

Efecto fundador de la mutación Q422X como causa de la fucosidosis en Cuba

Founder Effect of Q422X Mutation as a Cause of Fucosidosis in Cuba

Víctor Jesús Tamayo Chang^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-9546-8348>

Elayne Esther Santana Hernández^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-0295-1390>

Paulina Araceli Lantigua Cruz³ <https://orcid.org/0000-0002-8549-2571>

Teresa Collazo Mesa³ <https://orcid.org/0000-0002-3984-9189>

¹Centro Provincial de Genética Médica. Holguín, Cuba.

²Hospital Pediátrico Universitario Provincial. Holguín, Cuba.

³Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: elsantana@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La fucosidosis es una enfermedad neurodegenerativa con un espectro de hallazgos clínicos muy amplio, causada por la pérdida de actividad de la enzima lisosomal α -L-fucosidasa. Se han diagnosticado aproximadamente 130 enfermos en todo el mundo. En Cuba todas las familias afectadas proceden de la provincia de Holguín.

Objetivo: Caracterizar molecularmente la fucosidosis en Cuba.

Métodos: Se estudió la presencia de la mutación Q422X en todos los enfermos, así como en familiares con riesgo *a priori* de ser portadores, mediante reacción en cadena de la polimerasa, con el empleo de los cebadores FUCA1 F30 y FUCA2 F2r. Las familias fueron agrupadas de acuerdo con el lugar de procedencia de los ancestros y se identificó la existencia de consanguinidad dentro de ellas.

Resultados: Los 19 enfermos diagnosticados enzimáticamente presentaron la mutación Q422X en doble dosis. Todos los padres estudiados y el 50 % de los hermanos y medios hermanos clínicamente sanos fueron heterocigotos. Las familias del 94,7 % de los afectados se ubicaron en el noreste del municipio de Holguín y localidades rurales de tres municipios colindantes. La frecuencia de consanguinidad parental fue de 52,6 %.

Conclusiones: La fucosidosis en la provincia de Holguín tiene una alta frecuencia como consecuencia del efecto fundador de la mutación Q422X, la cual se introdujo por deriva génica como única mutación causal y se mantuvo con el paso del tiempo debido al difícil acceso a las localidades apartadas, la consanguinidad parental y el aislamiento genético por causas socioeconómicas.

Palabras clave: fucosidosis; mutación Q422X; enzima lisosomal α -L-fucosidasa.

ABSTRACT

Introduction: Fucosidosis is a neurodegenerative disease with a very broad spectrum of clinical findings, caused by the loss of activity of the lysosomal enzyme α -L-fucosidase. Approximately 130 patients have been diagnosed worldwide. In Cuba, all affected families come from Holguín province.

Objective: To molecularly characterize fucosidosis in Cuba.

Methods: The presence of Q422X mutation was studied in all patients, as well as in relatives with a priori risk of being carriers, by polymerase chain reaction, using the primers FUCA1 F30 and FUCA2 F2r. The families were grouped according to the place of origin of the ancestors and the existence of consanguinity within them was identified.

Results: The 19 patients diagnosed enzymatically presented Q422X mutation in double dose. All parents studied and 50% of clinically healthy siblings and half-siblings were heterozygous. The families of 94.7% of those affected were located in the northeast of Holguín municipality and rural localities of three neighboring municipalities. The frequency of parental consanguinity was 52.6%.

Conclusions: Fucosidosis in Holguín province has high frequency as a consequence of the founder effect of Q422X mutation, which was introduced by genetic drift as the only causal mutation and was maintained over time due to the difficult access to remote localities, parental consanguinity and genetic isolation due to socioeconomic reasons.

Keywords: fucosidosis; Q422X mutation; lysosomal enzyme α -L-fucosidase.

Recibido: 22/04/2024

Aceptado: 15/08/2024

Introducción

La fucosidosis es una enfermedad neurodegenerativa y, por tanto, inexorablemente progresiva, con un espectro de hallazgos clínicos muy amplio, causada por la pérdida de actividad de la enzima lisosomal α -L-fucosidasa. Esa deficiencia provoca una alteración en la degradación lisosomal de glicoproteínas y glicolípidos; como consecuencia, grandes cantidades de más de 20 sustratos fucosilados se acumulan en diversos tejidos y se excretan en la orina. En particular, las saposinas A y D, y los glicolípidos que expresan antígenos de los grupos sanguíneos H se acumulan en el hígado.^(1,2,3)

