



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA DE ENFERMERÍA**

INSITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA

**HIPERFENILALANINEMIAS: IDENTIFICACIÓN DE
PORTADORES Y ESTIMACIÓN DE LA
PREVALENCIA EN INDIVIDUOS MEXICANOS**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADA EN ENFERMERÍA**

PRESENTA:

YOSSELIN MARLEN DELGADILLO JUÁREZ

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. ELVIA CRISTINA MENDOZA CAAMAL

ASESORAS:

MTRA. MIRIAM JUÁREZ JUÁREZ

LIC. VIRIDIANA GARCÍA HERNÁNDEZ



CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

A mi papá

Por su apoyo constante durante toda mi vida, por confiar en mí y nunca dudar de lo que soy capaz.

A mi hermana

Por estar siempre pendiente de mí y por darme ánimo para seguir.

A mi hermano y a mi mamá

Por siempre recibirme con amor y creer en mí.

A mi abuelita

Por cuidarme toda la vida.

Para mí

Por el esfuerzo y las ganas de seguir adelante.

Agradecimientos

Agradezco principalmente a la Dra. Elvia Cristina Mendoza Caamal y a la Dra. Lorena Orozco por la paciencia, el tiempo, la atención y los consejos para poder llevar a cabo este proyecto.

De igual manera a la Mtra. Miriam Juárez Juárez, el Mtro. Luis Manuel Mendoza Cruz, la Lic. Viridiana García Hernández y Lic. Eva Cruz Ramales por todo el ánimo y el apoyo.

Se agradece a Humberto García Ortiz, Francisco Barajas Olmos, Angélica Martínez Hernández, Isabel Cicerón Arellano y Adriana Reséndiz Rodríguez por su apoyo en el análisis y la obtención de los datos.

Agradezco a la Dra. Andrea Soto Aguirre y a la Lic. María Evereidy Alba Castro por ser mis compañeras en este proceso.

Índice

Agradecimientos

I. Resumen	1
II. Abstract	3
III. Introducción	5
IV. Antecedentes	7
V. Marco Teórico	9
VI. Justificación	21
VII. Planteamiento de problema	22
VIII. Pregunta de investigación	22
IX. Objetivos	23
Objetivo General	23
Objetivos Específicos	23
X. Material y Métodos	24
a) Diseño del estudio	24
b) Universo	24
c) Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	24
d) Variables.....	25
e) Estrategia general.....	26
Análisis Genómico	26
1. Obtención de las muestras.....	26
2. Análisis de los exones de los genes responsables de las Hiperfenilalaninemias	26
3. Exploración de las variantes en bases de datos públicas	27
4. Cálculo de la frecuencia de portadores y estimación de la prevalencia de las Hiperfenilalaninemias	37
f) Análisis estadístico	28
g) Consideraciones bioéticas.....	29
XI. Resultados	30
XII. Discusión	48
XIII. Conclusión	52
XIV. Bibliografía	53
XV. Anexos	56

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación de las HPAs.	9
Tabla 2. Genes de las HPAs.....	14
Tabla 3. Niveles de pterinas en las HPABH4.....	18
Tabla 4. Descripción de variables.....	25
Tabla 5. Frecuencia del sexo de la muestra.	30
Tabla 6. Frecuencia del rango de edad de la muestra.....	30
Tabla 7. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en el gen <i>PAH</i>	33
Tabla 8. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en el gen <i>PTS</i>	41
Tabla 9. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en el gen <i>GCH1</i>	43
Tabla 10. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en el gen <i>QDPR</i> ...	45
Tabla 11. Cálculo de prevalencia de la enfermedad y la frecuencia de portadores en de las HPAs en México.	47

Índice de figuras

Figura 1. Biosíntesis y regeneración de BH4.	12
Figura 2. Patrón de herencia autosómico recesivo	15
Figura 3. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en el gen <i>PAH</i> en mestizos e indígenas.....	32
Figura 4. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en el gen <i>PTS</i> en mestizos e indígenas.....	40
Figura 5. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en el gen <i>GCH1</i> en mestizos e indígenas.....	42
Figura 6. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en el gen <i>QDPR</i> en mestizos e indígenas.....	44

I. Resumen

Introducción: Las hiperfenilalaninemias (HPAs) son errores innatos del metabolismo que requieren un diagnóstico y tratamiento oportuno. El tamiz neonatal es una herramienta fundamental para su detección; sin embargo, en México no se ha logrado una cobertura global y poblaciones como la indígena tienen acceso limitado y como consecuencia se desconoce su epidemiología. Por lo que, el objetivo de este estudio fue identificar a los portadores de variantes patogénicas y probablemente patogénicas (VP/VPP) en los genes responsables de las HPAs y estimar su prevalencia en nuestra población.

Material y Métodos: Estudio transversal, observacional y descriptivo. Se analizaron los exones de los genes PAH, PTS, QDPR, GCH1 y PCBD1 en una muestra de 2,217 individuos voluntarios mexicanos que fueron previamente secuenciados genéticamente. La clasificación de las variantes se realizó siguiendo las guías de la ACMG-AMP y se utilizaron las bases de datos públicas ClinVar y gnomAD, así como las herramientas Franklin y Varsome. Se consideraron las VP y VPP para el cálculo de portadores y se estimó su prevalencia siguiendo los principios de Hardy-Weinberg.

Resultados: Encontramos que la HPA más frecuente fue la fenilcetonuria con 1 portador por cada 67 individuos y una prevalencia global de 1:18,054. En cuanto a las HPA por deficiencia de BH4 (HPABH4), la más frecuente fue la tipo A con una prevalencia global de 1:786,414, seguida de la B y C que tuvieron la misma prevalencia (1:2,184,484).

Conclusión: Se observó que la prevalencia de la fenilcetonuria fue mayor a lo reportado en la literatura, lo que sugiere que puede estar subdiagnosticada. De las

HPABH4 el tipo A fue la más frecuente mientras que de la tipo D no encontramos variantes. Este es el primer estudio en donde se reporta la frecuencia de portadores de HPAs en mexicanos y se calcula su prevalencia con base en datos genómicos, además contribuye al conocimiento del espectro mutacional de los genes relacionados con estos trastornos.

Palabras clave: HPAs. Hiperfenilalaninemias, HPABH4. Hiperfenilalaninemias por deficiencia de BH4.

II. Abstract

Introduction: Hyperphenylalaninemias (HPAs) are a monogenic inborn error metabolic of etiology that require timely diagnosis and treatment. Newborn screening is a fundamental tool for their detection; however, in Mexico, global coverage has not been achieved and populations such as the indigenous population have limited access and, as a consequence, their epidemiology is unknown. Therefore, the objective of this study was to identify carriers of pathogenic variants and likely pathogenic variants in the genes responsible for HPABH4 and to estimate their prevalence in our population.

Materials and methods: Cross-sectional, observational and descriptive study. The exons of the PAH, PTS, QDPR, GCH1 and PCBD1 genes were analyzed in a sample of 2,217 Mexican volunteer individuals who were previously genetically sequenced. Variant classification was performed following ACMG-AMP guidelines and the public databases ClinVar and gnomAD as well as the Franklin and Varsome tools were used. Pathogenic and likely pathogenic variants were considered for the calculation of carriers and their prevalence was estimated by Hardy-Weinberg equation.

Results: We found that the most frequent type of HPAs was phenylketonuria with 1 carrier for every 67 individuals and a global prevalence of 1:18,054. As for HPAs due to BH4 deficiency (HPABH4), the most frequent was type A with a global prevalence of 1:786,414, followed by B and C which had the same prevalence (1:2,184,484).

Conclusions: It was observed that the prevalence of phenylketonuria was higher than reported in the literature, suggesting that it can be underdiagnosed. Of the

HPABH4, type A was the most frequent, while type D was not found. This is the first study in which the frequency of carriers of HPAs in Mexicans is reported and their prevalence is calculated based on genomic data, and it also contributes to the knowledge of the mutational spectrum of the genes related to these disorders.

Keywords: HPAs. Hyperphenylalaninemias, HPABH4. Hyperphenylalaninemias, due to BH4 deficiency.

III. Introducción

Las hiperfenilalaninemias (HPAs) son errores innatos del metabolismo de causa monogénica que se heredan con un patrón autosómico recesivo. Se dividen en dos grupos, la fenilcetonuria (PKU) y aquellas por deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH4; HPABH4) (1,2).

PKU es la HPA más frecuente y corresponde al 98% de estas. Es causado por mutaciones en el gen *PAH*, el cuál codifica para la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) que cataliza la hidroxilación de fenilalanina (Phe) a tirosina (Tyr). A la fecha, se han reportado 1,557 mutaciones diferentes en este gen (1,2) y en pacientes mexicanos se ha descrito un amplio espectro de ellas (3). La prevalencia a nivel mundial de PKU es de 1:24,000 nacidos vivos, sin embargo, ésta varía entre poblaciones, así encontramos países como Italia, Irlanda y Egipto en donde la prevalencia es alta (1:4,000-5,000) y otros que presentan una frecuencia extremadamente baja (1:125,000-227,273) como en Tailandia y Japón (4). En México, con base en los resultados del tamiz neonatal (TN), se ha estimado una prevalencia de 1:27,546 (5). En cuanto a los portadores de PKU, se estima que el 2% de la población europea es portador de una variante patogénica (6), sin embargo, en nuestro país este dato se desconoce.

Por otro lado, el grupo de las HPABH4, responsable del restante 2% de las HPAs, se subdivide en 4 tipos: A, B, C y D; son debidas a mutaciones en los genes *PTS*, *GCH1*, *QDPR* y *PCBD1*, respectivamente. Estos genes codifican enzimas que participan en la biosíntesis y regeneración de la BH4, la cual es cofactor de la enzima PAH (6, 7). La epidemiología de las HPABH4 en el mundo se desconoce, pero se estima que la

más frecuente es el tipo A (8). En nuestro país la prevalencia también es desconocida, así como su espectro mutacional.

Las HPAs sin tratamiento presentan un amplio espectro fenotípico, caracterizado por manifestaciones neurológicas como discapacidad intelectual, epilepsia, problemas conductuales, psiquiátricos y de movimientos, entre otros (9). Estas enfermedades son llamadas accionables, debido a que su diagnóstico y tratamiento oportuno puede evitar la aparición de sus síntomas y secuelas. Así, PKU fue el primer error innato del metabolismo en tener un programa de tamizaje neonatal exitoso (10). El TN es considerado como una estrategia útil para la detección de las HPAs, sin embargo, en nuestro país no se ha logrado una cobertura total, además hay poblaciones como la indígena que tienen un acceso limitado a los servicios de salud y como consecuencia las HPAs podrían estar subdiagnosticadas (11, 12).

En la actualidad, la secuenciación de nueva generación representa una herramienta fundamental para conocer las variantes genéticas presentes en una población, así como para identificar a los portadores y estimar la prevalencia de enfermedades con patrón de herencia autosómico recesivo, como las HPAs (13). El conocer la epidemiología de estas enfermedades permitirá a los tomadores de decisiones en salud enfocar las políticas públicas. Por lo que, el objetivo de este trabajo es identificar las variantes patogénicas (VP) y probablemente patogénicas (VPP) presentes en los exones de los genes responsables de las HPAs en una muestra de 2,217 individuos mexicanos (1,111 mestizos y 1,106 indígenas), para conocer la frecuencia de portadores, estimar la prevalencia de estas enfermedades y conocer su espectro mutacional.

IV. Antecedentes

La PKU fue descrita por primera vez en 1934, por el Dr. Asbjörn Fölling, quien reportó a dos hermanos de origen noruego que presentaban discapacidad intelectual y un olor “mohoso”. Dichos pacientes presentaron acumulación de ácido fenilpirúvico y fenilacético en orina como resultado de la incapacidad de metabolizar la Phe. Tres años después, Lionel Penrose le otorgó el nombre de “fenilcetonuria”, el cual ha persistido hasta la actualidad (9, 14).

