8:42995811 C>T ( 0,04322). En cuanto a los 19 alelos reportados en el gen GNS, el que presentó una mayor frecuencia de aparición fue el nuevo reporte ocurrido en la posición Chr12:65150485 C>T (0,30255); seguido del alelo p.Pro66= con una frecuencia 0,22593 y el cambio C>T ocurrido en la posición Chr12:65141588 ( 0,09037).

Sobre aquellos asociados con MPS IV, para el gen GALNS se reportaron 68 alelos diferentes, teniendo las variantes p.Glu477=, 634-19G>A, p.His236= frecuencias de 0,22200, 0,15914 y 0,15717 respectivamente. Así mismo, para el gen GLB1 se reportaron 91 variantes alélicas, de estas, el alelo p.Leu12= se presentó con mayor frecuencia (0,35363), seguida de p.Arg521Cys (0,36149) y c.-37C>G (0,27308) .

Para el gen ARSB asociado con la MPS VI se tabularon

27 variantes alélicas, el cambio intrónico 1143-27A>C se presentó con mayor frecuencia (0,24558), seguido de 313-26T>C ( 0,19253) y p.Val358Met (0,19057).

En cuanto al gen GUSB asociado con MPSVIII, se encontraron 50 variantes alélicas; el cambio ubicado en Chr7:65444359, consiste en T>TGA mostraron la frecuencia más alta entre todos los hallazgos del trabajo, presentando valores de frecuencia alélica de 0,47151 con presencia en 240/320 muestras.

Finalmente, sobre las 11 variantes alélicas encontradas en el gen HYAL1, asociado con MPS IX, se reportó que el cambio Chr3:50334359 T>C fue el que presentó la frecuencia más alta (0,05108) entre todas las variantes de este gen , seguida de Gly256Arg (0,02750).

**Tabla 1.** Frecuencia alélica encontrada en variantes génicas asociadas al complejo MPS

Tipo MPS	Gen	Posición	cambio de nucleotido	Cambio de aminoacido	Frecuencia alelica	
MPS I - Síndrome de Hurler	IDUA	Chr4: 980664	C>A		0,01179	
	IDUA	Chr4:980828	C>A		0,00393	
	IDUA	Chr4:980841	C>A		0,00393	
	IDUA	Chr4:980865	G>A		0,00393	
	IDUA	Chr4:980883	11T>C		p.Leu4Pro	0,00393
	IDUA	Chr4:980896	24C>A		p.Ala8=	0,21807
	IDUA	Chr4:980932	60G>A		p.Ala20=	0,21415
	IDUA	Chr4:980971	99T>G		p.His33Gln	0,32809
	IDUA	Chr4:980987	c.115G>A		p.Ala39Thr	0,00393
	IDUA	Chr4:981077	C>A			0,00393
	IDUA	Chr4:981546	C>A			0,00393
	IDUA	Chr4:981550	C>A			0,00393
	IDUA	Chr4:981564	C>A			0,00393
	IDUA	Chr4:981597	C>A			0,00393
	IDUA	Chr4:981673	235G>A		p.Ala79Thr	0,00393
	IDUA	Chr4:981684	246C>G		p.His82Gln	0,00393
	IDUA	Chr4:981746	C>A			0,00393
	IDUA	Chr4:981752	G>A			0,00393
	IDUA	Chr4:981786	C>A			0,00393
	IDUA	Chr4:982635	C>A			0,00982
	IDUA	Chr4:982736	C>G			0,00393
	IDUA	Chr4:982756	C>A			0,00393
	IDUA	Chr4:982784	C>A			0,00393
	IDUA	Chr4:982812	C>A			0,00393
	IDUA	Chr4:982814	C>A			0,00393
	IDUA	Chr4:982852	G>A			0,21415
	IDUA	Chr4:982913	G>C			0,00393
	IDUA	Chr4:982985	C>A			0,00393
	IDUA	Chr4:983014	G>C			0,00982
	IDUA	Chr4:983060	T>C			0,31434
	IDUA	Chr4:983130	G>T			0,00393
	IDUA	Chr4:983139	C>A			0,00393
IDUA	Chr4:983178	1549G>A		p.Gly517Arg	0,00393	
IDUA	Chr4:983183	C>T			0,00393	

IDUA	Chr4:983197	G>A		0,00393
IDUA	Chr4:983216	C>T		0,00196
IDUA	Chr4:983254	C>A		0,00393
IDUA	Chr4:983280	G>A		0,00393
IDUA	Chr4:983296	G>A		0,00393
IDUA	Chr4:983314	C>T		0,00786
IDUA	Chr4:983316	C>A		0,00393
IDUA	Chr4:983323	C>A		0,00393
IDUA	Chr4:983331	T>C		0,00393
IDUA	Chr4:983342	C>T		0,00393
IDUA	Chr4:983550	A>G		0,00393
IDUA	Chr4:983574	C>T		0,00393
IDUA	Chr4:983612	1115G>A	p.Arg372His	0,01179
IDUA	Chr4:983625	C>T		0,02358
IDUA	Chr4:983668	G>A		0,00393
IDUA	Chr4:983716	C>A		0,00393
IDUA	Chr4:983777	G>T		0,00393
IDUA	Chr4:983797	C>A		0,00393
IDUA	Chr4:983809	C>T		0,24558
IDUA	Chr4:983854	C>T		0,00393
IDUA	Chr4:983857	C>A		0,00393
IDUA	Chr4:983898	C>T		0,00982
IDUA	Chr4:983920	C>A		0,00393
IDUA	Chr4:983941	G>A		0,00393
IDUA	Chr4:983944	C>T		0,00393
IDUA	Chr4:983967	G>A		0,00393
IDUA	Chr4:984022	C>A		0,00393
IDUA	Chr4:984086	C>A		0,00393
IDUA	Chr4:984101	T>C		0,00393
IDUA	Chr4:84111	A>G		0,00393
IDUA	Chr4:984958	G>A		0,00786
IDUA	Chr4:984963	C>A		0,00393
IDUA	Chr4:984979	G>A		0,00786
IDUA	Chr4:985003	G>A		0,00393
IDUA	Chr4:985032	G>T		0,00982
IDUA	Chr4:985180	C>T		0,01375
IDUA	Chr4:985261	C>A		0,00786
IDUA	Chr4:985321	C>T		0,00196
IDUA	Chr4:985330	G>A		0,00393
IDUA	Chr4:985338	C>A		0,00393
IDUA	Chr4:985356	C>A		0,00393
IDUA	Chr4:985369	G>C		0,01375
IDUA	Chr4:985372	C>T		0,00786

