

## Variantes del gen GBA en el Suroccidente Colombiano

### Variants of the GBA gene in the Southwest of Colombia

Daniela Arturo-Terranova<sup>\*1,4</sup>, Lina Johanna Moreno Giraldo<sup>1,2,3,4</sup>,  
Henry Idrobo<sup>1,5</sup>, José María Satizabal<sup>1,2,4</sup>

- <sup>1</sup>. Facultad de Salud, Posgrado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle, Cali – Colombia.
- <sup>2</sup>. Facultad de Salud, Programa Medicina, Universidad Santiago de Cali, Cali – Colombia.
- <sup>3</sup>. Facultad de Salud, Programa Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Cali – Colombia.
- <sup>4</sup>. Grupo de Investigación Enfermedades Congénitas del Metabolismo, Categoría A Colciencias 2019.
- <sup>5</sup>. Grupo de Interés Colombiano en Enfermedad de Gaucher (GICEG)

Recibido: Septiembre 2 de 2020

Aceptado: Noviembre 20 de 2020

\*Correspondencia del autor: Daniela Arturo Terranova

E-mail: daniela.arturo@correounivalle.edu.co

<https://doi.org/10.47499/revistaaccb.v1i32.214>

#### Resumen

**Introducción:** La Enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno genético autosómico recesivo, causado por la deficiencia de la enzima B-Glucocerebrosidasa acida (GBA). En Colombia se ha estimado una prevalencia de 1:266.441 habitantes. Sin embargo, el país no cuenta con datos exactos sobre la incidencia, prevalencia y carga poblacional de esta enfermedad. **Objetivo:** Con el objetivo de caracterizar molecularmente las variantes encontradas en el gen GBA presentes en pacientes del Suroccidente Colombiano con enfermedad de Gaucher. **Materiales y métodos:** Se incluyeron 19 pacientes en el estudio, 57,8% de género masculino, con intervalo de edad entre 4 y 71 años, diagnosticados clínica y enzimáticamente con EG. Se realizó un análisis molecular del gen GBA y posteriormente se buscaron las variantes en diferentes bases de datos poblacionales y clínicas; además se realizó análisis bioinformático para evaluar el posible impacto de las variantes de interés en la estructura y funcionalidad de la proteína. **Resultados:** Se encontraron 14/19 pacientes homocigotos; 4/19 heterocigotos compuestos y 1/19 heterocigotos). Se reportó la presencia de 7 variantes que codifican para 8 genotipos diferentes. El genotipo más frecuente es p.Asn409Ser/p.Asn409Ser (36%). De las 7 variantes encontradas, se reportó que específicamente p.Asn409Ser (10/23 alelos) y p.Leu483Pro (3/23 alelos) y p.Lys237Glu (3/23 alelos), están presentes en el 69,5% de los alelos. Todas las variantes presentaron una significancia clínica patogénica. **Conclusiones:** Este trabajo contribuye al establecimiento de las bases moleculares de la EG en los pacientes del Suroccidente Colombiano, permitiendo realizar una correlación genotipo-endotipo-fenotipo. Así mismo, se determina que los algoritmos de diagnóstico que incluyen análisis molecular y herramientas predictivas bioinformáticas permiten mejorar el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de los pacientes afectados por EG, generando un impacto positivo en el seguimiento de los afectados, de la mano de una correcta consejería genética y estudios de portadores.

**Palabras clave:** Biología Computacional, Secuenciación, Deficiencia enzimática, Enfermedad de Gaucher, Enfermedades por Almacenamiento Lisosomal, Variantes (DeCS)

## Abstract

**Introduction:** Gaucher's disease (EG) is an autosomal recessive genetic disorder, caused by a deficiency of the acid B-Glucocerebrosidase (GBA) enzyme. In Colombia, a prevalence of 1: 266.441 inhabitants have been estimated. However, the country does not have exact data on the incidence, prevalence and population burden of this disease. **Objective:** molecularly characterize the variants found in the GBA gene present in patients from the Southwest of Colombia with Gaucher disease. **Material and methods:** 19 patients were included in the study, 57,8% male, with an age range between 4 and 71 years, clinically and enzymatically diagnosed with GD. A molecular analysis of the GBA gene was performed and the variants were subsequently searched in different population and clinical databases; In addition, a bioinformatic analysis was performed to evaluate the possible impact of the variants of interest on the structure and functionality of the protein. **Results:** 14/19 homozygous patients were found; 4/19 compound heterozygotes and 1/19 heterozygotes). The presence of 7 variants coding for 8 different genotypes was reported. The most frequent genotype was p.Asn409Ser/p.Asn409Ser (36%). Of the 7 variants found, it was reported that specifically p. Asn409Ser (10/23 alleles) and p.Leu483Pro (3/23 alleles) and p.Lys237Glu (3/23 alleles), are present in 69,5% of the alleles. All the variants presented a pathogenic clinical significance. **Conclusion:** This work contributes to the establishment of the molecular bases of GD in patients from the Southwest of Colombia, allowing a genotype-endotype-phenotype correlation to be carried out. Likewise, it is determined that diagnostic algorithms that include molecular analysis and bioinformatic predictive tools allow improving the diagnosis, treatment and prognosis of patients affected by GD, generating a positive impact on the follow-up of those affected, hand in hand with correct genetic counseling and carrier studies.