Para el año 1963, el microbiólogo médico Robert Guthrie desarrolla una prueba de tamizaje para su detección a partir de la recolección de gotas de sangre de recién nacidos en papel filtro, dando origen al TN en el mundo. A la fecha, es uno de los errores innatos del metabolismo en ser incluido en la mayoría de los TNs (15).

En México, el tamizaje de la PKU comenzó en 1973 por iniciativa del Dr. Velázquez Arellano, quién reportó por primera vez la experiencia en el tratamiento de esta enfermedad en nuestro país (14, 16). No obstante, este programa fue suspendido y reiniciado gradualmente hasta la década de los 90s (15, 16). Sin embargo, en un estudio epidemiológico en Latinoamérica, se documenta que en México existen subsectores del sistema de salud en donde la cobertura del TN para PKU es menor al 40% (11).

En nuestro país, existen pocos estudios sobre las HPAs. En el 2008, un estudio realizado en el estado de Nuevo León reportó los resultados del TN de 42,264 niños, en el que sólo se detectó un caso de PKU (17). Posteriormente, en el 2018 Vela-Amieva y cols calcularon la prevalencia nacional de PKU a partir de 1,273,727 muestras de TN, mostrando una prevalencia de 3.6 casos por cada 100,000 recién nacidos vivos o bien 1 caso por cada 27,546 recién nacidos vivos (5).

En otro estudio realizado por Vela-Amieva, donde se realizó la secuenciación completa del gen *PAH* en 48 pacientes con PKU, se reportaron 34 variantes, donde la variante intrónica c.60+5G>T fue la más frecuente en el estado de Jalisco. Esta variante es común en población danesa y española lo que sugiere un efecto fundador como consecuencia de la colonización durante el siglo XVI (18). En el 2021, el mismo grupo, secuenció a 124 pacientes encontrando 60 variantes diferentes, concluyendo que el espectro mutacional de HPA/PKU en México es complejo y heterogéneo (3).

Con respecto a las HPABH4, en México sólo hay un reporte de Fernandez y cols. donde se analizó el gen *PTS* en 5 pacientes de 4 familias, encontrando 3 variantes diferentes; dos ya habían sido reportadas (p.Arg25Ter y p.Val132TyrfsTer19) y una nueva (p.Ala111Ser) que estuvo presente en el 50% de los alelos (19).

V. Marco teórico

Las HPAs son un grupo de enfermedades monogénicas que pertenecen a los errores innatos del metabolismo. Son causadas por deficiencias en enzimas que participan en la conversión de Phe a Tyr (1,7). Estos trastornos son heterogéneos, el grado y la ubicación de la deficiencia enzimática determinará la gravedad clínica, así como el tratamiento y pronóstico (7).

Clasificación

Las HPAs se clasifican en dos grandes grupos, la PKU y las HPABH4 (también llamadas HPAs no-PKU). El primer grupo es debido a deficiencias en la enzima PAH, mientras que el segundo incluye cuatro subtipos que van del A al D y son causados por deficiencia en diferentes enzimas (Tabla 1) que participan en la biosíntesis y regeneración de BH4 (7).

Tabla 1. Clasificación de las HPAs.

	Tipo	Enzima Deficiente
PKU	Fenilcetonuria	Fenilalanina hidroxilasa (PAH)
HPABH4	Hiperfenilalaninemia por deficiencia de BH4 tipo A (HPABH4A)	6-Piruvil-Tetrahidropterina Sintetasa (PTPS)
	Hiperfenilalaninemia por deficiencia de BH4 tipo B (HPABH4B)	GTP Ciclohidrolasa I (GTPCH)
	Hiperfenilalaninemia por deficiencia de BH4 tipo C (HPABH4C)	Dihidropteridina Reductasa (DHPR)

Hiperfenilalaninemia por deficiencia de BH4 tipo D (HPABH4D)	Pterina-4-alfa-Carbinolamina Deshidratasa (PCD)
--	---

Fuente: (7) Tendi EA, Guarnaccia M, Morello G, Cavallaro S. The Utility of Genomic Testing for Hyperphenylalaninemia. J Clin Med. el 18 de febrero de 2022;11(4):1061.

Epidemiología

PKU corresponde al 98% de los casos de HPA y su prevalencia mundial es de 1:24,000 nacidos vivos, sin embargo, su frecuencia varía entre poblaciones. De esta manera, existen países en donde la prevalencia es alta como en Italia (1:4,000), Irlanda (1:4,545) y Egipto (1:5,000) y otros donde es extremadamente rara como en Tailandia (1:227,273) y Japón (1:125,000) (4). Con lo que respecta a los portadores de PKU, en población caucásica se calcula que el 2% de la población general es portadora (6). En México, con base a los resultados de TN, se estima que la PKU tiene una prevalencia de 1:27,546 nacidos vivos (5), no obstante, la frecuencia de portadores en nuestro país se desconoce.

Por otro lado, la prevalencia mundial de las HPABH4 no ha sido reportada, pero se estima que constituyen el 2% de todas las HPAs (8, 20). En México, a la fecha no existen reportes de su epidemiología.

Fisiopatología

La Phe es un aminoácido esencial obtenido de la dieta, se ha estimado que alrededor del 10 a 20% de la ingesta de Phe se usa para la renovación de proteínas y el restante se convierte en Tyr mediante la enzima PAH (7,9).

La enzima PAH forma parte de la familia de las hidroxilasas de los aminoácidos aromáticos (AAAHs) y se expresa principalmente en el hígado y en los riñones. Es

responsable de catalizar la hidroxilación de Phe a Tyr utilizando a la BH4 como su cofactor, además de hierro y oxígeno. La Tyr resultante tiene varios destinos metabólicos, entre ellos la producción de neurotransmisores (dopamina, adrenalina y norepinefrina), su conversión a melanina en los melanocitos y a tiroxina en la glándula tiroidea (7, 9).

Biosíntesis y regeneración de BH4

La BH4 pertenece a las pteridinas y es un cofactor esencial de las AAAHs. La biosíntesis y regeneración de BH4 es un proceso que implica una serie de pasos catalizados por enzimas y está regulada por tres vías: la biosíntesis de novo, vía de salvamento y la vía de reciclaje (Figura 1)(8).

La biosíntesis de novo comienza cuando la enzima GTP Ciclohidrolasa I (GTPCH) convierte el Trifosfato de Guanosina (GTP) en dihidroneopterina Trifosfato (NH₂-rTip). Posteriormente, la enzima 6-Piruvil-Tetrahydropterina Sintetasa (PTPS) transforma la NH₂-rTip en 6-piruviltetrahydrobiopterina (6-PTP), el cual formará a la BH4, a través dos últimos pasos catalizados por la Sepiapterina Reductasa (SR) (14, 46). El primer paso para convertir 6-PTP a BH4 se logra mediante las reductasas alternativas: carbonil reductasa (CR), aldosa reductasa (AR) y las 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (HSDH2), las cuales formarán la 1'-ceto-tetrahydropterina (1'-O-PH4) y la 2'-ceto-tetrahydropterina (2'-O-PH4) que se reducirán a BH4 (21).

Si esta última reducción no se logra, da lugar al segundo paso que es por la vía de salvamento, en donde 1'-O-PH4 y 2'-O-PH4 se reorganizarán en Sepiapterina (Sep) la cual mediante la enzima SR se convierte en 7,8-dihydrobiopterina (7,8-BH₂) que se regenera en BH4 por medio de la Dihydrofolato Reductasa (DHFR) (21, 22).

fenilacético que se eliminan mediante la orina (7, 9). De igual manera, los niveles de Phe elevados se relacionan con alteraciones de los patrones de expresión génica en el cerebro, síntesis de mielina, en la disminución de los niveles de glucosa cerebral y el aumento del estrés oxidativo (9).

Por otra parte, la falta de Tyr disminuye la formación de neurotransmisores debida a que es su precursor, causando alteraciones neuropsiquiátricas en los pacientes (9).

Genética

La enzima PAH está codificada por el gen *PAH* que se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 (12q23.2), presenta una longitud de 90kb y contiene 13 exones. A la fecha, se han reportado alrededor de 1,557 variantes causales de PKU, de acuerdo con la base de datos BIOPKU (1,2) y sus puntos calientes se localizan en los exones 7 y 11 (23, 24). En pacientes mexicanos con PKU se han descrito 60 variantes causales diferentes, las más frecuentes fueron c.60+5G>T, p.Val388Met, c. 441 + 5G > T y 1066-11G>A. De estas variantes se han identificado alrededor de 100 genotipos bialélicos, en donde la variante c.60+5G>T estuvo presente en el 11% de los individuos y se ha propuesto un efecto fundado en el estado de Jalisco (3).

El gen *PTS* tiene una longitud de 8 kb, contiene 6 exones (25) y codifica la enzima PTPS. En este gen, se han encontrado 199 variantes que se distribuyen a lo largo del gen y no se han descrito puntos calientes. De estas, sólo 191 causan HPA (46). Este gen, fue analizado previamente en 5 individuos mexicanos con HPA y se encontraron 3 variantes causantes de HPABH4A; p.Arg25Ter, p.Val132TyrfsTer19 y p.Ala111Ser, está última fue la más frecuente (19).

El gen *GCH1* contiene 7 exones y codifica la enzima GTPCH, en este gen se han descrito alrededor de 324 variantes, de las cuales sólo 11 son causantes de HPABH4B.

Con respecto al gen *QDPR*, éste contiene 7 exones y codifica la enzima DHPR, se han descrito 141 variantes a lo largo del gen.

Por último, en el gen *PCBD1* contiene 6 exones y codifica la enzima PCD, se han descrito en este gen 32 variantes de las cuales 30 causan HPA (21).

En cuanto al espectro mutacional de los genes *GCH1*, *QDPR* y *PCBD1* se desconoce en México.

Tabla 2. Genes de las HPAs.

Abreviatura	Gen	Localización cromosómica	Herencia	Fenotipo Número MIM	Número MIM del Gen/Locus
PKU	<i>PAH</i>	12q23.2	Autosómica Recesiva	261600	612349
HPABH4A	<i>PTS</i>	11q23.1	Autosómica Recesiva	261640	612719
HPABH4B	<i>GCH1</i>	14q22.2	Autosómica Recesiva	233910	600225
HPABH4C	<i>QDPR</i>	4p15.32	Autosómica Recesiva	261630	612676
HPABH4D	<i>PCBD1</i>	10q22.1	Autosómica Recesiva	264070	126090

Fuente: (1) OMIM Entry - # 261600 - PHENYLKETONURIA; PKU [Internet]. [citado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en:

<https://www.omim.org/entry/261600?search=261600&highlight=261600>

Patrón de herencia

Las HPAs tienen un patrón de herencia autosómico recesivo lo que significa que se necesita que ambos alelos estén mutados (homocigoto o heterocigoto compuesto) para presentar esta enfermedad. Cuando un individuo presenta un alelo mutado y el otro normal (heterocigoto), se le denomina portador. Los individuos portadores no presentan algún fenotipo, sin embargo, tienen riesgo para su descendencia. Cuando ambos progenitores son portadores, su riesgo por cada embarazo es de 25% de presentar la enfermedad, 50% de ser portador y 25% de ser sano (26) (Figura 1).

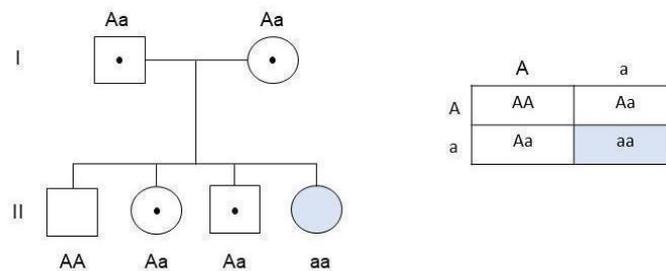


Figura 2. Patrón de herencia autosómico recesivo.