IDUA	Chr4:985436	C>A		0,01572
IDUA	Chr4:985445	G>T		0,00393
IDUA	Chr4:985462	C>A		0,01179
IDUA	Chr4:985465	C>G		0,00786
IDUA	Chr4:985468	C>A		0,00393
IDUA	Chr4:985475	T>A		0,03536
IDUA	Chr4:985727	A>G		0,28880
IDUA	Chr4:985994	C>G		0,00196
IDUA	Chr4:994452	352C>T	p.Leu118=	0,23379
IDUA	Chr4:994526	C>A		0,00589
IDUA	Chr4:994662	T>C		0,00393
IDUA	Chr4:995305	543T>C	p.Asn181=	0,07662
IDUA	Chr4:995422	590-45G>A		0,07662
IDUA	Chr4:995459	590-8C>T		0,07269
IDUA	Chr4:995820	G>A		0,01572
IDUA	Chr4:995868	891C>T	p.Asn297=	0,03143
IDUA	Chr4:995908	C>A		0,00393
IDUA	Chr4:995919	942G>C	p.Ala314=	0,06090
IDUA	Chr4:995997	972+48A>G		0,06090
IDUA	Chr4:996912	973-45G>C		0,06483
IDUA	Chr4:996068	G>A		0,01768
IDUA	Chr4:996165	1081G>A	p.Ala361Thr	0,07662
IDUA	Chr4:996231	C>A		0,00393
IDUA	Chr4:996248	1164G>C	p.Thr388=	0,04519
IDUA	Chr4:996250	C>A		0,00786
IDUA	Chr4:996258	1174C>T	p.Leu392=	0,00393
IDUA	Chr4:996489	C>G		0,00786
IDUA	Chr4:996501	1190-10delC		0,01375
IDUA	Chr4:996513	C>T		0,00786
IDUA	Chr4:996550	A>G		0,00982
IDUA	Chr4:996555	1225G>C	p.Gly409Arg	0,00982
IDUA	Chr4:996560	1230C>G	p.Thr410=	0,06287
IDUA	Chr4:996576	C>A		0,00982
IDUA	Chr4:996690	1360G>A	p.Val454Ile	0,06680
IDUA	Chr4:996762	C>A		0,03340
IDUA	Chr4:996768	1402+36T>C		0,06090
IDUA	Chr4:996837	C>A		0,01179
IDUA	Chr4:996888	1467C>T	p.Arg489=	0,07466
IDUA	Chr4:996941	C>A		0,00786
IDUA	Chr4:996979	C>A		0,01965
IDUA	Chr4:996986	1524+41G>T		0,04126
IDUA	Chr4:997095	1525-38T>C		0,09234
IDUA	Chr4:997190	1582C>G	p.Pro528Ala	0,00589
IDUA	Chr4:997910	C>A		0,01768
IDS	Chr X: 148564573	G>T		0,00393

	IDS	ChrX:148564648	G>T		0,00786
	IDS	ChrX: 148564703	1227G>A	p.Thr409=	0,00589
<b>MPS II - Sindrome de Hunter</b>	IDS	ChrX:148582520	467C>A	p.Pro156Gln	0,00786
	IDS	ChrX:148582522,	465T>A	p.Phe155Leu	0,00786
	IDS	ChrX:148582549	438C>T	p.Thr146=	0,10806
	IDS	ChrX:14852574	G>GA		0,01768
	IDS	ChrX:148583625	C>T		0,01179
	IDS	ChrX:148586546	G>A		0,00786
	IDS	ChrX:148586672	G>C		0,00589
	IDS	ChrX:148586711	C>A		0,01572
	IDS	ChrX:148586673	C>A		0,01179
	<b>MPS III - Sindrome de SanFili- po A</b>	SGSH	Chr17:78178125	C>A	
SGSH		Chr17:78178844	2409G>A	p.Thr803=	0,00786
SGSH		Chr17:78178893	2458C>T	p.Arg820Trp	0,17682
SGSH		Chr17:78178905	C>A		0,00393
SGSH		Chr17: 78178916	C>T		0,05108
SGSH		Chr17:78178931	2496C>T	pl.Leu832=	0,00393
SGSH		Chr17:78178998	C>A		0,00786
SGSH		Chr17:78180817	C>A		0,00196
SGSH		Chr17:78180840	2763C>T	p.Ile921=	0,00982
SGSH		Chr17:78181957	G>A		0,01179
SGSH		Chr17:78181958	2829C>T	p.Gly943=	0,00786
SGSH		Chr17:78181996	A>G		0,01375
SGSH		Chr17:78182014	2885G>A	p.Arg962Gln	0,00589
SGSH		Chr17:78182125	C>A		0,03143
SGSH		Chr17:78184314	G>A		0,00393
SGSH		Chr17:78184374	C>A		0,00393
SGSH		Chr17:78184679	1081G>A	p.Val361Ile	0,32024
SGSH		Chr17:78184702	T>C		0,00393
SGSH		Chr17:78184711	G>A		0,00589
SGSH		Chr17:78184713	C>A		0,00393
SGSH		Chr17:78184761	G>A		0,00589
SGSH		Chr17:78185953	C>A		0,00786
SGSH		Chr17:78186077	746-4A>G		0,00982
SGSH		Chr17:78187565	C>T		0,00589
SGSH		Chr17:78187673	675C>T	p.Phe225=	0,00786
SGSH		Chr17: 78187720	664-36T>C		0,16503
SGSH		Chr17:78187721	664-39_664-38delCT		0,12181
SGSH		Ch17:78187734	664-50G>A		0,02161
SGSH		Chr17:78187884	T>C		0,00786
SGSH		Chr17:78187954	663+17T>C		0,29470
SGSH	Chr17:78187993	G>T		0,00589	
SGSH	Ch17:78188028	G>A		0,00589	
SGSH	Chr17:78188794	C>T		0,01179	
SGSH	Chr17:78188963	250-26C>T		0,23576	