**Keywords:** Computational Biology, Enzyme Deficiency, Gaucher Disease, Lysosomal Storage Diseases, Sequencing, Variants (DeCS)

## INTRODUCCION

La Enfermedad de Gaucher (EG) (MIM # 230800, 230900, 231000; CIE-10 E75.2; ORPHA: 355) es una de las enfermedades de depósito lisosomal más frecuente, con una herencia de tipo autosómica recesiva, causada por la deficiencia de la enzima lisosómica, B- Glucocerebrosidasa acida (GBA) codificada por el gen GBA el cual se ubica en el cromosoma 1; dicha deficiencia conlleva a la acumulación de su sustrato, glucosilceramida, en las células del sistema mononuclear macrófago del hígado, del bazo y de la médula ósea. (1,2).

La EG es el desorden lisosomal más frecuente, con una prevalencia de aproximadamente 1/40.000. En la población judía Ashkenazi (AJ), la prevalencia fue históricamente tan alta como 1/1.000 (3). Estudios realizados por Nalysnyk *et al* (2017) encontraron que la estimación de la incidencia al nacer, en comunidades con ancestros mixtos, varía entre 1 caso por cada 17,21 nacidos vivos (nv) en Austria, y hasta 1 caso por cada 256.410 nv en Canadá (4). Orphanet reporta una prevalencia en Europa de alrededor de 1 caso por cada 100.000 habitantes (5). En Colombia, de acuerdo con la Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedades de Depó-

sito Lisosomal -ACOPEL, se estima una prevalencia de 1 por cada 266.441 habitantes (6). Sin embargo, a pesar de que la EG se encuentra dentro del listado de las 2.198 Enfermedades Huérfanas (EH) en el país según Resolución 5265 del 2018, aún no se cuenta con cifras exactas sobre la incidencia y prevalencia de esta enfermedad. Se han reportado aproximadamente 460 variantes en el gen GBA, Sin embargo, cuatro variantes comunes – p.Asn370Ser (p.Asn409Ser, según la nueva nomenclatura), IVS2, 84GG, p.Leu444Pro (p.Leu483Pro, según la nueva nomenclatura) son responsables de aproximadamente el 96,5% de la EG en la población judía asquenazí (AJ) en el hemisferio occidental y aproximadamente el 50% -60% en las poblaciones no judías (1).

La baja expresión del gen GBA, determina las manifestaciones clínicas heterogéneas de la enfermedad (1,2). Actualmente la EG se clasifica en 3 tipos básicos dependiendo de la presencia y gravedad del compromiso neurológico. La EG1 es el tipo más comúnmente visto en la población. La frecuencia de portadores en los Judíos Asquenazi es de aproximadamente 1 en 12 pacientes, y la frecuencia de los genotipos asociados a la enfermedad se calcula en 1 en 850. La acumula-

ción de glucosilceramida en órganos viscerales genera, en el 90% de los pacientes, esplenomegalia y, entre el 60-80% de los afectados con la enfermedad, hepatomegalia. Como consecuencia de esto, resulta frecuente la disminución de la concentración de glóbulos rojos y trombocitopenia. (7). La EG2 y EG3 se asocia con afectación neurológica que pueden llegar a ser graves.

Tradicionalmente, el diagnóstico se ha realizado mediante un examen clínico acompañado del estudio bioquímico midiendo los niveles de la actividad de la enzima B-Glucocerebrosidasa en los leucocitos de sangre periférica, esta se considera el Gold standar como prueba diagnóstica ya que los hallazgos histopatológicos en el hígado, bazo o médula ósea no siempre son confiables, además de representar procedimientos muy invasivos (8). Sin embargo, los estudios enzimáticos no permiten la distinción entre los individuos sanos y los portadores; es por esta razón que hoy en día se está realizando un análisis de variantes específicas al gen de interés o adoptando el uso de técnicas moleculares como la secuenciación del exoma completo para efectos de asociaciones fenotipo-genotipo y un conocimiento más amplio sobre las variantes asociadas a la enfermedad (8,9). En cuanto al tratamiento, hoy en día se encuentran disponibles abordajes terapéuticos como la terapia de reemplazo enzimático, la terapia farmacológica de chaperonas, el trasplante de médula ósea, el uso de oligonucleótidos anti sentido y la terapia génica experimental.