Manifestaciones Clínicas

El cuadro clínico de la PKU es muy heterogéneo, debido a que depende del grado de actividad residual de PAH y los niveles de Phe en sangre. La PKU se clasifica en 3 fenotipos diferentes dependiendo los niveles de Phe en sangre: PKU clásica (>1200 μM), PKU moderada (900–1200 μM) y PKU leve (600–900 μM) (4).

Generalmente, una actividad enzimática disminuida da como resultado concentraciones elevadas de Phe y por consecuencia niveles disminuidos de Tyr. La acumulación de Phe en fluidos corporales ocasiona la formación de ácido fenilpirúvico y fenilacético, que son responsables del “olor a moho” o a “humedad” característicos

de los pacientes; mientras que a nivel cerebral, existe una alteración de la sustancia blanca debido a que los niveles elevados de Phe interfieren con la síntesis de colesterol y otros lípidos cerebrales, lo que alteran la producción de mielina (9, 20).

Por otro lado, los niveles bajos de Tyr provocan una deficiencia de neurotransmisores como la dopamina, serotonina y norepinefrina causando una disfunción cognitiva y del comportamiento, así como alteraciones en el estado de ánimo y otros procesos cerebrales. Los signos predominantes de la deficiencia de dopamina son parkinsonismo y movimientos distónicos y para la deficiencia de serotonina se le atribuyen las alteraciones del patrón del sueño, trastornos de estado de ánimo e inestabilidad de la temperatura (8, 9).

Además, los bajos niveles de Tyr condicionan una disminución de la formación de melanina ocasionando hipopigmentación de la piel, ojos y cabello (9,20).

Es importante destacar que los individuos con PKU son asintomáticos en la etapa neonatal y sin un tratamiento oportuno los síntomas aparecen aproximadamente a los 3 meses de edad (20). Por otro lado, se ha reportado que los hijos de mujeres con PKU, sin manejo dietario durante la gestación, pueden presentar discapacidad intelectual, microcefalia, defectos cardíacos congénitos, así como restricción del crecimiento intrauterino y otras malformaciones, debido a la exposición de niveles elevados de Phe in utero (20).

En cuanto a las HPABH4 también presentan un amplio espectro clínico. La edad de aparición de los síntomas se desconoce, sin embargo, hasta el 40% de estos pacientes pueden permanecer asintomáticos durante el periodo neonatal (8). Las formas graves son el tipo A, B y C que presentan principalmente discapacidad intelectual, convulsiones, movimientos anormales, alteraciones de la postura y el tono

muscular, somnolencia, hipertermia recurrente sin infecciones, hipersalivación y disfagia. La depresión y la ansiedad son más frecuentes en pacientes con HPABH4B y tienen más probabilidad de presentar la Enfermedad de Parkinson (EP) (14). La HPABH4D, es denominada también como HPA benigna transitoria debido a que no presenta manifestaciones clínicas (20).

Tamizaje

El TN fue diseñado por el Dr. Robert Guthrie en 1963, inicialmente solo para PKU. Para 1973, el tamizaje comienza en México gracias al Dr. Velázquez Arellano, sin embargo, este programa se suspendió y la década de los 90s se inició gradualmente (29 16). Hasta el 2011, la Secretaría de Salud incorporó el TN (9, 15). En la actualidad, el TN se debe realizar obligatoriamente en todos los recién nacidos en el sector salud según la NOM-034 e incluye la detección de 6 enfermedades: Hipotiroidismo Congénito, Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Galactosemia, PKU, Fibrosis Quística y Deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (16).

A la fecha, no se conocen los datos sobre la cobertura del TN en México, en el año 2012 se reportó que era del 40% de la población, esto debido a que el sistema de salud mexicano se encuentra fragmentado (11).

El TN consiste en la recolección de gotas de sangre del talón del recién nacido sobre la tarjeta de Guthrie, el cual debe tomarse entre de las 24 a 72 horas de nacimiento, una vez que el neonato haya ingerido leche materna y/o fórmula. En este tamizaje se detectan los niveles elevados de Phe mediante la espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

Diagnóstico

Las pruebas diagnósticas se deben realizar en neonatos con dos TN positivos en diferentes muestras o en aquellos pacientes con sospecha clínica (discapacidad intelectual grave, problemas conductuales, psiquiátricos y de movimientos, epilepsia, hipopigmentación de la piel, ojos y cabello, eczema y un olor corporal a humedad). El estudio consiste en la medición de aminoácidos en plasma mediante MS/MS. Los niveles de Phe superiores a 120 $\mu\text{mol/L}$ y una relación de Phe y Tyr mayor 1 confirman el diagnóstico de HPAs (20).

Posteriormente, para establecer el diagnóstico diferencial entre las HPABH4, se analizan las pterinas en orina o en las gotas de sangre seca tomadas del TN. Cada tipo de HPABH4 presenta un patrón de pterina específico (8), como se representa en la tabla 3.

Tabla 3. Niveles de pterinas en las HPABH4.

Tipo	Neo	Bio
HPABH4A	↑	↓
HPABH4B	↓	↓
HPABH4C	n	↑
HPABH4D	↑	n-↓

NOTA: Neo-Neopterina, Bio-Biopterina, ↑- Niveles elevados, ↓-Niveles bajos, n-Niveles normales

Además, en el tipo D, es útil la medición de la primapterina debido a que se encuentra elevada (8).

Finalmente, la confirmación del diagnóstico para los tipos de HPAs se realiza mediante el análisis molecular de los genes que causan estas enfermedades. El panel de genes dirigidos es uno de los estudios más utilizados para analizar las variantes en estos genes, debido a que ofrece una mayor cobertura de las regiones de interés (7).

Tratamiento

El tratamiento de las HPAs está dirigido a estabilizar los niveles séricos de Phe y de neurotransmisores cerebrales (27).

Debido a que Phe es un aminoácido esencial, su concentración en sangre depende principalmente de su ingesta en la dieta, por lo que el pilar del tratamiento para la PKU es el manejo nutricional, con el fin de asegurar un crecimiento, desarrollo y funcionamiento mental óptimos para el paciente. Se deben mantener niveles de Phe en sangre de 120 y 360 $\mu\text{mol/L}$. Esta dieta se basa en la eliminación de las fuentes de proteínas animales, legumbres y frutos secos, así como la ingesta controlada de pan, pasta, arroz y algunas verduras (20,28).

Además, pueden existir deficiencias de micronutrientes como el calcio, hierro y vitamina B y D debido a que se encuentran especialmente en proteínas de origen animal, por lo que es importante administrar suplementos (20). Cabe mencionar que en los pacientes con HPABH4 no es necesario llevar una dieta restringida en Phe (27).

El tratamiento farmacológico en general de la PKU y las HPABH4 se basa en la administración de BH4 (10 a 20mg/kg/día). Para la corrección de los niveles de neurotransmisores se utiliza L-DOPA (10mg/kg/día) y 5-OH-triptófano (5-6mg/kg/día), para los pacientes con HPABH4, la L-DOPA se debe administrar en conjunto con

Carbidopa para evitar la destrucción de esta por la carboxilasa y en cuanto a los pacientes con menos de 10 kg es necesario administrar la L-DOPA y el 5-OH-triptófano cada 4 horas (27).

Por último, es importante vigilar las concentraciones de Phe, Tyr y otros aminoácidos en estos pacientes, así como realizar exámenes neuropsiquiátricos, evaluaciones regulares de su crecimiento y desarrollo. Cabe mencionar, que, si no se tiene un adecuado apego al tratamiento, los pacientes pueden presentar algunas secuelas, como la afección en las habilidades lingüísticas, de memoria y aprendizaje (20).

VI. Justificación

Las HPAs son un grupo de enfermedades monogénicas con un patrón de herencia autosómico recesivo, que requieren de un diagnóstico y tratamiento oportunos para evitar daños neurológicos irreversibles, es por ello que se han diseñado pruebas de TN para su temprana identificación. Sin embargo, a pesar de que los programas de tamizaje en nuestro país incorporaron la detección de PKU desde el 2011, algunas poblaciones como la indígena no han sido beneficiadas.

Existen diferentes tipos de HPAs, la más frecuente es la PKU con una prevalencia de 1:27,546 recién nacidos vivos (1). Las HPABH4 han sido pobremente estudiadas en nuestro país, por lo que no existen datos sobre su prevalencia.

Actualmente, la secuenciación de nueva generación representa una herramienta innovadora con la que es posible identificar variantes genéticas responsables de enfermedades monogénicas. En los padecimientos que tienen un patrón de herencia autosómico recesivo, como lo son las HPAs, es posible realizar la búsqueda de portadores de VP o VPP en población general con la finalidad de estimar su prevalencia y enfocar las políticas de salud.

VII. Planteamiento del problema

Las HPAs son un grupo de enfermedades pobremente estudiadas en nuestro país, las cuales se dividen en dos grupos, por un lado la PKU, de la cual es la única que se ha reportado la prevalencia en México, esta ha sido calculada a partir de datos basados en los resultados del TN, sin embargo existe evidencia de que este tamizaje no está disponible para toda la población mexicana y aún menos para poblaciones como la indígena las cuales tienen un acceso limitado a la los servicios de salud y como consecuencia no se encuentran dentro de los datos estadísticos (11, 12).

El segundo grupo son las HPABH4 de las que se desconoce la prevalencia en nuestro país, así como el espectro mutacional de los genes ocasionantes de estos trastornos (*PTS, GCH1, QDPR, PCBD1*),

VIII. Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de portadores de VP/VPP en los genes *PAH, PTS, GCH1, QDPR* y *PCBD1* en individuos mexicanos y la prevalencia de las HPAs en nuestra población?

IX. Objetivos

Objetivo general

Identificar las VP/VPP en los genes responsables de las HPAs en individuos voluntarios mexicanos y estimar la prevalencia de estas enfermedades en nuestra población.

Objetivos específicos

- Analizar los exones de los genes *PAH*, *PTS*, *GCH1*, *QDPR*, y *PCBD1* que previamente fueron secuenciados mediante la plataforma Sure-Select Human All Exon v2.0 (Illumina).
- Clasificar cada una de las variantes de acuerdo a las recomendaciones de la American College of Medical Genetics and Genomics mediante su estudio *in silico* con las plataformas Variant Effect Predictor (VEP), Franklin y Varsome.
- Calcular la frecuencia de portadores de VP/VPP y estimar la prevalencia de las diferentes HPAs en nuestra población.

X. Material y métodos

a) Diseño de estudio

Estudio transversal, observacional y descriptivo.

b) Universo

Población de estudio

Individuos mexicanos que fueron secuenciados en el laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas del Instituto Nacional de Medicina Genómica.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó por conveniencia, debido a que son individuos que fueron secuenciados previamente. Se incluyeron 2,217 individuos sanos voluntarios mexicanos en este estudio, que se realizó en el periodo 2021-2022, de los cuales 1,111 son mestizos y 1,106 indígenas.

c) Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

- Individuos mayores de 18 años.
- Individuos de ambos sexos.
- Individuos no relacionados.
- Individuos de población mestiza (que sus padres y 4 abuelos hayan nacido en territorio mexicano).
- Individuos de población indígena (que sus padres y 4 abuelos hablen la misma lengua indígena y nacieran en la misma comunidad, además de que se reconozcan como indígenas).
- Individuos que hayan firmado carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Individuos con antecedentes de familiares con enfermedades monogénicas.
- Individuos con diagnóstico previo de HPA.