	SGSH	Chr17:78190794	C>A		0,00589
	SGSH	Chr17:78191017	G>T		0,00786
	SGSH	Chr17:78191030	89-39G>A		0,03733
	SGSH	Chr17:78191036	89-45G>A		0,03733
	SGSH	Chr17:78193986	C>A		0,02358
	SGSH	Chr17:78194002	88+23C>G		0,00589
	SGSH	Chr17:78196622	C>A		0,00393
	SGSH	Chr17:78196612	C>A		0,00393
	SGSH	Chr17:78196506	C>A		0,00393
	SGSH	Chr17:78195371	G>T		0,00393
	SGSH	Chr17:78195366	T>G		0,00393
	SGSH	Chr17:78194160	G>A		0,00589
	SGSH	Chr17:78194084	G>C		0,00393
	NAGLU	Chr17:40688275	C>A		0,00393
	NAGLU	Chr17:40688327	C>A		0,01179
<b>MPS III - Sindrome de SanFili- po B</b>	NAGLU	Chr17:40688359	C>A		0,01375
	NAGLU	Chr17:40688395	C>A		0,00589
	NAGLU	Chr17:40688426	G>T		0,00393
	NAGLU	Chr17:40688445	T>C		0,00393
	NAGLU	Chr17:40688453	G>A		0,00589
	NAGLU	Chr17:40688477	G>T		0,00786
	NAGLU	Chr17:40688505	C>A		0,00589
	NAGLU	Chr17:40688544	C>T		0,00589
	NAGLU	Chr17:40688628	C>A		0,00786
	NAGLU	Chr17:40688688	C>A		0,00786
	NAGLU	Chr17:40688722	C>A		0,01375
	NAGLU	Chr17:40689453	421T>A	p.Ser141Thr	0,01768
	NAGLU	Chr17:40689455	423T>C	p.Ser141=	0,36149
	NAGLU	Chr17:40689613	531+50G>C		0,33399
	NAGLU	Chr17:40690500	675G>T	p.Leu225=	0,00393
	NAGLU	Chr17:40690646	C>A		0,00393
	NAGLU	Chr17:40690667	C>T		0,00393
	NAGLU	Chr17:40690792	764+19C>G		0,00786
	NAGLU	Chr17:40690824	C>A		0,00589
	NAGLU	Chr17:40693136	933C>G	p.Ala311=	0,00393
	NAGLU	Chr17:40693239	T>C		0,00589
	NAGLU	Chr17:40695174	T>A		0,00589
	NAGLU	Chr17:40695470	1446G>A	p.Arg482=	0,00393
	NAGLU	Chr17:40695812	1788C>T	p.Gly596=	0,00393
	NAGLU	Chr17:40695813	G>A		0,00393
	NAGLU	Chr17:40695922	C>A		0,00589
NAGLU	Chr17:40695929	C>A		0,00786	
NAGLU	Chr17:40695953	C>A		0,00393	
NAGLU	Chr17:40696007	1983G>A	p.Lys661=	0,00393	
NAGLU	Chr17:40696233	2209C>G	p.Arg737Gly	0,34971	

	NAGLU	Chr17:40699116	C>T		0,00393
	NAGLU	Chr17:40699291	G>A		0,23969
	NAGLU	Chr17:40699317	G>A		0,00393
	NAGLU	Chr17:40699332	T>C		0,35560
	HGSNAT	Chr8:42995588	G>A		0,00393
	HGSNAT	Chr8:42995614	C>A		0,00393
	HGSNAT	Chr8:42995639	C>A		0,00393
	HGSNAT	Chr8:42995653,	G>A		0,00393
	HGSNAT	Chr8:42995680	C>A		0,00393
	HGSNAT	Chr8:42995702	G>A		0,00393
	HGSNAT	Chr8:42995739	C>A		0,00393
	HGSNAT	Chr8:42995747	G>A		0,00393
	HGSNAT	Chr8:42995811	C>T		0,04322
	HGSNAT	Chr8:43002090	G>A		0,00393
<b>MPS III - Sindrome de SanFili- po C</b>	HGSNAT	Chr8:43014181	A>G		0,00393
	HGSNAT	Chr8:43014187	C>T		0,00393
	HGSNAT	Chr8:43023066	C>T		0,01768
	HGSNAT	Chr8:43023066	CTT>C		0,00393
	HGSNAT	Chr8:43023066	CT>C		0,03536
	HGSNAT	Chr8:43023124	C>A		0,00393
	HGSNAT	Chr8:43023140	C>A		0,00786
	HGSNAT	Chr8:43023152	C>T		0,00786
	HGSNAT	Chr8:43025706	C>A		0,00589
	HGSNAT	Chr8:43027474	C>T		0,00393
	HGSNAT	Chr8: 43033368	C>A		0,01375
	HGSNAT	Chr8:43035648	G>A		0,03536
	HGSNAT	Chr8:43052839	1567A>C	p.Lys523Gln	0,00786
	HGSNAT	Chr8:4305353	1749T>C	p.tyr583=	0,36346
	HGSNAT	Chr8:43054644	1840G>A	p.Val614Ile	0,00786
	HGSNAT	Chr8:43054647	1843G>A	p.Ala15Thr	0,00589
	HGSNAT	Chr8:43054684	1880A>G	p.Tyr628Cys	0,00786
	GNS	Chr12:65110530	1650T>C	p.His550=	0,01572
	GNS	Chr12:65110582	1598G>A	p.Arg533His	0,00196
	GNS	Chr12:65116872	A>T		0,00196
	GNS	Chr12:65122816	A>G		0,00393
	GNS	Chr12:65130856	C>T		0,00393
	GNS	Chr12:65133282	G>A		0,00393
	GNS	Chr12:65136943	T>G		0,00393
	GNS	Chr12:65137136	G>A		0,00982
	GNS	Chr12:65139405	C>T		0,01179
GNS	Chr12:65141588	C>T		0,09037	
GNS	Chr12:65141707	253-10delT		0,00393	
GNS	Chr12:65141722	C>T		0,00393	
GNS	Chr12:65146439	C>T		0,00393	
GNS	Chr12:65146532	198G>A	p.Pro66=	0,22593	