Este estudio tiene como objetivo caracterizar molecularmente las variantes del gen GBA en pacientes del Suroccidente Colombiano con diagnóstico de enfermedad de Gaucher

## METODOLOGÍA

### Tipo de estudio.

Estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo, en el que se incluyeron 19 pacientes del suroccidente colombiano diagnosticados clínica y enzimáticamente con enfermedad de Gaucher, que aceptaron participar en el estudio, previo consentimiento informado.

### Toma de muestra.

Para la identificación de las variantes en cada paciente, se tomaron previamente muestras de sangre periférica que fueron enviadas para realizar la respectiva secuenciación de los fragmentos amplificados con el secuenciador automático ABI3130 (Applied Biosystems).

El análisis de la secuencia obtenida se realizó con el programa bioinformático SeqScape Software v3 (ThermoFisher Scientific) y la anotación de las variantes obtenidas se desarrolló con programa Alamut Visual™ (Interactive Biosoftware). La identificación de las variantes de interés se realizó con respecto del genoma de referencia (hg19).

### Bases de datos.

Las bases de datos de referencia utilizadas fueron bases de datos poblacionales dbSNP, 1000genomes, EXAC y gnomAD, las bases de datos clínicas Human Gene Mutation Database (HGMD versión 2019.4) ClinVar y LOVD, bases específicas de la enfermedad, si procede, y algunas bases propias de Reference Laboratory Genetics.

### Análisis bioinformático.

El análisis bioinformático para evaluar el posible impacto de las variantes de interés en la estructura y funcionalidad de la proteína fue llevado a cabo con los programas bioinformáticos Mutation Taster, SIFT, Human Splicing Finder, UMD-Predictor, Provean, SNPeff, SNPs3D y PolyPhen2 para predecir el impacto en la proteína de sustituciones de aminoácidos. La Clasificación de las variantes se realizó con base a las recomendaciones del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (10).

### Red de interacción.

Finalmente se realizó una red de interacción génica del gen GBA por medio del programa GeneMania para determinar asociaciones cercanas con otros genes que permitieran determinar interacciones físicas o niveles de coexpresión.

### 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**

El diagnóstico molecular de 19 pacientes, 11 de ellos

(57,8%) de género masculino, con rango de edad entre 4 y 71 años, diagnosticados clínica y enzimáticamente con EG permitió determinar los exones afectados, cambios de nucleótidos, cambios de proteínas y cigosidad respectiva (14/19 homocigotos; 4/19 heterocigotos compuestos; 1/19 heterocigotos) (Tabla 1). Una única variante (p.Arg535His) fue encontrada en estado de heterocigosidad en un paciente afectado. En todos los casos estudiados, se identificaron los genotipos, siendo p.Asn409Ser /p.Asn409Ser el más frecuente. (Tabla 2).

**Tabla 1.** Variantes del gen GBA en el Suroccidente Colombiano.

# Paciente	Edad	Genero	Exón afectado	cambio de nucleótido	cambio de proteína
1	4	M	9	c.1226A>G	p.Asn409Ser
2	3	M	10	c.1448T>C	p.Leu483Pro
3	6	F	9	c.1279G>A	p.Glu427Lys
4	15	F	9	c.1226A>G	p.Asn409Ser
5	45	M	9	c.1226A>G	p.Asn409Ser
6	23	M	9	c.1226A>G	p.Asn409Ser
7	12	M	10	c.1448T>C	p.Leu483Pro
8	56	M	9	c.1226A>G	p.Asn409Ser
9	52	F	6	c.709A>G	p.Lys237Glu
10	37	M	9	c.595_596del c.1226A>G	p.Leu199Aspfs*62 p.Asn409Ser
11	22	F	12	c.595_596del	p.Leu199Aspfs*62
			9	c.1226A>G	p.Asn409Ser
12	55	F	9	c.1226A>G	p.Asn409Ser
13	59	M	9	c.1093G>A	p.Glu365Lys
14	58	M	9	c.1093G>A	p.Glu365Lys
15	25	M	9	c.1226A>G	p.Asn409Ser
			10	c.1448T>C	p.Leu483Pro
16	50	F	NR	c.1604G>A	p.Arg535His
17	71	F	7	c.709A>G	p.Lys237Glu
			12	c.1604G>A	p.Arg535His
18	17	M	9	c.1226A>G	p.Asn409Ser
19	36	F	7	c.709A>G	p.Lys237Glu