Criterios de eliminación

- Individuos cuya secuenciación no cumple con los estándares de calidad para su análisis.

d) Variables

Tabla 4. Descripción de variables.

Variable	Tipo	Medición
Grupo étnico	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none">● Indígenas● Mestizos
Variantes en los genes <i>PAH</i> , <i>PTS</i> , <i>GCHI</i> , <i>QDPR</i> y <i>PCBD1</i>	Cualitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none">● Patogénicas● Probablemente patogénicas● Significado Incierto● Probablemente benigna● Benigna

e) Estrategia general

ANÁLISIS GENÓMICO

1. Obtención de muestras.

En este estudio se incluyeron muestras de individuos pertenecientes al biobanco y base de datos del laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas del Instituto Nacional de Medicina Genómica. La extracción de ADN se llevó a cabo a partir de linfocitos de sangre periférica mediante el kit de extracción QIAGEN.

2. Análisis de los exones de los genes responsables de las Hiperfenilalaninemias.

La secuenciación de los exomas de estos genes se hizo mediante la plataforma Sure-Select Human All Exon v2.0 (Illumina).

2.1 Llamado de las variantes.

La calidad de las lecturas crudas en formato FastQC, fueron evaluadas con el software Fast v0. 11, los adaptadores fueron retirados con el programa Trimmomatic v0.39. El genoma de referencia para tomar estas lecturas fue tomado de la base de datos del proyecto del Genoma Humano, versión 37 (HG37) utilizando Picard, BWA y GATK. Los archivos BAM producidos, fueron insertados al algoritmo de buenas prácticas de GATK para la identificación de variantes cortas (Indels y SNVs).

3. Exploración de las variantes en bases de datos públicas.

Se utilizaron bases de datos públicas dbSNP y gnomAD para determinar si las variantes ya tenían un registro o eran nuevas, así como conocer su epidemiología.

Posteriormente se buscaron en la base de datos ClinVar para conocer su significancia clínica, además se utilizaron las herramientas Franklin y Varsome para su clasificación (benigna, probablemente benigna, de significado incierto, probablemente patogénica y patogénica).

3.1 Análisis “*In silico*” de las variantes nuevas

Se realizó un análisis “*in silico*” de las variantes nuevas con la finalidad de predecir el efecto que tienen sobre la función de la proteína mediante la plataforma Variant Effect Predictor (VEP) con las predicciones de SIFT y Polyphen.

4. Cálculo de la frecuencia de portadores y estimación de la prevalencia de las HPAs.

Las variantes incluidas para realizar el cálculo de portadores fueron todas aquellas que fueron clasificadas como VP o VPP.

Se empleó la ecuación de Hardy-Weinberg para la estimación de la frecuencia de enfermedades (q^2) basado en la frecuencia de portadores ($2pq$) analizada en este estudio. Considerando que $p=1$.

La prevalencia de las HPAs se calculó directamente asumiendo que la prevalencia es igual a $(x/2n)$, en donde x es el número de cromosomas con variantes responsables de HPA y n el tamaño de muestra total.

Análisis estadístico

La estadística descriptiva de la muestra se realizó utilizando el programa SPSS versión 21, en donde se calcularon las frecuencias de las características de la muestra.

El cálculo de la frecuencia de portadores y estimación de la prevalencia de las HPAs se basó en el modelo de Hardy-Weinberg.

Para la estimación de la prevalencia de cada uno de estos trastornos se utilizó la fórmula $(x/2n)$, donde x representa el número de cromosomas con variantes causantes de HPA y n el tamaño de muestra total.

Consideraciones Bioéticas

Este trabajo se deriva del macroproyecto “Diversidad genómica y variantes raras que contribuyen al desarrollo de las enfermedades crónico-degenerativas en los grupos indígenas del territorio mexicano” con número de Dictamen 31/2011/I, el cual fue aprobado por el comité de investigación, bioética y bioseguridad del Instituto Nacional de Medicina Genómica.

Todos los individuos incluidos en este estudio firmaron una carta de consentimiento informado (Anexo 4) aprobada previamente por el comité de ética del Instituto.

XI. Resultados

Características generales de la población de estudio

Se realizó el análisis de los exones de los genes *PAH*, *PTS*, *GCH1*, *QDPR* y *PCBD1* en una muestra de 2,117 individuos mexicanos, de los cuales 1,111 (50.1%) fueron mestizos y 1,106 (49.9%) indígenas, más características de la muestra se presentan en las tablas 5 y 6.

Tabla 5. Frecuencia del sexo de la muestra.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
H	807	36.4%
M	1410	63.6%
Total	2217	100%

NOTA: H:Hombres. M:Mujeres.

Tabla 6. Frecuencia del rango de edad de la muestra.

Rango de Edad	Frecuencia	Porcentaje
18 a 39 años	72	3.2%
40 a 59 años	1194	53.9%
60 a 79 años	837	37.8%
80 a 99 años	113	5.1%

NE	1	0.0%
Total	2217	100%

NOTA: NE: No Especificado.

Gen *PAH*

En este estudio se identificaron 26 VP/VPP diferentes en el gen *PAH* (Tabla 7), 23 son de sentido equivocado, 2 en regiones de corte y empalme y una de cambio en el marco de lectura. De éstas, 16 se encontraron en población mestiza y 10 en los grupos étnicos Huasteco, Mixteco, Maya, Náhuatl, Chinanteco, Kaqchiquel y Mazateco. Ninguna de las variantes fue compartida por mestizo e indígenas.

La mayoría de las variantes en población mestiza se encuentran localizadas en el exón 11, mientras que en indígenas la mayor concentración se encuentra en los exones 6 y 12 (Figura 3).

PAH

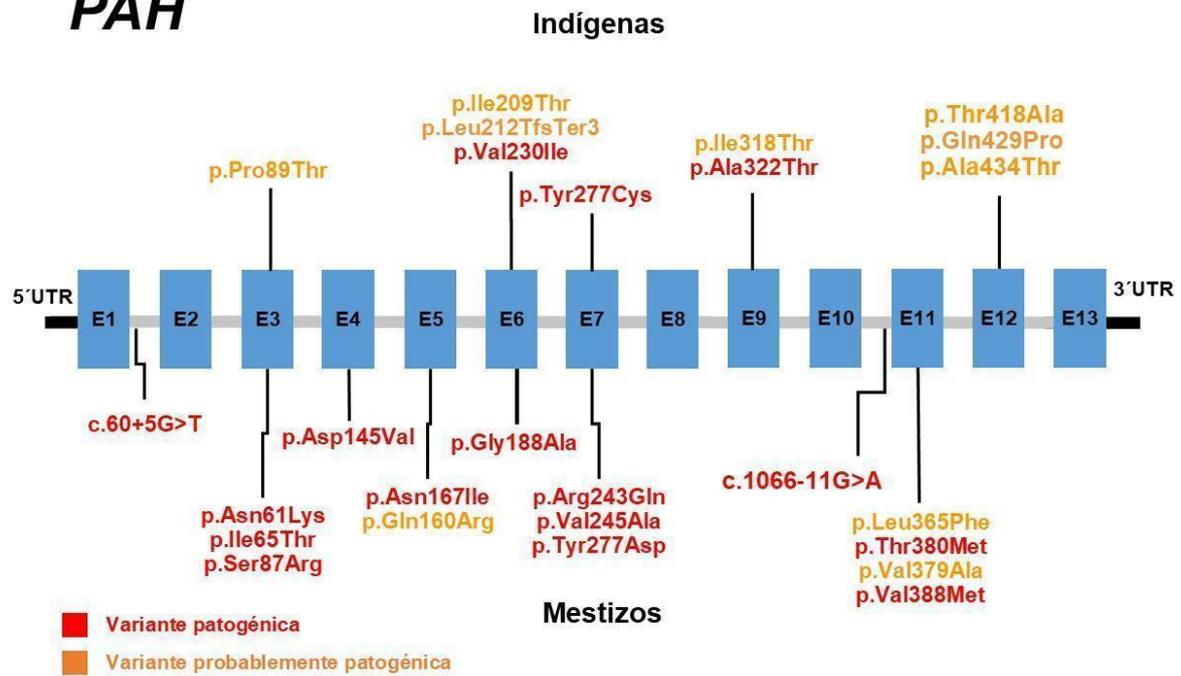


Figura 3. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en el gen *PAH* en mestizos e indígenas.

Tabla 7. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en el gen *PAH*.

Registro de SNP	c.DNA	Consecuencia de proteína	Frecuencia Alélica	Frecuencia Alélica gnomAD	SIFT	Polyphen	Status ClinVar	Status Franklin	Status Varsome	Status Final
rs1355432845	c.1300G>A	p.Ala434Thr	T=0.00022553 I= 0.00045208	0.00000397 7	Tolerado	Posiblemente dañino	NR	VPP	VP	VPP
rs794727047	c.1286A>C	p.Gln429Pro	T=0.00022553 I= 0.00045208	0.00000397 7	Deletéreo	Probablemente dañino	VSI	VPP	VP	VPP
rs62644501	c.1252A>G	p.Thr418Ala	T=0.00022553 I= 0.00045208	0.00000397 7	Deletéreo	Probablemente dañino	NR	VPP	VPP	VPP
rs62516101	c.1162G>A	p.Val388Met	T=0.00022553 M=0.00045004 5	0.00008844	Deletéreo	Probablemente dañino	VP	VP	VP	VP

NOTA: Se describe la clasificación de las variantes VP y/o VPP del gen *PAH* asignada de acuerdo con bases de datos públicas, como se menciona en el apartado 3 del Análisis Genómico.

I:Indígenas. M: Mestizos. NA. No aplica. NR. No registrado. T:Total. VP. Variante Patogénica. VPP. Variante Probablemente Patogénica. VSI. Variante de Significado Incierto.

Continuación de la tabla 7...

Registro de SNP	c.DNA	Consecuencia de proteína	Frecuencia Alélica	Frecuencia Alélica gnomAD	SIFT	Polyphen	Status ClinVar	Status Franklin	Status Varsome	Status Final
rs62642937	c.1139C>T	p.Thr380Met	T=0.00022553 M=0.000450045	0.0004175	Deletéreo	Probablemente dañino	VP	VP	VP	VP
rs746203167	c.1136T>C	p.Val379Ala	T=0.00067659 M=0.001350135	0.00002388	Deletéreo	Benigno	NR	VPP	VPP	VPP
rs951540129	c.1093C>T	p.Leu365Phe	T=0.00067659 M=0.001350135	0.00003981	Tolerado	Benigno	NR	VPP	VPP	VPP
rs5030855	c.1066-11G>A	NA	T=0.00022553 M=0.000450045	0.0002482	NA	NA	NR	VP	VP	VP

NOTA: Se describe la clasificación de las variantes VP y/o VPP del gen *PAH* asignada de acuerdo con bases de datos públicas, como se menciona en el apartado 3 del Análisis Genómico.

I:Indígenas. M: Mestizos. NA. No aplica. NR. No registrado. T:Total. VP. Variante Patogénica. VPP. Variante Probablemente Patogénica. VSI. Variante de Significado Incierto.

Continuación de la tabla 7...

Registro de SNP	c.DNA	Consecuencia de proteína	Frecuencia Alélica	Frecuencia Alélica gnomAD	SIFT	Polyphen	Status ClinVar	Status Franklin	Status Varsome	Status Final
rs62514957	c.964G>A	p.Ala322Thr	T= 0.00045106 I=0.000904159	0.00007165	Deletéreo	Probablemente dañino	VP	VP	VP	VP
rs62642918	c.953T>C	p.Ile318Thr	T=0.00022553 I= 0.00045208	0.000003979	Deletéreo	Probablemente dañino	NR	VPP	VP	VPP
rs62516155	c.830A>G	p.Tyr277Cys	T=0.00022553 I= 0.00045208	0.000007957	Deletéreo	Probablemente dañino	VP	VP	VP	VP
rs78655458	c.829T>G	p.Tyr277Asp	T=0.00022553 M=0.000450045	0.00001768	Deletéreo	Probablemente dañino	VP	VP	VP	VP

NOTA: Se describe la clasificación de las variantes VP y/o VPP del gen *PAH* asignada de acuerdo con bases de datos públicas, como se menciona en el apartado 3 del Análisis Genómico.