**MPS IV -  
 Síndrome  
 de Morquio  
 A**

GNS	Chr12:65150485	C>T		0,30255
GNS	Chr12:65150526	G>A		0,03733
GNS	Chr12:65152901	G>C		0,01179
GNS	Chr12:65153036	21C>G	p.Ala7=	0,01179
GNS	Chr12:65153038	C>A		0,02947
GALNS	Chr16:88884378	C>T		0,00393
GALNS	Chr16:88884459	1438G>T	p.Val480Phe	0,00393
GALNS	Chr16:88884466	1431G>A	p.Glu477=	0,22200
GALNS	Chr16:88884484	1413C>T	p.Val471=	0,00393
GALNS	Chr16:88884521	1376C>T	p.Ala459Val	0,00393
GALNS	Chr16:88888955	C>A		0,00393
GALNS	Chr16:88889083	1278G>T	p.Gly426=	0,00393
GALNS	Chr16:88889163	C>T		0,02358
GALNS	Chr16:88824853	1156C>T	p.Arg386Cys	0,00196
GALNS	Chr16:88891139	G>A		0,04519
GALNS	Chr16:88891146	1242+29G>A		0,00589
GALNS	Chr16:88891240	1177G>T	p.Ala393Ser	0,04519
GALNS	Chr16:88893095	A>T		0,00393
GALNS	Chr16:88893125	C>A		0,00393
GALNS	Chr16:88893288	G>A		0,00196
GALNS	Chr16:88893295	T>C		0,00786
GALNS	Chr16:88898507	901G>T	p.Gly301Cys	0,00393
GALNS	Chr16:88901579	898+42G>C		0,03733
GALNS	Chr16:88901594	C>T		0,00393
GALNS	Chr16:88901596	898+25C>G		0,03733
GALNS	Chr16:88901673	846C>T	p.Phe282=	0,04126
GALNS	Chr16:88902111	758+22C>T		0,03733
GALNS	Chr16:88902183	708C>T	p.His236=	0,15717
GALNS	Chr16:88902199	692C>G	p.Ala231Gly	0,03733
GALNS	Chr16:88902276	634-19G>A		0,15914
GALNS	Chr16:88902277	634-20C>T		0,07662
GALNS	Chr16:88902643	599C>T	p.Thr200Met	0,01572
GALNS	Chr16:88903999	C>T		0,00393
GALNS	Chr16:88904019	G>A		0,00393
GALNS	Chr16:88904020	566+10C>T		0,00393
GALNS	Chr16:88904086	510T>C	p.Tyr170=	0,04126
GALNS	Chr16:88904166	C>A		0,00393
GALNS	Chr16:88904210	C>A		0,00393
GALNS	Chr16:88904220	C>A		0,00393
GALNS	Chr16:88904222	C>A		0,00393
GALNS	Chr16:88907499	T>C		0,00393
GALNS	Chr16:88907516	G>A		0,00393
GALNS	Chr16:88907553	C>A		0,00393
GALNS	Chr16:88908306	318C>T	p.Asn106=	0,01572
GALNS	Chr16:88908418	G>A		0,00393

GALNS	Chr16:88909065	c.244+49C>T		0,00982
GALNS	Chr16:88909081	C>A		0,00393
GALNS	Chr16:88909086	C>T		0,00393
GALNS	Chr16:88909095	244+19C>T		0,07859
GALNS	Chr16:88909118	240G>A	p.Ser80=	0,00393
GALNS	Chr16:88909159	199C>A	p.Leu67Met	0,02358
GALNS	Chr16:88909161	C>T		0,00393
GALNS	Chr16:88909445	T>C		0,01375
GALNS	Chr16:88909446	C>T		0,00393
GALNS	Chr16:88909494	T>G		0,00393
GALNS	Chr16:88921634	G>G		0,17092
GALNS	Chr16:88921925	C>A		0,00393
GALNS	Chr16:88922603	G>A		0,00786
GALNS	Chr16:88922630	T>C		0,01179
GALNS	Chr16:88923157	C>A		0,00786
GALNS	Chr16:88923377	-92T>C		0,00982
GALNS	Chr16:88923391	C>A		0,03340
GALNS	Chr16:88923505	C>A		0,00393
GALNS	Chr16:88923669	T>C		0,00393
GALNS	Chr16:88925112	A>G		0,00393
GALNS	Chr16:88926089	A>G		0,04715
GALNS	Chr16:88926388	C>T		0,02358
GALNS	Chr16:88926412	C>G		0,01179
GALNS	Chr16:88926432	G>A		0,00786
GALNS	Chr16:88926633	C<T		0,01179
GALNS	Chr16:88926725	C>A		0,01572
GALNS	Chr16:88927312	C>T		0,01768
GALNS	Chr16:88927314	C>T		0,01572
GLB1	Chr11:134146536	C>T		0,02161
GLB1	Chr11:134146643	C>A		0,00589
GLB1	Chr11:134146680	G>A		0,00786
GLB1	Chr11:134147095	C>G		0,00786
<b>MPS IV - Sindrome de Morquio B</b>	GLB1	Chr11:134147151	CT>C	0,01572
	GLB1	Chr11:134147154	C>G	0,00786
	GLB1	Chr11:134147336	C>A	0,00589
	GLB1	Chr11:134147600	T>C	0,01572
	GLB1	Chr11:134147603	G>T	0,00196
	GLB1	Chr11:134147716	G>A	0,00393
	GLB1	Chr11:134147792	C>A	0,00393
	GLB1	Chr11:134151949	G>T	0,00393
	GLB1	Chr11:134151975	G>C	0,25147
	GLB1	Chr11:134151983	T>C	0,00393
	GLB1	Chr11:134158745	A>G	0,08251
	GLB1	Chr11:134158780	A>C	0,00786
	GLB1	Chr11:134175069	T>C	0,00196