**Tabla 2.** Frecuencia genotípica de variantes del GBA

Genotipo	frecuencia
p.Asn409Ser/p.Asn409Ser	0,36 %
p.Leu483Pro/p.Leu483Pro	0,10 %
p.Glu427Lys/p.Glu427Lys	0,05%
p.Lys237Glu/p.Lys237Glu	0,10 %
p.Leu199Aspfs*62 / p.Asn409Ser	0,10 %
p.Glu365Lys/p.Glu365Lys	0,10 %
p.Asn409Ser/p.Leu483Pro	0,05%
p.Arg535His	0,05%
p.Lys237Glu/ p.Arg535His	005%

Se lograron identificar las variantes presentes en el 100% de los alelos (23 alelos) del gen GBA analizados. De las siete variantes encontradas, se reportó que específicamente p. Asn409Ser (10/23 alelos) y p. Leu483Pro (3/23 alelos) y p. Lys237Glu (3/23 alelos), están presentes en el 69,5% de los alelos (Tabla 3).

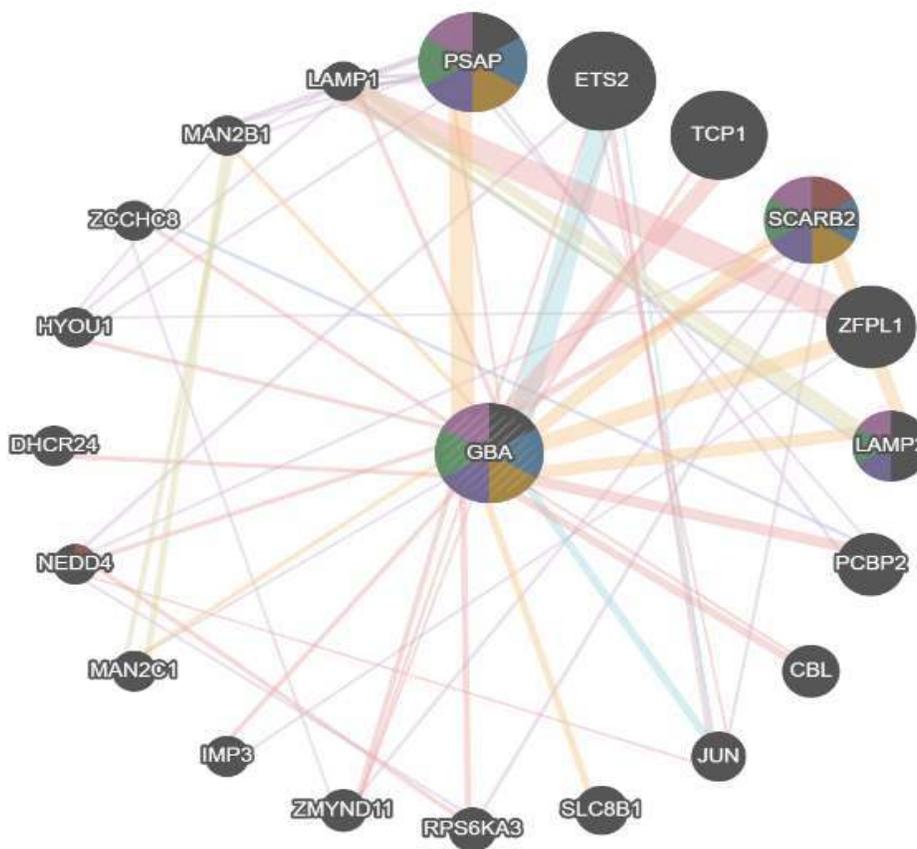
El análisis bioinformático de todas las variantes encontradas, mediante los softwares bioinformáticos (Tabla

3) reportó una significancia clínica patogénica en todos los casos; además todas las variantes se encuentran actualmente reportadas y cuentan con código dbSNP.

La red de interacción génica permitió observar asociaciones cercanas entre el gen GBA y los genes PSAP, SCARB2 y LAMP2; todos con funciones relacionadas a localizaciones vacuolares, instrucciones asociadas al lumen lisosomal y vacuolar, membranas vacuolares y lisosomales (Figura 1)

**Tabla 3.** Análisis bioinformático de variantes patogénicas en el gen GBA

Variante	Cantidad de alelos	dbSNP	Human Splicing Finder	UMD- Predictor	Polyphen	Provean	SIFT	SNPeffect	SNPs3D
p.Asn409Ser	10	rs76763715	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica
p.Leu483Pro	3	rs421016	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica
p.Glu427Lys	1	rs149171124	patogénica	patogénica	NR	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica
p.Lys237Glu	3	rs773409311	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica
p.Leu199Aspfs*62	2	rs749714463	patogénica	patogénica	NR	NR	NR	patogénica	patogénica
p.Glu365Lys	2	rs2230288	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica
p.Arg535His	2	rs75822236	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica	NR	NR