El gen de la α -L-fucosidasa lisosomal (FUCA1) fue asignado por hibridación de células somáticas en 1986: 1p36.11; y en 1988 se localizó por estudio de ligamiento. Su secuencia compilada de ADN consta de 2053 pares de bases (pb) e incluye una secuencia 5' sin traducir, un marco de lectura abierto de 1383 pb, una señal de poliadenilación consensuada AATAAA y una cola poli(A)+. El marco de lectura abierto codifica para una proteína sin procesar de 461 aminoácidos, 22 de los cuales corresponden al péptido de señal, y 439, a la proteína madura. FUCA1 se compone de ocho exones que abarcan aproximadamente 23 kb.^(4,5,6)

La fucosidosis es una enfermedad autosómica recesiva, inducida por mutaciones bialélicas en FUCA1, por lo que los afectados pueden ser homocigotos con dos copias de una misma mutación, o ser heterocigotos compuestos al presentar dos mutaciones diferentes.⁽³⁾ Hasta la fecha, se han reportadas 39 variantes patogénicas. Se han descrito 19 mutaciones debidas a sustituciones de bases nitrogenadas, siete de las cuales producen cambio de sentido, y 12, pérdida de sentido. Se han encontrado nueve deleciones pequeñas y cinco grandes. Las variantes del sitio de empalme incluyen una deleción pequeña, una deleción completa y una mutación de pérdida de la señal de parada de la síntesis de proteínas.^(5,6,7,8,9)

La mayoría de las mutaciones de FUCA1 dan como resultado ARNm inestables o defectuosos y, por tanto, proteínas mutantes que se degradan a gran velocidad.^(4,8)

A nivel mundial solo se han reportado aproximadamente 130 enfermos de fucosidosis; por ello se considera una enfermedad rara y se estima que su frecuencia es inferior a uno por cada 200 000 nacidos vivos. Sin embargo, se han encontrado presencias inusuales de afectados en regiones del sur de Italia, en poblaciones de origen indomexicano de Arizona y Colorado, en Túnez y en Cuba, donde todos los enfermos han procedido de la provincia de Holguín.^(2,4,9,10,11)

El conocimiento de la segregación de la mutación sin sentido Q422X en enfermos de fucosidosis que residían en Estados Unidos de Norteamérica, cuyos ancestros provenían de la provincia de Holguín, permitió hipotetizar que en todas las familias cubanas se encontraba la misma mutación, y establecer un protocolo para el diagnóstico molecular de la enfermedad.

El objetivo de este estudio fue caracterizar molecularmente la fucosidosis en Cuba por el efecto fundador de su mutación causal Q422X.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, tipo serie de casos, de todas las familias con enfermos de fucosidosis diagnosticados entre 1985 y 2023, en el Centro Provincial de Genética Médica de Holguín.

El diagnóstico bioquímico de la enfermedad se hizo por cuantificación de la actividad de la enzima α -L-fucosidasa en leucocitos por espectrofluorimetría. Se asumieron como enfermos de fucosidosis los casos en que la actividad de la enzima α -L-fucosidasa en leucocitos fue un 30 % menor que la actividad en los controles sanos; como heterocigotos de la enfermedad, aquellos casos donde la actividad enzimática estuvo entre 30 % y 60 %; y, como sanos no portadores, los sujetos con actividad enzimática superior a 60 %.^(2,4,5)

Mediante un muestreo no probabilístico opinático, se realizó el estudio molecular para la mutación Q422X de una serie que incluyó la totalidad de los enfermos con diagnóstico bioquímico de fucosidosis y a familiares con riesgo *a priori* de ser portadores. Las familias fueron agrupadas según el lugar de procedencia de los ancestros, para analizar la existencia de un efecto fundador.

La variable analizada fue el genotipo según la presencia de la mutación Q422X, clasificado en homocigoto recesivo si la mutación se presentó en doble dosis; heterocigoto, si se presentó en una sola dosis; y homocigoto dominante si no se encontraba.

Previo consentimiento informado, se extrajeron, mediante punción venosa, aproximadamente 10 ml de sangre periférica, los cuales fueron depositados en tubos cónicos de 50 ml, que contenían como anticoagulante 200 µl de ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA) a una concentración de 0,5 molar (M), conservados a temperaturas entre 4 y 8° C, y enviados en termos refrigerados al Laboratorio de Biología Molecular del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba, donde se obtuvo el ADN genómico a partir de leucocitos mediante precipitación salina.