GLB1	Chr11:134179555	G>T		0,00196
GLB1	Chr11:134179557	G>T		0,00393
GLB1	Chr11:134179644	T>C		0,00393
GLB1	Chr11:134179686	C>T		0,01179
GLB1	Chr11:134181022	G>T		0,00393
GLB1	Chr11:134182253	C>A		0,00196
GLB1	Chr11:134182345	G>A		0,00393
GLB1	Chr11:134182353	C>A		0,00393
GLB1	Chr11:134182360	G>C		0,00393
GLB1	Chr11:134182370	A>G		0,00393
GLB1	Chr11:134182374	C>A		0,00393
GLB1	Chr11:134182375	G>A		0,35167
GLB1	Chr11:134183290	G>A		0,00589
GLB1	Chr11:134184235	C>A		0,00982
GLB1	Chr11:134184263	C>A		0,00786
GLB1	Chr11:134188542	T>C		0,22790
GLB1	Chr11:134188851	A>T		0,01375
GLB1	Chr11:134188851	A>AT		0,47937
GLB1	Chr11:134201912	G>T		0,00982
GLB1	chr11:134201992	A>G		0,00589
GLB1	Chr11: 134202036	C>T		0,09430
GLB1	Chr11:134212766	C>A		0,00982
GLB1	Chr11:134212821	C>A		0,00982
GLB1	Chr11:134212829	T>C		0,00393
GLB1	Chr11:134214326	C>G		0,01179
GLB1	Chr11:134226201	C>T		0,00393
GLB1	Chr11:134226244	G>A		0,00393
GLB1	Chr11:134226278	C>T		0,04322
GLB1	Chr11:134226291	A>G		0,02947
GLB1	Chr11:134229010	G>A		0,00786
GLB1	Chr11:134229016	C>A		0,00589
GLB1	Chr11:134234269	A>G		0,00786
GLB1	Chr11:134237113	C>A		0,19253
GLB1	Chr11:134237116	G>C		0,00393
GLB1	Chr11:134237192	G>T		0,00393
GLB1	Chr11:134238569	C>T		0,00393
GLB1	Chr11:134238599	C>T		0,01179
GLB1	Chr11:134238603	G>A		0,03340
GLB1	Chr11:134239760	C>T		0,00786
GLB1	Chr11:134240213	C>T		0,00393
GLB1	Chr11:134240949	T>C		0,01768
GLB1	Chr11:134241248	C>A		0,00589
GLB1	Chr3:33055688	1594A>G	p.Ser532Gly	0,01768
GLB1	Chr3:33055705	1577G>A	p.Gly526Asp	0,00393
GLB1	Chr3:33055721	1561C>T	p.Arg521Cys	0,36149

	GLB1	Chr3:33055849	A>G		0,00393
	GLB1	Chr3:33058254	1426C>T	p.Leu476=	0,00196
	GLB1	Chr3:33058304	T>C		0,00393
	GLB1	Chr3:33058310	1370G>A	p.Arg457Gln	0,00393
	GLB1	Chr3:33058314	C>A		0,00589
	GLB1	Chr3:33059981	913C>T	p.Leu305Phe	0,00589
	GLB1	Chr3:rs34421970	T>C		0,00982
	GLB1	Chr3: 33063050	1233+8T>C		0,11198
	GLB1	Chr3:33093515	793-19C>T		0,00786
	GLB1	Chr3:33094973	792+10G>T		0,04912
	GLB1	Chr3:33106934	552+21G>A		0,00589
	GLB1	Chr3:33107060	458-11T>C		0,02947
	GLB1	Chr3:33109814	C>A		0,00196
	GLB1	Chr3:33110383	325C>T	p.Arg109Trp	0,01375
	GLB1	Chr3:33113992	T>G		0,01768
	GLB1	Chr3:33118597	G>T		0,00393
	GLB1	Chr3:33118631,	G>A		0,05894
	GLB1	Chr3:33118725	C>T		0,00393
	GLB1	Chr3:33134385	G>A		0,00982
	GLB1	Chr3:33134392	G>A		0,00589
	GLB1	Chr3:33134598	T>C		0,09430
	GLB1	Chr3:33134676	C>A		0,00786
	GLB1	Chr3:33134707	GTCC>G		0,00393
	GLB1	Chr3:33134720	C>A		0,00982
	GLB1	Chr3:33135151	G>A		0,01179
	GLB1	Chr3:33135231	C>A		0,01572
	GLB1	Chr3:33135232	G>A		0,01179
	GLB1	Chr3:33138544	34T>C	p.Leu12=	0,35363
	GLB1	Chr3:33138614	c.-37C>G		0,27308
	ARSB	chr5:78076294	C>A		0,00393
	ARSB	chr5:78076460	1362G>A	p. Pro454=	0,02358
	ARSB	Chr5:78076517	G>C		0,10216
	ARSB	Chr5: 78077829	1214-32T>C		0,02358
	ARSB	Chr5: 78111892	T>A		0,00393
	ARSB	Chr5:78135201	1191G>A	p. Pro397=	0,09823
	ARSB	Chr5: 78135241	1151G>A	p.Ser384Asn	0,03143
	ARSB	Chr5:78135276	1143-27A>C		0,24558
	ARSB	Chr5: 78181423	1126G>A	p.Val376Met	0,13949
	ARSB	Chr5:78181477	1072G>A	p.Val358Met	0,19057
	ARSB	Chr5:78181481	1068A>T	p.Thr356=	0,00393
	ARSB	Chr5: 78181577	972A>G	p.Gly324=	0,01375
	ARSB	Chr5:78251347	691-22T>C		0,07073
	ARSB	Chr5:78260406	A>G		0,00393
	ARSB	Chr5:78264879	A>G		0,00393
	ARSB	Chr5:78265041,	313-26T>C		0,19253