I:Indígenas. M: Mestizos. NA. No aplica. NR. No registrado. T:Total. VP. Variante Patogénica. VPP. Variante Probablemente Patogénica. VSI. Variante de Significado Incierto.

Continuación de la tabla 7...

Registro de SNP	c.DNA	Consecuencia de proteína	Frecuencia Alélica	Frecuencia Alélica gnomAD	SIFT	Polyphen	Status ClinVar	Status Franklin	Status Varsome	Status Final
rs76212747	c.734T>C	p.Val245Ala	T=0.00022553 M=0.00045004 5	0.0004600	Tolerado	Probablemente dañino	VP	VP	VP	VP
rs62508588	c.728G>A	p.Arg243Gln	T=0.00022553 M=0.00045004 5	0.00007566	Deletéreo	Probablemente dañino	VP	VP	VP	VP
rs62516152	c.688G>A	p.Val230Ile	T=0.00022553 I= 0.00045208	0.0004987	Tolerado	Benigno	VP	VP	VP	VP
NR	c.632dup	p.Leu212fs	T=0.00022553 I= 0.00045208	NR	NA	NA	NR	VPP	VP	VPP

NOTA: Se describe la clasificación de las variantes VP y/o VPP del gen *PAH* asignada de acuerdo con bases de datos públicas, como se menciona en el apartado 3 del Análisis Genómico.

I:Indígenas. M: Mestizos. NA. No aplica. NR. No registrado. T:Total. VP. Variante Patogénica. VPP. Variante Probablemente Patogénica. VSI. Variante de Significado Incierto.

Continuación de la tabla 7...

Registro de SNP	c.DNA	Consecuencia de proteína	Frecuencia Alélica	Frecuencia Alélica gnomAD	SIFT	Polyphen	Status ClinVar	Status Franklin	Status Varsome	Status Final
rs1409955402	c.626T>C	p.Ile209Thr	T=0.00022553 I= 0.00045208	0.00000397 8	Tolerado	Posiblemente dañino	NR	VPP	VPP	VPP
rs199475689	c.563G>C	p.Gly188Ala	T=0.00022553 M=0.00045004 5	0.00000397 9	Tolerado	Posiblemente dañino	VP	VPP	VP	VP
rs77554925	c.500A>T	p.Asn167Ile	T= 0.00067659 M=0.00135013 5	0.00003890	Deletéreo	Benigno	VPP	VP	VP	VP
rs199475601	c.479A>G	p.Gln160Arg	T=0.00022553 M=0.00045004 5	0.00000795 7	Tolerado	Benigno	NR	VPP	VPP	VPP

NOTA: Se describe la clasificación de las variantes VP y/o VPP del gen *PAH* asignada de acuerdo con bases de datos públicas, como se menciona en el apartado 3 del Análisis Genómico.

I:Indígenas. M: Mestizos. NA. No aplica. NR. No registrado. T:Total. VP. Variante Patogénica. VPP. Variante Probablemente Patogénica. VSI. Variante de Significado Incierto.

Continuación de la tabla 7...

Registro de SNP	c.DNA	Consecuencia de proteína	Frecuencia Alélica	Frecuencia Alélica gnomAD	SIFT	Polyphen	Status ClinVar	Status Franklin	Status Varsome	Status Final
rs140175796	c.434A>T	p.Asp145Val	T=0.00022553 M=0.00045004 5	0.00006011	Deletéreo	Probablemente dañino	VPP	VP	VP	VP
rs62507270	c.265C>A	p.Pro89Thr	T=0.00022553 I= 0.00045208 7	0.00000397	Tolerado	Benigno	NR	VPP	VPP	VPP
rs62516151	c.261C>A	p.Ser87Arg	T=0.00022553 M=0.00045004 5	0.00007071	Tolerado	Benigno	VPP	VP	VP	VP
rs75193786	c.194T>C	p.Ile65Thr	T=0.00022553 M=0.00045004 5	0.0002937	Deletéreo	Probablemente dañino	VP	VP	VP	VP

NOTA: Se describe la clasificación de las variantes VP y/o VPP del gen *PAH* asignada de acuerdo con bases de datos públicas, como se menciona en el apartado 3 del Análisis Genómico.

I:Indígenas. M: Mestizos. NA. No aplica. NR. No registrado. T:Total. VP. Variante Patogénica. VPP. Variante Probablemente Patogénica. VSI. Variante de Significado Incierto.

Continuación de la tabla 7...

Registro de SNP	c.DNA	Consecuencia de proteína	Frecuencia Alélica	Frecuencia Alélica gnomAD	SIFT	Polyphen	Status ClinVar	Status Franklin	Status Varsome	Status Final
rs199475634	c.183C>G	p.Asn61Lys	T=0.00022553 M=0.00045004 5	0.00001196	Deletéreo	Probablemente dañino	VPP	VP	VP	VP
rs62514895	c.60+5G>T	NA	T=0.00022553 M=0.00045004 5	0.00006719	NA	NA	VP	VP	VP	VP

NOTA: Se describe la clasificación de las variantes VP y/o VPP del gen *PAH* asignada de acuerdo con bases de datos públicas, como se menciona en el apartado 3 del Análisis Genómico.

I:Indígenas. M: Mestizos. NA. No aplica. NR. No registrado. T:Total. VP. Variante Patogénica. VPP. Variante Probablemente Patogénica. VSI. Variante de Significado Incierto.

Gen *PTS*

En el gen *PTS* se observaron 3 variantes diferentes, 2 de sentido equivocado (p.Val124Ala y p.Phe40Leu) y una sin sentido (p.Arg25Ter). La variante p.Val124Ala la presentó un mestizo mientras que p.Phe40Leu y p.Arg25Ter sólo estuvieron en indígenas, la primera en un Chinanteco y la segunda en un Totonaca (Figura 4).

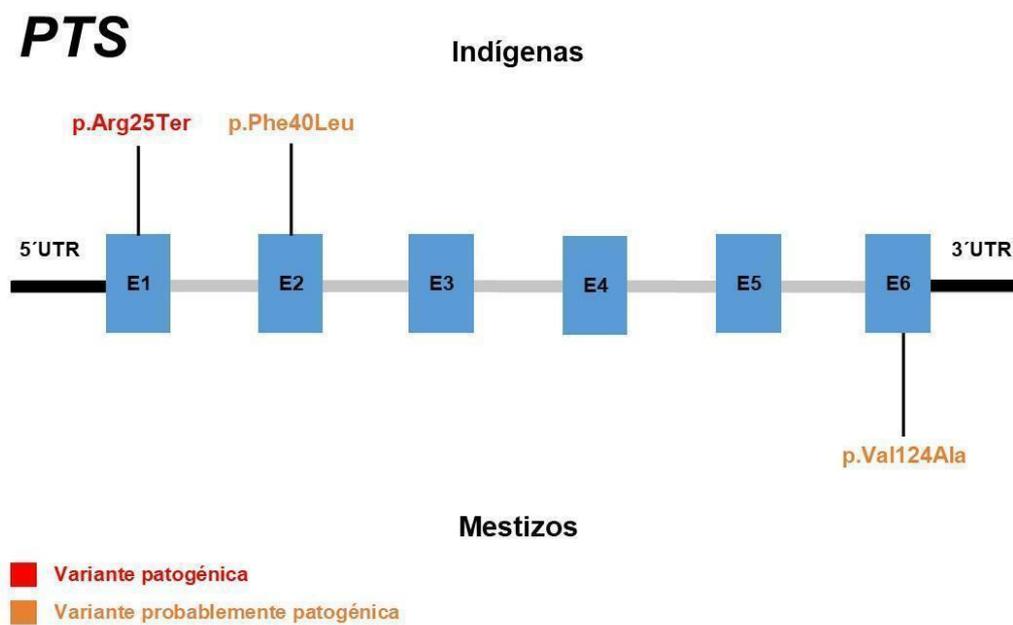


Figura 4. Variantes patológicas y probablemente patológicas en el gen *PTS* en mestizos e indígenas.

Tabla 8. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en el gen *PTS*.

Registro de SNP	c.DNA	Consecuencia de proteína	Frecuencia Alélica	Frecuencia Alélica gnomAD	SIFT	Polyphen	Status ClinVar	Status Franklin	Status Varsome	Status Final
rs765777664	c.73C>T	p.Arg25Ter	T= 0.00022553 I=0.00045208	0.00001022	NA	NA	VP	VP	VP	VP
NR	c.120T>A	p.Phe40Leu	T= 0.00022553 I=0.00045208	NR	Deletéreo	Posiblemente dañino	NR	VSI	VPP	VPP
rs767930539	c.371T>C	p.Val124Ala	T=0.00067659 M=0.00135014	0.00003191	Tolerado	Benigno	NR	VPP	VSI	VPP

NOTA: Se describe la clasificación de las variantes VP y/o VPP del gen *PTS* asignada de acuerdo con bases de datos públicas, como se menciona en el apartado 3 del Análisis Genómico.

I:Indígenas. M: Mestizos. NA. No aplica. NR. No registrado. T:Total. VP. Variante Patogénica. VPP. Variante Probablemente Patogénica. VSI. Variante de Significado Incierto

Gen *GCH1*

En *GCH1*, sólo se encontró una variante (p.Gln110Glu) de sentido equivocado observada en un individuo mestizo (Figura 5).

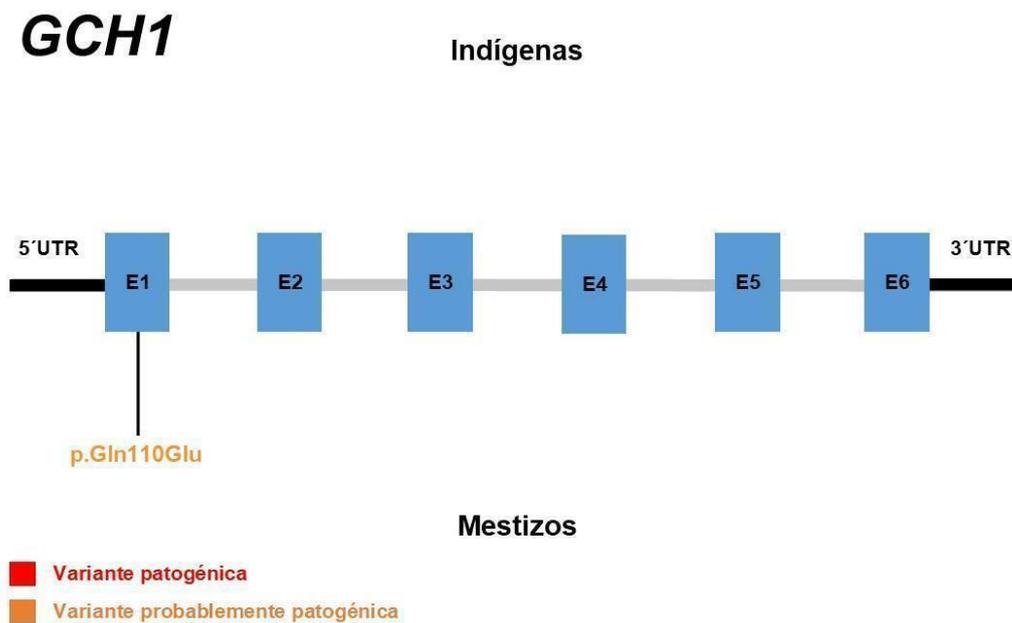


Figura 5. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en el gen *GCH1* en mestizos e indígenas.