**Figura 1.** Red de interacción entre el gen GBA y genes asociados [Elaboración : Fuente propia, programa GeneMania]

## DISCUSION

Las variantes descritas en las poblaciones afectadas alrededor del mundo parecen indicar que la región donde se localiza una mayor cantidad de variantes se encuentra entre los exones 8,9 y 10 (11,12). Según la Base de datos de variantes del genoma humano (HGMD), a la fecha se han reportado casi 460 variantes en el gen GBA, entre las que se incluyen sustituciones sin sentido, pequeñas inserciones o deleciones que conducen a cambios de marco de lecturas o alteraciones en el marco de lectura y afectación del sitio de splicing (13,14).

La estrecha interacción del gen GBA con genes cercanos como PSAP, LAMP2 y SCARB2 genera que un daño específico en alguno de estos genes altere la actividad de los otros, dando lugar a efectos secundarios en el organismo. La saposina C, es codificada por el gen prosaposina (PSAP) localizado en el locus 10q21-22 ; de esta manera, las afecciones en este gen provocan alteraciones en la actividad de GBA dando lugar a síntomas típicos como hepatoesplenomegalia y compromiso neurológico, relacionándose con el tipo 2 de la EG (15) ; hasta el momento se han descrito muy pocos casos de EG tipo 3 debido a un déficit de la saposina C. Así mismo, los factores de transcripción responsables de la expresión diferencial del gen GBA en tejidos específicos incluyen proteínas como OCTA, AP-1, PEA3 y CAAT. Las deficiencias en los genes que codifican proteínas de membrana asociadas a los lisosomas (LAMP-1 y LAMP-2) y que participan en el transporte intracelular de la glucosilcerebrosidasa del retículo endoplasmático a los lisosomas también pueden estar presentes en pacientes con EG (16,17), por lo que comprender la manera en que interaccionan los genes cercanos a GBA permitirá un mejor entendimiento de las características fenotípicas y genotípicas en pacientes afectados.

Las diferentes variantes del gen GBA pueden estar más representadas en grupos étnicos particulares, así como en fenotipos particulares. La primera variante reportada en EG fue p. Leu483Pro (18). La más común identificada en los pacientes rumanos es p. Asn409Ser (19). La más común entre los pacientes judíos Askenazi es c.1226A <G (p.Asn409Ser) seguida de c.84dupG (84GG), que es más rara (20). El cambio c.115 + 1G> A (IVS2 + 1), c.1504C> T p. (Arg463Cys) y c.1604G> A (p.Arg496His) se encuentra comúnmente en pacientes askenazis con EG1. Por el contrario, la variante p.Asn409Ser rara vez se encuentra entre pacientes chinos y japoneses (13).

Alrededor del mundo se ha encontrado en pacientes españoles con EG, una gran heterogeneidad en el gen GBA, con una de las mayores frecuencias de la variante Asn370Ser para Europa y una de las menores frecuencias de la variante p.Leu483Pro a nivel mundial. Ambas variantes se identifican en el 68,7% de los alelos mutados en España. En otras poblaciones hispanoamericanas también se ha detectado gran heterogeneidad del gen GBA como resultado del mestizaje de las poblaciones de la región. En Brasil, aunque las dos variantes más comunes, p.Asn409Ser y p.Leu483Pro, cubren el 74,1% de los alelos mutados existe un 25,9% de alelos en los que se ha identificado una variante con menor frecuencia o variantes esporádicas no caracterizadas. En Argentina el 67,8% de los alelos mutados corresponde a las variantes p.Asn409Ser y RecNciI, mientras el 32,2% restante se centra en variantes con menor frecuencia o variantes esporádicas no caracterizadas (21). La variante p.Leu483Pro, que usualmente tiene una elevada frecuencia, en la población argentina solo representa el 6,5% de los 62 alelos mutados.

En Colombia, de acuerdo con las investigaciones de Pomponio et al (2005) el 63,1% de los alelos mutados corresponde a las variantes p.Asn409Ser y p.Leu483Pro con un 36,9% de alelos en los que se ha detectado una variante con menor frecuencia (22); en nuestro caso, el 43% de los alelos mutados correspondió a la variante p.Asn409Ser y el 13% a p.Leu483Pro, confirmando que ambas variantes continúan presentando una mayor circulación entre pacientes afectados (56%).