**MPS VI -  
Sindrome  
de Maro-  
teaux-Lamy**

	ARSB	Chr5:78265051	C>A		0,00196
	ARSB	Chr5: 78280721,	C>A		0,00589
	ARSB	Chr5:78280731	G>A		0,00393
	ARSB	Chr5:78280741	C>A		0,00589
	ARSB	Chr5:78280751,	G>A		0,00393
	ARSB	Chr5:78280759	C>A		0,00196
	ARSB	Chr5:78280767	C>A		0,00196
	ARSB	Chr5:78280778	C>A		0,00393
	ARSB	Chr:78280943	C>A		0,00393
	ARSB	Chr:78280951	C>A		0,00196
	ARSB	Chr:78281112	C>A		0,00589
	GUSB	Chr5:21459730	G>T		0,00786
	GUSB	Chr5:21470675	C>A		0,01768
	GUSB	Chr5:21491446	G>T		0,25737
	GUSB	Chr5:21495221	A>C		0,00786
	GUSB	Chr5:21495250	G>C		0,01375
	GUSB	Chr5:21495276	C>T		0,01572
	GUSB	Chr5:21497180	G>A		0,01179
	GUSB	Chr5:21497187	C>T		0,01572
	GUSB	Chr5:21497216	T>C		0,00393
	GUSB	Chr5:68931069	G>C		0,11198
	GUSB	Chr5:68931122	C>A		0,07073
	GUSB	Chr5:68931132	G>A		0,03536
<b>MPS VIII- Sindrome de Sly</b>	GUSB	Chr5:68931140	A>G		0,09823
	GUSB	Chr5:68931142	T>G		0,00393
	GUSB	Chr5:68931163	C>G		0,00393
	GUSB	Chr5:68931230	C>T		0,01965
	GUSB	Chr5:68931498	C>T		0,02554
	GUSB	Chr5:68931550	C>T		0,00786
	GUSB	Chr5:68931777	G>A		0,01572
	GUSB	Chr5:68931795	T>C		0,00982
	GUSB	Chr5:68931885	A>G		0,01179
	GUSB	Chr5:68931933	C>G		0,03340
	GUSB	Chr5:68932186	C>CTT		0,01965
	GUSB	Chr6:58250813	G>A		0,01375
	GUSB	Chr6:58250856	T>C		0,03143
	GUSB	Chr6:57245114	G>A		0,01572
	GUSB	Chr7: 57245137	T>C		0,00393
	GUSB	Chr7:57245156	G>A		0,00393
	GUSB	Chr7: 57245184	G>A		0,03536
	GUSB	Chr7:57245205	T>C		0,00393
	GUSB	Chr7:57245216	C>A		0,00393
	GUSB	Chr7:57245958	G>A		0,01179
GUSB	Chr7:57247635	C>T		0,00393	
GUSB	Chr7:65425894	1946T>C	p.Leu649Pro	0,27505	

<b>MPS IX - Sindrome de Natowicz</b>	GUSB	Chr7:65426054	C>A		0,23772
	GUSB	Chr7:65429359	1740C>T	p.Tyr580=	0,09823
	GUSB	Chr7:65435401	C>A		0,00786
	GUSB	Chr7:65439344	G>A		0,00786
	GUSB	Chr7: 65439451	C>G		0,01179
	GUSB	Chr7:65439467	C>T		0,00786
	GUSB	Chr7:65439879	1065+27C>G		0,25933
	GUSB	Chr7:65441106	C>A		0,04322
	GUSB	Chr7:65444359	T>TGA		0,47151
	GUSB	Chr7:65445173	C>T		0,04322
	GUSB	Chr7:65445180	A>C		0,02750
	GUSB	Chr7:65445184	G>C		0,01572
	GUSB	Chr7:65445385	222C>T	p.Thr74=	0,01179
	GUSB	Chr7:65447004	C>A		0,01965
	GUSB	Chr7:65447009	162C>T	p.Asn54=	0,00786
	GUSB	Chr7: 65447182	c:-12G>A		0,06090
	HYAL1	Chr3:50334231	T>A		0,02358
	HYAL1	Chr3:50334359	T>C		0,05108
	HYAL1	Chr3:50336661	T>C		0,02554
	HYAL1	Chr3:50340154	C>A		0,03536
	HYAL1	Chr3:50334114	G>A		0,00589
	HYAL1	Chr3:50339622	766G>A	Gly256Arg	0,02750
	HYAL1	Chr3:50332690	C>A		0,01572
	HYAL1	Chr3:50339564	G>T		0,00786
	HYAL1	Chr3:50339939	C>A		0,01375
	HYAL1	Chr3:50332697	G>A		0,00589
	HYAL1	Chr3:50334700	C>T		0,01179