Tabla 9. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en el gen *GCHI*.

Registro de SNP	c.DNA	Consecuencia de proteína	Frecuencia Alélica	Frecuencia Alélica gnomAD	SIFT	Polyphen	Status ClinVar	Status Franklin	Status Varsome	Status Final
rs748944982	c.328C>G	p.Gln110Glu	T=0.00067659 M=0.00135091 4	0.0001007	Tolerado	Benigno	VSI	VSI	VPP	VPP

NOTA: Se describe la clasificación de las variantes VP y/o VPP del gen *GCHI* asignada de acuerdo con bases de datos públicas, como se menciona en el apartado 3 del Análisis Genómico.

I:Indígenas. M: Mestizos. NA. No aplica. NR. No registrado. T:Total. VP. Variante Patogénica. VPP. Variante Probablemente Patogénica. VSI. Variante de Significado Incierto

Gen *QDPR*

En *QDPR* se encontraron 3 variantes, la primera (c.436+5G>A) localizada en una región de corte y empalme en población Tarahumara, seguida de p.Arg221Ter, variante de codón de terminación prematura en población Mixteca y p.Thr237Met, variante de sentido equivocado en población mestiza. (Figura 6)

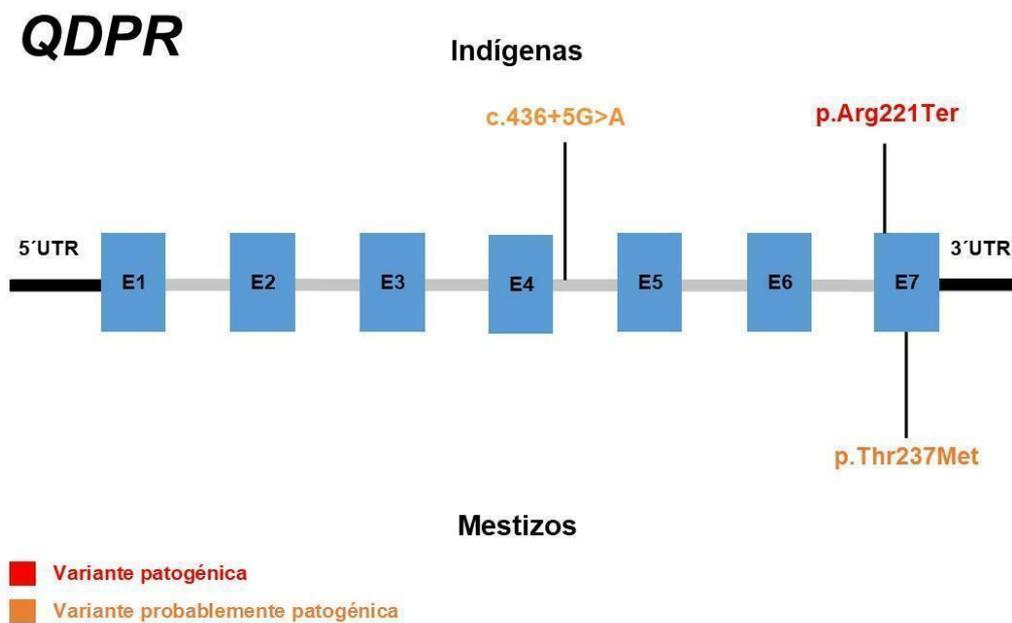


Figura 6. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en el gen *QDPR* en mestizos e indígenas.

Tabla 10. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en el gen *QDPR*.

Registro de SNP	c.DNA	Consecuencia de proteína	Frecuencia Alélica	Frecuencia Alélica gnomAD	SIFT	Polyphen	Status ClinVar	Status Franklin	Status Varsome	Status Final
rs760013086	c.710C>T	p.Thr237Met	T= 0.00022553 M=0.00045005	0.00001193	Deletéreo	Probablemente dañino	NR	VSI	VPP	VPP
rs779997983	c.661C>T	p.Arg221Ter	T= 0.00022553 I=0.00045208	0.00001193	NA	NA	VP	VP	VP	VP
rs764651358	c.436+5G>A	NA	T= 0.00022553 I=0.00045208	0.00001195	NA	NA	NR	VSI	VPP	VPP

NOTA: Se describe la clasificación de las variantes VP y/o VPP del gen *QDPR* asignada de acuerdo con bases de datos públicas, como se menciona en el apartado 3 del Análisis Genómico.

I:Indígenas. M: Mestizos. NA. No aplica. NR. No registrado. T:Total. VP. Variante Patogénica. VPP. Variante Probablemente Patogénica. VSI. Variante de Significado Incierto

Gen *PCBD1*

En *PCBD1* no se encontró ninguna variante VP/VPP.

A partir de estos resultados, se estimó la frecuencia de portadores y la prevalencia de cada tipo de HPAs. Estas se calcularon global y posteriormente en población mestiza e indígena (Tabla 11). El tipo de HPA más frecuente fue la PKU con una prevalencia global de 1:18,054 siendo mayor en población mestiza (1:10,201) que en indígenas (1:40,438).

Con respecto a las HPABH4, la más frecuente fue la tipo A con una prevalencia global de 1:786,414, seguida por la tipo B y C, que presentaron la misma frecuencia (1:2,184,484), de la tipo D no se encontró ninguna VP/VPP. Además, estas prevalencias mostraron diferencias entre mestizos e indígenas. La tipo A y C fueron más frecuentes en indígenas que en mestizos (Tipo A:1:543,660 vs 1:1,234,321; Tipo C: 1:1,223,236 vs 1:4,937,284). Mientras que el tipo B, ningún indígena presentó VP/VPP y la prevalencia en mestizos fue de 1:548,587.

Tabla 11. Cálculo de prevalencia de la enfermedad y la frecuencia de portadores en de las HPAs en México.

Enfermedad	Gen	Prevalencia de la enfermedad			Frecuencia de portadores		
		Global	Mestizos	Indígenas	Global	Mestizos	Indígenas
Fenilcetonuria	<i>PAH</i>	1:18,054	1:10,201	1:40,438	1:67	1:51	1:101
HPABH4A	<i>PTS</i>	1:786,414	1:1,234,321	1:543,660	1:443	1:556	1:369
HPABH4B	<i>GCHI</i>	1:2,184,484	1:548,587	-	1:739	1:370	-
HPABH4C	<i>QDPR</i>	1:2,184,484	1:4,937,284	1:1,223,236	1:739	1:1,111	1:553
HPABH4D	<i>PCBD1</i>	-	-	-	-	-	-

XII. Discusión

Las HPAs son errores innatos del metabolismo de causa monogénica con un patrón de herencia autosómica recesiva. Estas se clasifican en dos grandes grupos, la PKU causada por mutaciones en el gen *PAH*, que es responsable del 98% de todas las HPAs y las HPABH4 debidas a defectos en los genes relacionados con la biosíntesis y regeneración del BH4 (7, 29). Estos trastornos requieren un diagnóstico y tratamiento oportuno en los primeros días de vida para evitar daños neurológicos irreversibles, por lo que el TN es una herramienta fundamental para su detección. Sin embargo, en nuestro país no se ha logrado una cobertura global, habiendo poblaciones como la indígena que tienen un acceso limitado a los servicios de salud y como consecuencia se desconoce la prevalencia de estas enfermedades (11, 12). De igual manera, existen escasos estudios de las HPABH4 en nuestro país, por lo cual en el presente trabajo nos propusimos identificar las VP/VPP en los genes relacionados con las HPAs con la finalidad de estimar la frecuencia de portadores y la prevalencia de estas enfermedades.

Después de analizar las secuencias de los exones de los genes responsables de estas entidades, en 2217 individuos mexicanos: 1111 mestizos y 1106 indígenas, se encontró una prevalencia global de PKU de 1:18,054, mayor a la reportada en la literatura para la población mexicana (1:27,546) (3, 5). Esta observación puede ser el resultado de que los datos existentes se estiman con base en el TN, sin embargo, en nuestro país existe una fragmentación de los sistemas de salud (IMSS, ISSSTE, PEMEX, SSA, privados, etc), por lo que el acceso al TN para la detección de las HPAs sólo ha alcanzado una cobertura de alrededor del 40% de la población (11). Así, es probable que algunos individuos permanezcan subdiagnosticados. Más aún, en individuos mestizos encontramos una frecuencia de portadores de PKU de 1 en 51,

que es similar a la estimada en un estudio realizado en España, que reporta que alrededor del 2% de la población europea es portadora de alguna variante relacionada con PKU (6).

También observamos que la población mestiza presentó una prevalencia mayor que la indígena (1:10,201 vs 1:40,438), esto estaría relacionado a que se ha propuesto que la PKU es de origen europeo y en México tuvo lugar con la colonización (18). En concordancia con esta teoría, encontramos que la mayoría de las variantes en el gen *PAH* presentes en la población mestiza analizada, han sido previamente reportadas en población europea (3). En este gen, el mayor número de VP/VPP (4) se localizaron en el exón 11, el cual ha sido reportado en la literatura como un punto caliente para mutaciones (23).

Identificamos un alelo de la variante c.60+5G>T, que ha sido descrita anteriormente como la variante más frecuente en México, debida a un efecto fundador como resultado de la colonización en la zona del Bajío de México, en especial en el estado de Jalisco y estados vecinos (18). En este mismo estado se ha reportado con alta frecuencia la variante c.1066-11G>A, la cuál también estuvo presente en un alelo en este estudio (3). Por otro lado, encontramos un alelo de la variante p.Val88Met, ésta ha sido reportada como la segunda más frecuente en México y es común en España, Chile, Argentina y Brasil (3). Al igual que p.Asn167Ile que se ha reportado en franceses y en gnomAD se encuentra principalmente en población Europea, seguida de Latinos y Africanos (30).

Notablemente, también se identificaron las variantes p.Val379Ala y p.Leu365Phe, las cuáles se presentaron en 3 individuos cada una. De estas, no existen reportes en la literatura y en la base de datos gnomAD aparecen como exclusivas de población latinoamericana, lo que sugiere que se originaron en nuestra población.

Por otro lado, en la población indígena encontramos 10 variantes diferentes en el gen *PAH*, de las cuales 7 no están reportadas en la literatura, lo que sugiere que son privadas de estas poblaciones. De las 3 variantes (p.Tyr277Cys, p.Val230Ile y p.Ala322Thr) que han sido descritas, encontramos un alelo de la variante p.Tyr277Cys en un individuo Maya, esta variante había sido reportada en dos pacientes con PKU, un homocigoto y otro heterocigoto compuesto, estos individuos eran originarios del estado de Yucatán y de Quintana Roo, respectivamente, lo que sugiere que podría haber un efecto fundador en esa región (3). De las variantes p.Val230Ile y p.Ala322Thr, la primera fue encontrada en un individuo Kaqchiquel y la segunda en dos individuos Náhuatl, estas variantes habían sido reportadas en un individuo con PKU del estado de Veracruz y en población China, respectivamente (3, 31).

Otro dato interesante, es que las variantes que encontramos en el gen *PAH*, fueron diferentes entre población mestiza e indígena, observándose un gran espectro mutacional como se ha descrito previamente en pacientes mexicanos con PKU (3).

Con respecto al análisis de los genes *PTS*, *GCH1*, *QDPR* y *PCBD1* causantes de HPABH4, encontramos un menor número de variantes y por lo tanto una prevalencia más baja. Observamos que la más frecuente fue el tipo A, este dato coincide que en la literatura se ha reportado que alrededor del 60% de todas las HPABH4 se deben a mutaciones en el gen *PTS* (7). En este gen encontramos 3 variantes, de las cuales sólo p.Arg25Ter, identificada en un individuo Totonaco, había sido descrita en 3 pacientes mexicanos con HPA con manifestaciones neurológicas graves de inicio temprano (19).