Se ha encontrado que las diferentes variantes pueden conducir a diferentes fenotipos de EG. La variante p.Asn409Ser está asociada solo con la EG1 y parece ser protectora para el desarrollo de la afectación neurológica característica de EG2 y EG3. Los pacientes que son homocigotos para la variante p.Asn409Ser también pueden permanecer asintomáticos para la enfermedad. Por otro lado, la variante p.Leu483Pro generalmente se asocia con EG 2 y 3 incluso cuando se presenta en un estado heterocigoto compuesto (23). La variante homocigota p.Leu483Pro / Leu483Pro sin alelos recombinantes puede asociarse con fenotipos muy graves, pero también más leves, por lo que hasta el momento no se ha definido una relación fenotipo-genotipo específica. (24)

En cuanto a la patogenicidad de la variante p.Glu427Lys, se ha encontrado resultados contradictorios dado que se ha identificado tanto en población control como en

estudios anteriores realizados en pacientes con EG. Para el presente estudio, esta variante se reportó en 1 caso y de acuerdo con las herramientas bioinformáticas utilizadas, la variante se caracterizó con significancia una clínica patogénica; así mismo, de acuerdo con investigaciones realizadas por Kumar et al (2012) esta variante en el gen GBA se ha asociado con el riesgo de enfermedad de Parkinson (EP) (25,26,27)

De otro lado, la variante p. Lys237Glu ha sido reportada en una baja prevalencia asociada a EG; en este estudio se encontraron 2 pacientes homocigotos para esta variante. Las investigaciones realizadas por Goker-Alpan et al (2003) reportan la presencia de esta variante en una paciente femenina de 16 meses con diagnóstico molecular de EG2, que presenta el fenotipo p. Lys237Glu/Lys237Glu; la investigación describió la paciente con una organomegalia severa, parálisis supranuclear horizontal, mancha rojo cereza en los ojos, y convulsiones mioclónicas refractarias a la terapia antiepiléptica convencional. Se utilizó terapia de reemplazo enzimático en dosis altas (TRE), la eficacia de la TRE comenzó poco después el diagnóstico se limitó a la corrección de parámetros hematológicos (28); sin embargo, la paciente presentó deterioro neurológico y cognitivo. La TRE no detiene el curso neurológico progresivo de la EG2. La paciente falleció a los 2 años. Así mismo, Chan et al (2011) reportaron el caso de una paciente de edad desconocida con variante homocigota p. Lys237Glu/Lys237Glu que presentó ictiosis, hipotonía, espasmos mioclónicos persistentes, anomalías de la mirada, retrasos en el desarrollo. La paciente falleció dadas las complicaciones de la enfermedad (29).

La variante p.Leu199Aspfs\*62 / p.Asn409Ser fue encontrada en dos de los pacientes de este estudio. Pomponio et al (2005), previamente reportaron nuevas variantes de GBA en 25 pacientes colombianos con EG. Estas variantes fueron c.595\_596delCT (p.Leu199Aspfs\*62), c.898delG y c.1255G> C en los exones 6, 7 y 9 del gen GBA, respectivamente; la presencia de estas variantes no fue del todo inesperada debido al trasfondo genético único de la población colombiana, como se ha observado en otras enfermedades como MPS IVA (22). Específicamente sus estudios reportaron la variante p.Leu199Aspfs\*62 / p.Asn409Ser en una paciente de Cundinamarca, que presentó esplenomegalia, hepatomegalia, anemia y trombocitopenia (30).

En cuanto a la variante homocigota p.Glu365Lys, esta fue encontrada en dos pacientes afectados con EG de

este estudio. La misma fue reportada por Moore et al (2019) en una paciente con enfermedad de Parkinson (EP) y demencia con cuerpos de Lewy (DLB); cabe anotar que, aunque esta paciente cumplía los criterios bioquímicos (muy bajas actividades de GCas) y genéticos para ser diagnosticada con EG, clínica y patológicamente fue referida como afectada por EP, por lo que serán necesarios futuros estudios para determinar la asociación fenotipo-genotipo correcta (31).

Finalmente, la variante p.Arg535His se encontró en este estudio en estado homocigoto y heterocigoto compuesto en 2 pacientes; esta variante ha sido reportada en estudios realizados por Siebert et al (2012) en 1/48 pacientes con EG que presentaron baja actividad de GCas en leucocitos y / o fibroblastos y al menos un alelo causante de enfermedad no identificado después de la detección de variantes comunes (N370S, L444P, 84insG e IVS2p1G> A) (32). Así mismo, fue reportada por Ruskey et al (2018) en 9/375 con EP moderada y asociación fenotípica de EG1(33).