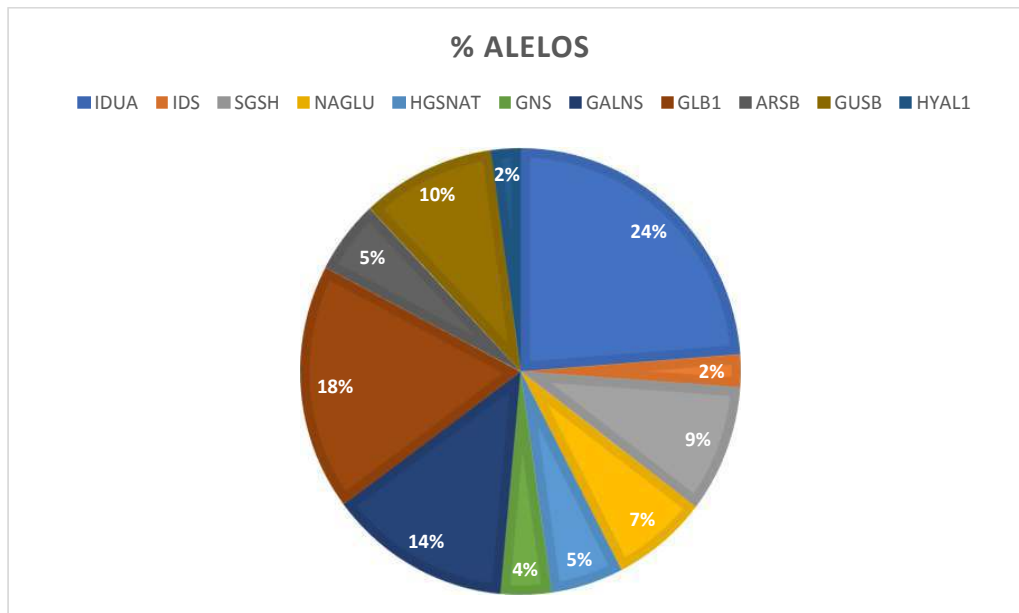


Figura 1. Porcentaje de alelos encontrados en genes asociados al complejo MPS



## DISCUSION

En los últimos años, con el advenimiento de técnicas de diagnóstico basadas en la secuenciación masiva del ADN, se ha incrementado la información con respecto a variantes asociadas a diferentes enfermedades. Esta tecnología ha permitido la identificación de miles de alelos asociados a la etiopatogenia de gran variedad de enfermedades, así como a la identificación de biomarcadores que pueden usarse para informar la predicción de enfermedades, identificación de mecanismos causales y la priorización de nuevos objetivos biológicos en los programas de descubrimiento de fármacos (11).

Por otra parte, son pocos los estudios muy pocos estudios y con información limitada sobre cálculo de estimaciones de frecuencias alélicas de las variantes del complejo MPS en la población Colombiana, delimitados geográficamente, con un número reducido de participantes, y con deficiencias metodológicas técnicas, lo cual conlleva a tener un conocimiento parcial y no adecuado para su abordaje integral que incluya un estudio familiar e identificación de portadores para la identificación del riesgo de heredabilidad.

Para el presente estudio de frecuencia alélica realizado mediante la secuenciación del exoma completo mediante la plataforma Illumina, en 320 pacientes del Sur-occidente Colombiano con patologías diferentes y no diagnosticados clínicamente con MPS, se reportaron 509 variantes asociadas al complejo MPS; de estas, 262 no han sido informadas previamente, lo cual implica resaltar la importancia de su estudio, clasificación y efecto en la funcionalidad de la proteína y su expresión poblacional.

Las frecuencias alélicas reportadas en estos pacientes con patologías diferentes y no diagnosticados clínicamente con MPS oscilaron entre 0,00393 (2 alelos) y 0,47937 (248 alelos). Las investigaciones realizadas por Gómez et al (2012) en pacientes afectados con MPS, para MPS I y II, se encontraron 0,45 casos por 100.000 nacimientos para cada una de ellas. La frecuencia hallada para la "MPS III en Cundinamarca y Boyacá, 0,17 casos por 100.000 nacidos vivos. No encontraron ningún paciente con MPS tipo VII y IX (6)1.

En el gen IDUA se presentó el mayor porcentaje de alelos reconocidos (24%), 11 de estos se encontraron distribuidas entre el exón 1 y 10 y los intrones 5 y 7, los cuales se encontraron también en los estudios realizados por Bertola et al (2011) en pacientes confirmados con MPS I (12). La heterogeneidad y la prevalencia de

mutaciones destacan la importancia de los estudios de detección multinacionales para ayudar a dilucidar la relación genotipo-fenotipo en trastornos como la MPS I que se caracterizan por una heterogeneidad alélica extensa.

En cuanto a los alelos encontrados en el gen GALNS, caracterizado por ser uno de los más estudiados mundialmente, con altas frecuencias mutacionales, se encontró la presencia de 14% de los alelos totales. En este estudio, la variante c.1431G>A fué la más frecuente con un 60% de los alelos, seguido en frecuencia por las mutaciones benignas p.H36= y la variante intrónica 634-19G>A con 41% y 34% respectivamente. Estos alelos no se han encontrado presentes en población afectada con MPS IVA, por lo que se consideran polimorfismos (13,14).

En todos los demás genes asociados al complejo MPS no se encontraron alelos que presenten una alta incidencia en población afectada, por lo que la literatura actual sobre las posibles mutaciones asociadas a estos genes es reducida, generando un componente importante en el conocimiento de los polimorfismos encontrados en personas sin la enfermedad.

La frecuencia de las variantes genéticas, varían al cambiar las frecuencias alélicas. De esta manera, si existen dos alelos de un mismo gen, éste es considerado como polimórfico y cada nuevo alelo que surge en la población aumenta el polimorfismo del gen. Para considerarlo como tal, la frecuencia del alelo más común debe ser menor al 99%, y para un alelo poco común debe superar al menos el 0,005% de frecuencia en la población; los alelos que no alcanzan estas frecuencias son considerados como raros (15). Se cree que las variantes genéticas que están fuera del alcance de los estudios de asociación con mayor poder estadístico contribuyen a la falta de heredabilidad de muchos rasgos humanos, incluidas las variantes comunes (denotadas por una frecuencia de alelos menores [MAF]> 5%) de muy débil efecto, baja frecuencia (MAF 1-5%) y variantes raras (MAF <1%) de efecto pequeño a moderado, o una combinación de ambos, con varios escenarios posibles, todos considerados plausibles en estudios de simulación (16,17).