Las HPABH4 tipo B y C tuvieron la misma prevalencia (1: 2,184,484), sin embargo; en *GCH1* sólo encontramos una variante (p.Gln110Glu) en 3 individuos mestizos,

mientras que en el gen *QDPR* hubo 3 variantes diferentes, 2 en indígenas (p.Arg221Ter y c.436+5G>A) y una en un mestizo (p.Thr237Met), por lo que las prevalencias fueron diferentes entre mestizos e indígenas. Cabe mencionar, que las variantes en estos genes no habían sido previamente reportadas con excepción de p.Arg221Ter que ha sido reportada con alta frecuencia en pacientes chinos con HPABH4 (32) y que en este estudio se identificó en un individuo Mixteco.

Finalmente, en el gen *PCBD1* no encontramos ninguna variante lo que sugiere que la HPABH4 tipo D es extremadamente rara en nuestra población.

XIII. Conclusión

Este es el primer estudio en donde se reporta la frecuencia de portadores de HPAs en mexicanos y se calcula su prevalencia con base en datos genómicos. Además, contribuye al conocimiento del espectro mutacional de los genes relacionados con estos trastornos.

Encontramos que la prevalencia de PKU fue mayor a la reportada en la literatura para nuestra población, lo que sugiere que podría estar subdiagnosticada. Adicionalmente, observamos que la PKU fue más frecuente en mestizos que en indígenas lo que apoya la idea de que en nuestro país los alelos mutados son de ascendencia europea; sin embargo, también encontramos variantes exclusivas de población indígena, así como alelos que pudieran tener ascendencia amerindia como p.Tyr277Cys en Yucatán y Quintana Roo.

También, notamos que las HPABH4 tienen una prevalencia baja en nuestra población; no obstante, es necesario diagnosticarlas debido a que su tratamiento y pronóstico son diferentes. De todas las HPABH4 la más frecuente fue la tipo A debida a mutaciones en el gen *PTS*, tal como se ha descrito previamente y no encontramos ninguna variante en el gen *PCBD1* causante la tipo D, lo que sugiere que es extremadamente rara en nuestra población.

Por último, los datos obtenidos en este estudio reflejan la importancia de mejorar las políticas de salud para la detección temprana, con la finalidad de brindar al paciente un tratamiento oportuno que permita mejorar su calidad de vida.

XIV. Bibliografía

1. OMIM Entry - # 261600 - PHENYLKETONURIA; PKU [Internet]. [citado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/261600?search=261600&highlight=261600>
2. BIOPKU :: International Database of Patients and Mutations causing BH4-responsive HPA/PKU [Internet]. [citado el 13 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://www.biopku.org/home/pah.asp>
3. Vela-Amieva M, Alcántara-Ortigoza MA, Ibarra-González I, Angel AG del, Fernández-Hernández L, Guillén-López S, et al. An Updated PAH Mutational Spectrum of Phenylketonuria in Mexican Patients Attending a Single Center: Biochemical, Clinical-Genotyping Correlations. *Genes* [Internet]. noviembre de 2021 [citado el 18 de abril de 2022];12(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8620669/>
4. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A, Burton BK, Carducci C, et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *The American Journal of Human Genetics*. agosto de 2020;107(2):234–50.
5. Vela Amieva M, Ibarra González I, Herrera Pérez L del A, Caamal-Parra G, Belmont Martínez L, García Flores EP. Epidemiología de la fenilcetonuria obtenida mediante tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex*. el 22 de noviembre de 2018;39(6):25.
6. Plana JC. Fenilcetonuria de diagnóstico precoz. Bases fisiopatológicas del daño neuronal y opciones terapéuticas. 2019;79:4.
7. Tendi EA, Guarnaccia M, Morello G, Cavallaro S. The Utility of Genomic Testing for Hyperphenylalaninemia. *J Clin Med*. el 18 de febrero de 2022;11(4):1061.
8. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencias | Orphanet Journal of Rare Diseases | Full Text [Internet]. [citado el 20 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01379-8>
9. Van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. el 20 de mayo de 2021;7(1):36.
10. Levy HL. Robert Guthrie and the Trials and Tribulations of Newborn Screening. *IJNS*. el 19 de enero de 2021;7(1):5.
11. Borrajo DGJ. Panorama epidemiológico de la fenilcetonuria (PKU) en Latinoamérica. 2012;9.

12. Gutiérrez JP, Heredia-Pi I, Hernández-Serrato MI, Pelcastre-Villafuerte BE, Torres-Pereda P, Reyes-Morales H. Desigualdades en el acceso a servicios, base de las políticas para la reducción de la brecha en salud. *Salud Publica Mex.* el 5 de diciembre de 2019;61(6, nov-dic):726.
13. Schrodi SJ, DeBarber A, He M, Ye Z, Peissig P, Van Wormer JJ, et al. Prevalence estimation for monogenic autosomal recessive diseases using population-based genetic data. *Hum Genet.* junio de 2015;134(6):659–69.
14. Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L. Historia de la fenilcetonuria. *Acta Pediátrica de México.* el 9 de julio de 2014;32(5):281–6.
15. Tratamiento dietético-nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria en 1º, 2º y 3er nivel de atención. Instituto Mexicano del Seguro Social; 03/11/2016. Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
16. Fórmulas metabólicas disponibles en México para pacientes con fenilcetonuria | Boletín Médico del Hospital Infantil de México [Internet]. [citado el 31 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.bmhim.com/frame_esp.php?id=270
17. Torres-Sepúlveda M del R, Martínez-de Villarreal LE, Esmer C, González-Alanís R, Ruiz-Herrera C, Sánchez-Peña A, et al. Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León, México. *Salud pública Méx* [Internet]. junio de 2008 [citado el 1 de septiembre de 2022];50(3). Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342008000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
18. Vela-Amieva M, Abreu-González M, González-del Angel A, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Barrientos-Ríos R, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency in Mexico: genotype-phenotype correlations, BH4 responsiveness and evidence of a founder effect. *Clin Genet.* julio de 2015;88(1):62–7.
19. Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, Alcántara-Ortigoza MÁ, Fernández-Hernández L, Enríquez-Flores S, González-del Ángel A, et al. Mutational spectrum of PTS gene and in silico pathological assessment of a novel variant in Mexico. *Brain and Development.* agosto de 2018;40(7):530–6.
20. Regier DS, Greene CL. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. :23.
21. Himmelreich N, Blau N, Thöny B. Molecular and metabolic bases of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Molecular Genetics and Metabolism.* junio de 2021;133(2):123–36.

22. Fanet H, Capuron L, Castanon N, Calon F, Vancassel S. Tetrahydrobiopterin (BH4) Pathway: From Metabolism to Neuropsychiatry. *Current Neuropharmacology*. el 4 de abril de 2021;19(5):591.
23. Heintz C, Dobrowolski SF, Andersen HS, Demirkol M, Blau N, Andresen BS. Splicing of phenylalanine hydroxylase (PAH) exon 11 is vulnerable: Molecular pathology of mutations in PAH exon 11. *Molecular Genetics and Metabolism*. agosto de 2012;106(4):403–11.
24. Bjørge E, Knappskog PM, Martinez A, Stevens RC, Flatmark T. Partial characterization and three-dimensional-structural localization of eight mutations in exon 7 of the human phenylalanine hydroxylase gene associated with phenylketonuria. *European Journal of Biochemistry*. 1998;257(1):1–10.
25. Entry - *612719 - 6-PYRUVOYL-TETRAHYDROPTERIN SYNTHASE; PTS - OMIM [Internet]. [citado el 14 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/612719?search=PTS&highlight=pts>
26. Del Castillo Ruiz V, Uranga Hernández RD, Zafra de la Rosa G, Mendoza Murillo CA. *Genética clínica*. México: El Manual Moderno; 2012. 535 p.
27. Martínez-Pardo M. Deficiencias de tetrahydrobiopterina (BH4): diagnóstico y tratamiento. *Acta Pediátrica de México*. el 9 de julio de 2014;33(6):319–23.
28. MacLeod EL, Ney DM. Nutritional Management of Phenylketonuria. *Annales Nestlé*. junio de 2010;68(2):58.
29. Serrano Carreto E, México, UNDP, editores. *Regiones indígenas de México*. Primera edición. México, D.F: Comisión Nacional para el Desarrollo de los Pueblos Indígenas; 2006. 147 p.
30. Jeannesson-Thivisol E, Feillet F, Chéry C, Perrin P, Battaglia-Hsu SF, Herbeth B, et al. Genotype-phenotype associations in French patients with phenylketonuria and importance of genotype for full assessment of tetrahydrobiopterin responsiveness. *Orphanet J Rare Dis*. diciembre de 2015;10(1):158.
31. Correlation between genotype and the tetrahydrobiopterin-responsive phenotype in Chinese patients with phenylketonuria | *Pediatric Research* [Internet]. [citado el 5 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/pr2015167>
32. Lu DY, Ye J, Han LS, Qiu WJ, Zhang HW, Zhou JD, et al. QDPR gene mutation and clinical follow-up in Chinese patients with dihydropteridine reductase deficiency. *World J Pediatr*. agosto de 2014;10(3):219–26.

XV. Anexos

1. Lista de abreviaturas

- 1'-O-PH4. 1'-ceto-tetrahidropterina
2'-O-PH4. 2'-ceto-tetrahidropterina.
6-PTP. 6-piruviltetrahidrobiopterina.
7,8-BH2. 7,8-dihidrobiopterina.
AAAHs. Aminoácidos Aromáticos.
AR. Aldosa reductasa.
BH4. Tetrahidrobiopterina.
Bio. Biopterina.
cPKU. PKU clásica.
CR. Carbonil Reductasa.
DHFR. Dihidrofolato Reductasa.
DHPR. Dihidropteridina Reductasa.
GCH1. Guanosina Trifosfato Ciclohidrolasa-1
GTP. Guanosina Trifosfato
GTPCH. GTP Ciclohidrolasa I.
HO-BH4. 4 α -Hidroxi-tetrahidropterina.
HPAs. Hiperfenilalaninemias.
HPABH4. Hiperfenilalaninemia por deficiencia de tetrahidrobiopterina.
HPABH4A. Hiperfenilalaninemia por deficiencia de tetrahidrobiopterina tipo A.
HPABH4B. Hiperfenilalaninemia por deficiencia de tetrahidrobiopterina tipo B.
HPABH4C. Hiperfenilalaninemia por deficiencia de tetrahidrobiopterina tipo C.
HPABH4D. Hiperfenilalaninemia por deficiencia de tetrahidrobiopterina tipo D.
HSDH2. 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2.
Neo. Neopterina.
NH2-rTip. Dihidroneopterina Trifosfato.
PAH. Fenilalanina Hidroxilasa.
PCD. Pterina-4-alfa-Carbinolamina Deshidratasa.
Phe. Fenilalanina.
PKU. Fenilcetonuria.
Pri. Primapterina.
PTPS. 6-piruviltetrahidrobiopterina Sintasa.
qBH2. Dihidrobiopterina Quinoide.

Sep. Sepiapterina.

SR. Sepiapterina Reductasa.

TN. Tamiz Neonatal.

Trp. Triptófano.

Tyr. Tirosina.

VP. Variante Patogénica.

VPP. Variante Probablemente Patogénica.

VSI. Variante de Significado Incierto.

2. Carta de consentimiento informado



Carta de consentimiento informado

Nos gustaría invitarlo a participar en un proyecto de investigación llamado:

Diversidad genómica y variantes raras que contribuyen al desarrollo de las enfermedades crónico-degenerativas en los grupos indígenas del territorio mexicano.