El diagnóstico de la mutación Q422X se basó en el método publicado por Kretz y otros en 1989.⁽¹²⁾ Las amplificaciones de los fragmentos de ADN contenidos en la región estructural del gen de la α -L-fucosidasa se realizaron mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), a través del método publicado por Saiki en 1988. La mezcla de reacción para cada muestra de 1 µl de ADN genómico en una dilución de uno en diez incluyó: 2,5 µl del buffer PCR 10 x (Quiagen); 1,25 µl de dNTPs a dos milimolares; 1 µl de los cebadores FUCA1 F30 y FUCA2 F2r (diez picomoles); 0,25 µl de Taq DNA Polimerasa (5 U/µl) Hot Start (Qiagen); y 18 µl de agua estéril miliQ, para un volumen final de 25 µl por muestra.

La amplificación se realizó a través de 30 ciclos de desnaturalización a 95° C durante un minuto, hibridación a 57° C durante un minuto, y extensión a 72° C durante un minuto, con una extensión final de diez minutos en un equipo de marca MJ Research.

Para la realización de la electroforesis de ADN, a una alícuota de 5 µl de cada producto de amplificación se le añadió 2 µl del Loading buffer Bromofenol azul (BFA), y se depositó en un gel de agarosa al 2 %, inmerso en una solución de trisborato-EDTA (TBE) al 0,5 X, empleada como buffer de corrida junto al marcador de 100 pb: ϕ x174/HaE III; y se digirió con 4 µl de la enzima de restricción EcoRI²⁰ (Promega) (12 U/µl) durante 60 min a 37° C.

Las corridas electroforéticas para la separación del ADN en dependencia de su tamaño fueron realizadas en un equipo de marca Ikb. Se aplicó una corriente de 100 V y 36 mA durante 40 min y, como resultado, se obtuvieron bandas de diferentes longitudes, correspondientes a dos alelos: el alelo 1 de 366 pb, y el alelo 2 de 264 y 102 pb.

Para facilitar el manejo de la información se creó una base de datos primarios en el microprocesador Excel. El procesamiento de los datos se realizó con el *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, por sus siglas en inglés). Para la descripción de las variables se utilizaron los estadígrafos frecuencia absoluta, por ciento y proporciones.

El estudio se realizó según las regulaciones establecidas en la Declaración de Helsinki⁽¹³⁾ para las investigaciones médicas con seres humanos.

Resultados

En la provincia de Holguín se diagnosticaron 19 enfermos de fucosidosis, distribuidos en 13 familias; de ellas, 11 presentaban casos únicos, y las restantes, seis y dos afectados respectivamente. La confirmación bioquímica de la enfermedad se realizó a los $4,9 \pm 2,7$ años de edad, con un rango que varió entre 1,5 y 10 años. La media de la actividad de la α -L- fucosidasa en leucocitos fue del $1,9 \pm 2,2$ % de la actividad de controles sanos, con un rango enzimático entre 0 y 8,3 %.

Se estudiaron 64 muestras de ADN genómico, que incluían a los 19 enfermos y 44 de sus familiares con riesgo *a priori* de ser portadores de la condición. Entre estos últimos se encontraban 33 de los 35 padres, 6 de los 14 hermanos, y dos de los medios hermanos.

Los 38 alelos de los enfermos presentaron la mutación Q422X. Todos los padres estudiados fueron heterocigotos para la mutación, y el 50 % de los hermanos y medios hermanos clínicamente sanos también presentó un alelo mutado (tabla).

Tabla - Genotipo de familiares de enfermos de fucosidosis en relación con la mutación Q422X

Parentesco con enfermos	Genotipo				Total
	Heterocigoto		Homocigoto dominante		
	FA	%	FA	%	FA
Padres	33	100,0	0	0,0	33
Hermanos	3	50,0	3	50,0	6

Medios hermanos	1	50,0	1	50,0	2
Tíos	1	33,3	2	66,7	3
Otros	0	0,0	1	100,0	1
Total	38	84,4	7	15,6	45

Leyenda: FA (frecuencia absoluta).

Cinco de los hermanos estudiados molecularmente tenían estudios enzimáticos previos. Los tres heterocigotos para la mutación Q422X presentaban valores de actividad de α -L-fucosidasa de entre 30 % y 60 %; y dos de los tres hermanos que no portaban la mutación, valores enzimáticos por encima de 60 %. También se descartó la presencia de la mutación en un hermano sin estudio enzimático previo.