Los esfuerzos adicionales para descubrir asociaciones inducidas por variantes raras y de baja frecuencia a través de la secuenciación del exoma y la investigación bioinformática permiten avances continuos de la proporción de heredabilidad explicada por variantes en

todo el espectro de frecuencias. Las estimaciones de heredabilidad de todo el genoma dependen en gran medida de los supuestos sobre el desequilibrio de ligamiento, la frecuencia de los alelos y la certeza del genotipo, por lo que futuros estudios alrededor de estos supuestos serán necesarios para comprender el impacto de los alelos al fenotipo-genotipo de los pacientes.

En Colombia, se hace difícil el cálculo de la frecuencia de estas enfermedades porque generalmente solo se diagnostican algunos casos que usualmente corresponden a los casos más graves, siendo poco diagnosticados los casos leves o portadores de mutaciones (9,10).

Por este motivo se hacen necesarios estudios que brinden información asociada a las frecuencias alélicas poblacionales de mutaciones presentes en la población del suroccidente Colombiano, a fin de tener información

completa y actualizada sobre su carga, lo que permitirá alertar a la comunidad médica y a las autoridades de salud a fin de identificar precozmente e instaurar programas de diagnóstico temprano, ya que en la actualidad se encuentra tratamiento específico para varias de ellas, asociado a la importancia del manejo transdisciplinario que minimice la morbilidad – mortalidad atribuida este complejo patológico, incluyendo un adecuado asesoramiento genético y búsqueda de posibles dianas terapéuticas dirigidas; permitiendo un acercamiento a la medicina de precisión.

#### **CONFLICTO DE INTERESES Y FINANCIACIÓN.**

Los autores declaran no tener conflictos de intereses. Proyecto financiado con recursos propios.

---

#### **Referencias**

1. Lin HY, Chan WC, Chen LJ, Lee YC, Yeh SI (2019). Ophthalmologic manifestations in Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Genomic Med*; 7(5):e00617. <https://doi.org/10.1002/mgg3.617>
2. Moreno-Giraldo et al (2020) Genomic variability of the mucopolysaccharidosis complex in southwestern Colombia. *Genet Mol Res*; 19(2): gmr18502
3. Manger B (2010) Lysosomal storage diseases. *Z Rheumatol*; 69(6):527-38
4. Stapleton M, Hoshina H, Sawamoto K, Kubaski F, Mason RW, Mackenzie WG et al. (2019) Critical review of current MPS guidelines and management. *Mol Genet Metab*. Mar; 126(3):238-245
5. Khan, S. A., Peracha, H., Ballhausen, D., Wiesbauer, A., Rohrbach, M., Gautschi, M. Tomatsu, S. (2017). Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*; 121(3), 227–240. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.016>
6. Gómez AM, García-Robles R and Suárez-Obando F (2012). Estimación de las frecuencias de las mucopolisacaridosis y análisis de agrupamiento espacial en los departamentos de Cundinamarca y Boyacá. *Biomédica*; 32: 602-9.
7. Ministerio de salud y protección social. (MINSALUD) (2018). Resolución número 5 2 6 5 d e 2018. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-5265-de-2018.pdf>. Accessed 12 July 2019
8. Instituto Nacional de Salud (INS). Comportamiento epidemiológico de las enfermedades huérfanas. Colombia, 2016 hasta semana epidemiológica 05 de 2019 <https://eventos/BoletinEpidemiologico/2019%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%205.pdf>. Accessed 19 July 2019
9. Barrera LA. (2009) Estudios Bioquímicos de los errores innatos del metabolismo en Colombia, durante dos décadas. *Rev Acad Colomb Cienc Exactas Fis Natu*; 33:377-97.
10. Bernal JE, Briceño I. (2006) Genetic and other diseases in the pottery of Tumaco-La Tolita culture in Colombia-Ecuador. *Clin Genet*; 70:188-91
11. Amorim, C., Gao, Z., Baker, Z., Diesel, J. F., Simons, Y. B., Haque, I. S., Pickrell, J., & Przeworski, M. (2017). The population genetics of human disease: The case of recessive, lethal mutations. *PLoS Genet*, 13(9), e1006915. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006915>

12. Bertola F, Filocamo M, Casati G, Mort M, et al. (2011). IDUA Mutational profiling of a cohort of 102 European patients with mucopolysaccharidosis type i: identification and characterization of 35 novel alfa-L-iduronidase (IDUA) alleles. *Hum Mutat*; 32: E2189-210.
13. Caciotti A, Tonin R, Rigoldi M, Ferri L, et al. (2014). Optimizing the Molecular Diagnosis of GALNS: Novel Methods to Define and Characterize Morquio A Syndrome- Associated Mutations. *Hum Mutat*; 36: 357-68
14. Morrone A, Caciotti A, Atwood R, Davidson K, et al. (2014). Morquio a syndrome- associated mutation: A review of alterations in the GALNS gene and a new locus-specific database. *Hum Mutat.* 35: 1271-9.
15. Hernández-Rodríguez A.W., Trejo-Medinilla F. de M. (2014) Estudio Genético Poblacional de Frecuencias Alélicas para 15 marcadores STR presentes en la Población del Estado de Zacatecas Aplicado a la Práctica Forense. *Arch Med*; 10(1):1-24
16. Bombá, L., Walter, K. & Soranzo, N. (2017). The impact of rare and low-frequency genetic variants in common disease. *Genome Biol*; 18, 77 <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1212-4>
17. Zanetti A, D'Avanzo F, Rigon L, Rampazzo A, et al. (2019). Molecular diagnosis of patients affected by mucopolysaccharidosis: a multicenter study. *Eur J Pediatr*; 178: 739- 753