Los responsables de este proyecto son: Dra. Lorena Orozco, la Dra. Angélica Martínez y la Dra. Elyvia Mendoza, todas ellas del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN)

Objetivos del estudio

El propósito de este estudio es tener la lectura de todo el ADN de indígenas mexicanos pertenecientes a un grupo étnico nacional. Esto permitirá, conocer a profundidad las características genéticas de los indígenas e identificar algunos de los factores genéticos asociadas a la susceptibilidad o protección de desarrollar enfermedades, lo que permitirá desarrollar en el futuro mejores formas para prevenir, detectar y tratar enfermedades en México. Este proyecto se está llevando a cabo en el INMEGEN.

Participarán en este estudio entre 4,000 y 6,000 personas de diferentes grupos de indígenas de México.

Los tejidos y órganos del cuerpo están hechos de células. Cada una de éstas contienen Ácido desoxirribonucleico (ADN) (en inglés DNA), que constituye la información genética que contiene las instrucciones para que su cuerpo se desarrolle y funcione adecuadamente. Por ello, la información del ADN proporciona muchas de las características únicas que lo definen físicamente y por lo tanto constituye una marca única para cada persona.

Las células en el cuerpo humano contienen cerca de 22,000 genes, los cuales tienen la información que determina nuestras características, por ejemplo el color de nuestros ojos, pero también contiene los factores genéticos que nos hacen susceptibles o nos protegen de padecer ciertas enfermedades. Los genes se encuentran guardados en los cromosomas (tenemos 23 pares de cromosomas), cada cromosoma puede tener miles de genes. Cada gen tiene un trabajo específico y tiene la información para hacer proteínas.





Los genes pueden presentar variaciones entre los individuos, en ocasiones estas variaciones se presentan con una frecuencia muy baja y casi exclusiva de un grupo étnico a lo que se le ha considerado como variantes raras.

El estudio está diseñado para buscar en su ADN variantes en genes que predisponen o protegen a una persona de desarrollar alguna enfermedad, después esa información será comparada con el resto de los mexicanos y en general con los latinoamericanos, para saber si se comparten o no esas variantes.

Descripción de la investigación

Colecta de muestras y de información médica

Se requiere que usted se presente en ayuno de 8 hrs y tomarse dos vasos de agua 2 hrs antes.

Se le tomará una muestra de sangre (dos tubos, aproximadamente 20-30 ml (aproximadamente tres cucharadas) de una vena de su brazo.

Una parte de esta sangre se utilizará para extraer ADN, otra parte para realizar sus estudios bioquímicos, como son: glucosa, colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, colesterol no-HDL, relación colesterol total/HDL. Aquellos pacientes con diagnóstico previo o durante el estudio de diabetes mellitus se les realizará también HbA1c. Usted tendrá por escrito los resultados de sus análisis bioquímicos.

También se colectará información personal, que incluirá su edad, origen étnico, lugar de nacimiento e historial de enfermedades, personales y de su familia y se le realizará una exploración física para conocer su presión arterial, la circunferencia de cintura y cadera, talla, peso, índice de masa corporal, estimación del porcentaje de grasa corporal y muscular y nivel de grasa visceral.

¿Cómo se manejarán mis muestras y mis registros médicos?

Las muestras de sangre y los registros serán marcados con un código para su seguimiento y con el fin de mantener su confidencialidad.

Solamente las Doctoras Lorena Crozco y Elvia Mendoza del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) tendrán la información que permita asociar este código con su nombre y datos personales.

Toda la información obtenida del cuestionario será recoplada en un programa de computación (base de datos), donde nadie, que no esté autorizado, podrá tener acceso a su información.



Solamente un reducido grupo de investigadores y médicos autorizados, que se han comprometido a proteger los datos de los participantes en el estudio, tendrán acceso a la base de datos, pero no a su nombre.

¿A dónde irán mis muestras e información?

Las muestras codificadas, es decir, no identificadas por nombre, serán procesadas en el INMEGEN, que cuenta con el equipo y el personal capacitado para mantener el resguardo de sus muestras y de su información personal.

En la realización de algunos análisis, para los que no contamos con la tecnología necesaria en México, una fracción limitada de su material genético (ADN) podría ser enviada fuera del país para complementar el estudio. De ser así, este material siempre tendrá seguimiento por uno o más de los investigadores mexicanos asociados al estudio.

Su muestra de ADN podrá ser utilizada para este y otros estudios de investigación médica y antropológica futuros.

Sus muestras estarán bajo resguardo de la Dra. Lorena Orozco en el INMEGEN aunque el ADN podrá ser enviado a otros investigadores para estudios genéticos o genómicos sin identificadores ni manera de relacionarlo con usted. Usted podrá solicitar la destrucción de sus muestras en cualquier momento, si decide abandonar el proyecto.

¿En dónde se depositarán los resultados de los análisis del estudio? Este estudio puede generar grandes cantidades de datos clínicos y genéticos. Los datos obtenidos de grandes grupos de poblaciones indígenas tiene un valor muy importante para entender mejor algunas enfermedades crónico degenerativas o infecciosas en los mexicanos por lo que los resultados científicos del estudio serán depositados en una base de datos que estará disponible sin su nombre o identidad de manera pública a través de la Internet. Esto se hace para que los resultados del estudio estén disponibles para un mayor número de investigadores para el apoyo de otros estudios donde se analicen los patrones de ADN en mexicanas(os) y de otros países. Asimismo, se publicarán artículos científicos, en donde tampoco se le podrá identificar por nombre. Los datos personales, como nombre o dirección, no estarán disponibles en esta base de datos pública, ni en las publicaciones científicas. La información de su registro médico (antecedentes personales y familiares y sus resultados de perfil lipídico y de glucosa), serán codificados de tal manera que no



permitan relacionarlos específicamente con usted, estarán disponibles solamente para otros investigadores interesados que hayan recibido aprobación por parte de los responsables del estudio y nunca con fines comerciales.

¿Seré contactado(a) de nuevo en el futuro?

Si se requiere obtener información adicional acerca de su estado de salud las Doctoras Lorena Orozco y / o Elvia Mendoza del INMEGEN lo contactarán para preguntarle acerca de su estado de salud.

¿Tiene algún costo participar en el estudio? ¿Se me pagará por participar?

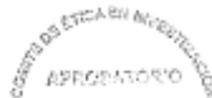
No tiene ningún costo su participación en el estudio.

No recibirá ningún pago por su participación.

Las muestras de sangre y suero, así como, su información serán utilizadas únicamente para fines de investigación y en ningún momento serán utilizadas con fines preponderantemente comerciales. El uso de los resultados obtenidos del estudio puede dar como resultado invenciones y descubrimientos que pueden convertirse en la base de nuevos procedimientos de diagnóstico o de agentes terapéuticos. En algunos casos, estas invenciones y descubrimientos pueden tener un valor comercial y pueden ser patentados para desarrollar nuevos productos médicos que estarían disponibles comercialmente. Sin embargo, no existe ningún plan para que los donadores de muestras se beneficien de estas ganancias.

¿Cuáles son los beneficios que obtengo por participar en el estudio?

1. Usted sólo recibirá como beneficio personal colateral al estudio, el resultado de todos lo análisis clínicos que se le realicen. La principal razón por la cual usted decida participar en el estudio es la de contribuir a que se tenga un conocimiento más profundo de la genética del mexicano y su relación con las enfermedades. Los resultados de este estudio podrían ser de utilidad para encontrar mejores formas de prevenir, detectar y tratar enfermedades crónico degenerativas, por lo que su participación ayudará a otros pacientes afectados por las mismas enfermedades en México y en el resto del mundo.



2. La investigación está en una fase inicial por lo que usted no recibirá reportes personales acerca de los datos genómicos derivados de este estudio. No obstante, si logramos identificar información que consideremos sea importante para su tratamiento o para su salud en general, consultaremos con la Comisión de Ética para que se resuelva si es procedente y de qué forma dar esta información a usted y a su médico tratante.

¿Cuáles son los riesgos posibles a los que me enfrente por participar en el estudio?

La toma de muestra de sangre tiene riesgos mínimos asociados a cualquier recolección de sangre, tales como una ligera molestia en el sitio donde ésta se obtiene, comezón, sangrado leve, moretón, mareo; y en raras ocasiones una infección. Por esta razón, la toma de muestra se hará con equipo totalmente nuevo y esterilizado y será realizado por personas capacitadas para ello.

Aunque los repositorios de información públicos que se desarrollarán para este proyecto no contendrán ninguna información tradicional que pueda usarse para identificar a las personas (por ejemplo, nombre, dirección, teléfono, RFC o CURP, etc) no podemos excluir totalmente la posibilidad de que en el futuro se cree alguna herramienta que le permita a alguna persona relacionar los datos genéticos o médicos a su persona o algún pariente.

Su privacidad es muy importante para nosotros por lo que la confidencialidad se hará a través de la codificación de su muestra y haremos todo lo posible para proteger esta confidencialidad. Sin embargo, a pesar de todas las medidas, no podemos garantizar que su identidad nunca se conozca. Puede haber otros riesgos de privacidad que no hemos previsto.

Aunque los riesgos conocidos para el o la participante y su familia son muy pequeños, no podemos predecir totalmente todos los riesgos que podrían presentarse. Sin embargo, creemos que los beneficios de conocer y aprender mucho más de nuestro ADN superan por mucho a estos riesgos.

¿Puedo retirar mi muestra del estudio?

1. Usted es libre de decidir si participa o no en este estudio de investigación. Si decide participar, puede cambiar de opinión y retirar su muestra del estudio. En este caso, por disposición legal, no podemos regresarle sus muestras; no obstante la sangre, ADN y suero serán destruidos.

2. Sin embargo, una vez que los resultados hayan sido ingresados a la base de datos pública, no será posible retirar estos datos, por ser de dominio público.

¿Dónde puedo acudir si requiero mayor información acerca del estudio? Para cualquier duda acerca del estudio puede usted contactar a la Dirección de Investigación del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), al teléfono 53-50-11-66, al correo lrozcoco@inmegen.gob.mx o directamente en sus instalaciones, que son: Periférico Sur 4809, Col. Arenal Tepepan, Tlalpan, México DF, C.P. 14610. Para resolver cualquier duda en cuanto a sus derechos puede contactar a la comisión de Ética del INMEGEN al teléfono 53-50-19-00 ext. 1157.

Fue necesario utilizar lenguaje técnico en este formato de consentimiento informado. Por favor, solicite que le expliquen cualquier cosa que no entienda y contestaremos todas sus preguntas. Su participación es absolutamente voluntaria. La decisión de participar o no en este estudio mediante la donación de su sangre e información médica depende solamente de usted.

Consentimiento para participar en el estudio:

Para poder participar en el estudio, debe usted estar de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mi sangre para ser utilizada en éste y otros estudios de investigación genómica.

Estoy de acuerdo en que se recabe información personal general para ser utilizado en éste y otros estudios de investigación genómica.

Estoy de acuerdo en que los resultados de este estudio se depositen en una base de datos segura, disponible a través de internet, en la que no se dará a conocer mi nombre ni algún dato que me identifique.



Entiendo que mi información médica y genética codificada podrá ser usada para éste y para otros estudios de investigación médica y antropológica.

Entiendo que, aunque muy poco probable, existe un pequeño riesgo de que mi información genética pueda ser decodificada por otros.

Estoy consciente de que se me puede contactar en el futuro, si el estudio requiere coleccionar información o una muestra complementaria.

Por favor firme, escriba su nombre y la fecha si está usted de acuerdo con lo anterior.

Este documento se firma por duplicado en la Ciudad de México, a los __ días de _____ del 201__.

Nombre y Firma del participante

Nombre y Firma Testigo 1

Nombre y Firma Testigo 2

Nombre y Firma del Investigador.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
APROBATORIO