Aumentar la información reportada hasta el momento sobre esta patología, abrirá el paso a futuras investigaciones, reconociendo el impacto funcional que puede generar, contribuyendo al conocimiento y creación de bases moleculares sobre la EG en el Suroccidente Colombiano y permitiendo pronosticar la evolución de la enfermedad de acuerdo con el genotipo del individuo afectado. La obtención de resultados impacta en la generación de conocimiento en genómica-bioinformática tanto en el beneficio de los pacientes como para el fomento de la investigación. De igual forma, estos resultados permiten contribuir al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública -SIVIGILA, en el conocimiento sobre carga poblacional que permiten determinar aspectos importantes de incidencia y prevalencia para el suroccidente colombiano. Así mismo, es importante enfatizar en la importancia del diagnóstico precoz y oportuno para permitir brindar un tratamiento específico y dirigido, mejorando así su calidad de vida, basados en el enfoque de la medicina de precisión. Finalmente, el uso de algoritmos de predicción de efecto funcional es de particular importancia en el campo de la patología molecular, ya que permite una rápida interpretación del hallazgo de múltiples variantes a partir de procesos de secuenciación del gen GBA y su posible correlación genotipo-endotipo-fenotipo.

## CONFLICTO DE INTERESES Y FINANCIACIÓN.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses. Proyecto financiado por la convocatoria DGI-03-2020 : Proyectos de investigación aplicada, Universidad Santiago de Cali. Agradecimientos a los pacientes participantes, el grupo de investigación Enfermedades Congénitas del metabolismo, Grupo de Interés Colombiano en Enfermedad de Gaucher (GICEG), Universidad Santiago de Cali.

## Referencias

1. Nguyen Y, Stirnemann J, Belmatoug N (2019). Gaucher disease: A review. *Rev Med Interne*; 18:31185-8
2. Sun A. Lysosomal storage disease overview (2018). *Ann Transl Med.*; 6(24): 476 6(24): 6-12
3. Mehta A (2006). Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *Eur J Intern Med*; 17 Suppl:S2-5.
4. Nalysnyk L, Rotella., Simeone J, Hamed A, Weinreb N. (2017). Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*; 22(2): 65-73.
5. ORPHANET. Enfermedad de Gaucher. Orphanet. [Internet]. [Consultado 12 Marzo 2019]. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=355](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=355)
6. ADRES. Análisis De Los Recobros Correspondientes A Los Principios Activos Imiglucerasa, Miglustato, Velaglucerasa Y Taliglucerasa Medicamentos Para La Enfermedad De Gaucher. 2017. [Internet]. [Consultado:13 de marzo 2019]. Disponible en : <https://www.adres.gov.co/La-Entidad/Publicaciones/Post/5993/An%C3%A1lisis-de-los-recobros-correspondientes-a-los-principios-activos-Imiglucerasa-Miglustato-Velaglucerasa-y-Taliglucerasa-medicamentos-para-la-enfermedad-de-Gaucher>
7. Von Rossum A, Holsopple M. (2016) Enzyme Replacement or Substrate Reduction? A Review of Gaucher Disease Treatment Options. *Hospital Pharmacy*; 51(7): 553-563
8. Lavaut K, Núñez A, Nordet I, González A, Svarch, E, Machín S et al. (2010) Aspectos clínicos, bioquímicos, moleculares y tratamiento de 2 pacientes con enfermedad de Gaucher. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*; 26(1), 54
9. Colquicocha-Murillo M, Cucho-Jurado J, Eyzaguirre-Zapata R, Manassero-Morales G, Moreno-Larrea M, Salas K et al (2015). Guía para diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. *Rev Med Hered*; 26 (2)103-121
10. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*; 17(5):405-424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
11. Beutler E, Gelbart T, Scott CR. (2005) Hematologically important mutations: Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*; 35(3):355- 364.
12. Acanda de la Rocha A. (2012). Aspectos bioquímicos, genéticos y comorbilidades de la enfermedad de Gaucher, diagnóstico molecular en Cuba. *Rev Cubana Genet Comunit*; 6(1):8-19
13. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E (2006). Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat*; 29(5):567-588
14. Sheth J, Bhavsar R, Mistri M, Pancholi D, Bavdekar A, Dalal A, et al. (2019). Gaucher disease: single gene molecular characterization of one-hundred Indian patients reveals novel variants and the most prevalent mutation. *BMC medical genetics*; 20(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0759-1>
15. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E (2008) Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat*; 29(5):567-583
16. Schnabel D, Schroder M, Sandhoff K. (1991). Mutation in the sphingolipid activator protein 2 in a patient with a variant of Gaucher disease. *FEBS Lett.*;284 (1):57-59
17. Martinez-Arias R, Comas D, Mateu E, Bertranpetit J (2001). Glucocerebrosidase pseudogene variation and Gaucher disease: recognizing pseudogene tracts in GBA alleles. *Hum Mutat.*; 17(3):191-198
18. Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, Stubblefield BK, el alcalde JA, Barranger JA, et al. (1987) A Mutation in the Human Glucocerebrosidase Gene in Neuronopathic Gaucher's Disease. *N Engl J Med.*; 316 (10): 570-575.