A uno de los tres medios hermanos sanos clínicamente que tenían estudio enzimático con valores de portadores, y a uno de los otros tres que contaban con un estudio enzimático con valores de homocigotos dominantes se les confirmaron sus estatus molecularmente.

Para facilitar el asesoramiento genético preconcepcional, se estudió al nuevo cónyuge no emparentado de la madre de una enferma, que resultó no portador de la mutación Q422X. Sin embargo, se realizaron dos diagnósticos prenatales moleculares en dos parejas de riesgo de la enfermedad, que resultaron en un feto heterocigoto y uno no portador de la mutación respectivamente; ambos diagnósticos fueron corroborados de forma posnatal tanto enzimática como molecularmente, e incluidos en el total de hermanos descritos anteriormente.

Entre los hermanos de los enfermos, tres habían fallecido con síntomas sugerentes de fucosidosis, antes de los diagnósticos en sus familias, sin haberse podido realizar los estudios enzimáticos y moleculares confirmativos. Dentro del total de enfermos diagnosticados enzimática y molecularmente en el presente estudio, se incluían una pareja de hermanos de diferentes sexos, y dos medios hermanos maternos, ambos hijos de padres consanguíneos con la madre común. Todos ellos fueron agrupados en una familia donde se identificaron 13 matrimonios endogámicos en el transcurso de siete generaciones.

La frecuencia de consanguinidad parental en el estudio fue de 52,6 %, puesto que se identificaron diez enfermos descendientes de matrimonios emparentados, que pertenecían a seis familias aparentemente no relacionadas.

Las familias del 94,7 % de los afectados se ubicaron en el noreste del municipio Holguín y localidades rurales de tres municipios colindantes con este; solo la familia de una paciente se ubicó separada de los actuales límites del municipio cabecera (fig.).

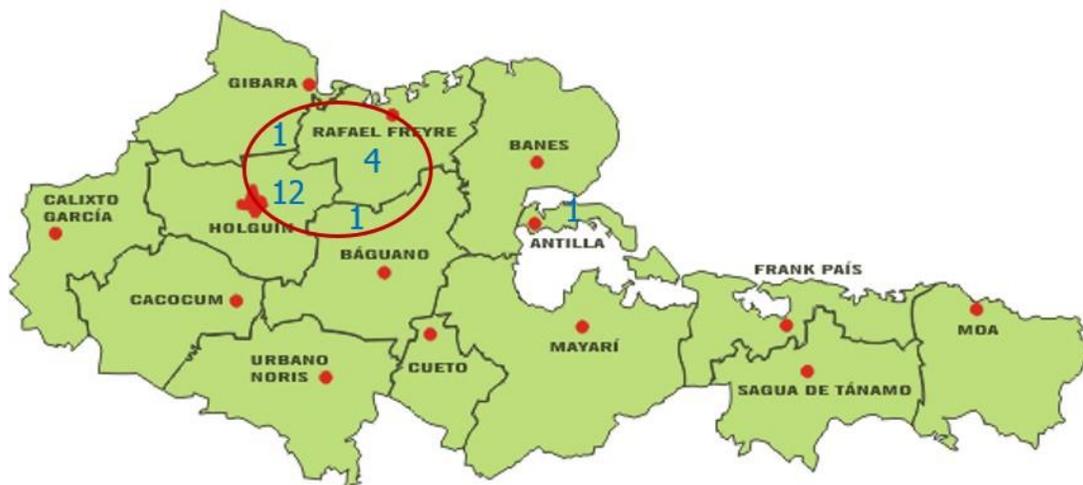


Fig. - Distribución geográfica de los enfermos con fucosidosis según el lugar de procedencia de las familias.

Discusión

El estudio más abarcador de fucosidosis analizó los aspectos clínicos, radiológicos, bioquímicos y moleculares de 77 pacientes diagnosticados en todo el mundo antes de 1991. Los dos mayores conglomerados hasta esa fecha incluían 20 enfermos procedentes de diferentes regiones del sur de Italia, y ocho originarios de la región de nuevo México y Colorado en Estados Unidos de Norteamérica respectivamente.⁽²⁾ Posteriormente, se reportaron los hallazgos clínicos y moleculares de una serie de ocho casos tunecinos.⁽¹⁰⁾

Las restantes publicaciones solo se han referido a presentaciones de uno o pocos casos; por tanto, la presente investigación incluye el comportamiento molecular del mayor número de enfermos de fucosidosis con un mismo origen étnico, nacionalidad y región geográfica de procedencia.^(1,3,6,7,8,9)