19. Drugan C, Procopciuc L, Jebeleanu G, Grigorescu-Sido P, Dussau J, Poenaru L, et al. (2002). Enfermedad de Gaucher en pacientes rumanos: incidencia de las mutaciones y manifestaciones fenotípicas más comunes. *Eur J Hum Genet.* ; 10 (9): 511–515.
20. Riboldi GM, & Di Fonzo AB. (2019). GBA, Gaucher Disease, and Parkinson's Disease: From Genetic to Clinic to New Therapeutic Approaches. *Cells*; 8(4): 364. <http://doi.org/10.3390/cells8040364>
21. López Reyes I, Esperón Álvarez AA, Lavaut Sánchez K, Puerta Díaz A, Santos González EN, Rubio González T, et al (2019) Caracterización molecular del gen GBA en pacientes cubanos con enfermedad de Gaucher. *Rev gen com*; 11(1)
22. Pomponio RJ, Cabrera-Salazar MA, Echeverri OY, Miller G, Barrera LA (2005). Guacher disease in Colombia: mutation identification and comparison to other Hispanic populations. *Mol Genet Metab*; 86: 466-72
23. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al . (2017). A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci*; 17;18(2). <http://doi.org/10.3390/ijms18020441>.
24. Goker-Alpan O, Hruska K, Orvisky E, Kishanani P, Stubblefield BK, Schiffmann R et al (2005). Divergent phenotypes in Gaucher disease implicate the role of modifiers. *J Med Genet*; 42(6):e 37
25. Kumar K, Ramirez A, Gobel A, Kresojevic N, Svetel M, Lohmann K, et al (2013). Glucocerebrosidase mutations in a Serbian Parkinson's disease population. *European Journal of Neurology.*, 20: 402–405
26. Liu G, Boot B, Locascio JJ, Jansen IE, Winder-Rhodes S, Eberly S, et al (2016). Specifically, neuro-pathic Gaucher's mutations accelerate cognitive decline in Parkinson's. *Ann Neurol*; 80(5), 674–685. <https://doi.org/10.1002/ana.24781>
27. Paciottia S, Persichettia E , Pagliardini S, Deganutoc M, Rosano C et al. (2012). First pilot newborn screening for four lysosomal storage diseases in an Italian region: Identification and analysis of a putative causative mutation in the GBA gene *Clinica Chimica Acta*; 413: 23–24, 20
28. Goker-Alpan O, Schiffmann R, Park J, Stubblefield B, Tayebi N, Sidransky E. (2003). Phenotypic continuum in neuronopathic gaucher disease: an intermediate phenotype between type 2 and type 3. *J Pediatr.*; 143(2) 273-276
29. Chan A, Holleran W, Ferguson T, Crumrine D, Goker-Alpan O, Schiffman R, et al. (2011). Skin ultrastructural findings in type 2 Gaucher disease: Diagnostic implications. *Mol Genet Metab*; 104 (4): 631-636
30. Z. Kato, S. Fukuda, S. Tomatsu, H. Vega, T. Yasunaga, A. Yamagishi, et al.(1997). A novel common missense mutation G301C in the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene in mucopolysaccharidosis IVA, *Hum. Genet.* 101 (1): 97–101
31. Moors, T.E., Paciotti, S., Ingrassia, A. et al. (2019) Characterization of Brain Lysosomal Activities in GBA-Related and Sporadic Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *Mol Neurobiol* 56, 1344–1355. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1090-0>
32. Siebert M, Bock H, Michelin-Tirelli K, Coelho J, Giugliani R, Saraiva-Pereira ML. (2011). Novel Mutations in the Glucocerebrosidase Gene of Brazilian Patients with Gaucher Disease. *JIMD R*; 9:7-16. [http://doi.org/10.1007/8904\\_2012\\_174](http://doi.org/10.1007/8904_2012_174)
33. J.A. Ruskey, L. Greenbaum, Lé. Roncière, A. Alam, D. Spiegelman, C. Liang, O.A. et al (2018) Increased yield of full GBA sequencing in Ashkenazi Jews with Parkinson's disease. *Eur J Med Genet*; 62(1):65-69. <http://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.05.005>