A diferencia de lo observado en otras poblaciones, en la provincia de Holguín se ha segregado una sola mutación causal de fucosidosis. En Italia y Estados Unidos la presencia de varias mutaciones fue indicativa de que no solo un efecto fundador debió ser la causa de la enfermedad.⁽³⁾ En los casos de Túnez se encontraron tres mutaciones diferentes, dos de ellas presentes en heterocigotos compuestos.⁽¹⁰⁾

Actualmente, se han identificado más de 39 variantes patogénicas del gen, muchas de ellas presentes en casos únicos, lo que dificulta el diagnóstico molecular; por ello, se ha sugerido el empleo de la tecnología de secuenciación de alto rendimiento como método de detección eficaz para facilitar el diagnóstico ante situaciones clínicas complejas.^(4,8,9)

Q422X es una mutación sin sentido en el exón 8 de FUCA1, producida por un cambio de citosina por timina en la posición 1264, que hace que un codón de glutamina (Q) en la posición 422 se cambie a un codón de parada de la síntesis de aminoácidos. Se ha reportado la aparición esta mutación en pacientes de procedencia italiana, francesa y cubana; por tanto, no está esclarecido que posean un ancestro común, debido a su origen étnico diferente.^(2,5)

Sin embargo, la procedencia ancestral española de todas las familias del presente estudio fue indicativa de un efecto fundador por deriva génica de la mutación Q422X en Holguín, cuya frecuencia es baja en otras regiones, incluido su posible país de origen. Hasta el 2006 no se habían reportado enfermos de fucosidosis en España. Los casos diagnosticados posteriormente proceden de familias de origen marroquí y griego.^(14,15,16)

Para el mantenimiento de la enfermedad en Holguín, hay que tener presente las localidades de difícil acceso, que propiciaron la endogamia en este territorio. Además, resultó importante el aporte de la consanguinidad y de la existencia de un efecto fundador que requirió de aislamiento genético. Se conoce que, en las subpoblaciones derivadas originalmente de un pequeño grupo de individuos, que quedaron aisladas debido a un evento fundacional y se han mantenido como sociedades cerradas durante varias generaciones a causa de las barreras geográficas, socioeconómicas, religiosas, raciales o lingüísticas, la deriva génica favorece algunas variantes genéticas y elimina otras, y las posibilidades de emparejamientos entre portadores de un trastorno recesivo concreto pueden ser elevadas.⁽¹⁷⁾

La alta frecuencia de fucosidosis en la región de Calabria en Italia, y en la población de Nuevo México y Colorado en Estados Unidos se ha asociado con el aislamiento genético.^(2,18)

La antigua jurisdicción de Holguín, en los tiempos de la colonia española, nació con la llegada de un grupo de familias españolas que se establecieron en la región que hoy ocupa la ciudad de igual nombre y zonas aledañas. El modo de producción agrícola de autoconsumo de esas familias no requería de gran cantidad de esclavos, por lo que se mantuvo como un grupo cerrado que crecía desde adentro, y la endogamia se convirtió en una práctica frecuente. A su vez, la existencia de poco movimiento migratorio externo e interno hizo que, al llegar nuevos grupos humanos a la región durante el siglo XIX, no ocurrieran modificaciones en el sustrato genético endogámico, consolidado ya por el tiempo.^(11,19)

Existen abundantes ejemplos que explican el efecto fundador en enfermedades autosómico-recesivas raras, con frecuencias altas en poblaciones genéticamente aisladas de todo el mundo. Este efecto se explica en la provincia con la llegada de los fundadores de la jurisdicción, portando un alelo relativamente raro, que se transmitió con el paso de varias generaciones, propiciado por la práctica social de endogamia. Este alelo aumentó su frecuencia, muy superior a la que tenía en el grupo de mayor tamaño donde se debe haber originado. Esto indica la presencia de la enfermedad en esa provincia cubana con una frecuencia superior a la de España. En la literatura científica solo se ha reportado un enfermo de fucosidosis de origen español.^(18,19,20)

La fucosidosis en la provincia de Holguín tiene una alta frecuencia como consecuencia del efecto fundador de la mutación Q422X, la cual se introdujo por deriva génica como única mutación causal y se mantuvo con el paso del tiempo debido al difícil acceso a las localidades apartadas, la consanguinidad parental y el aislamiento genético por causas socioeconómicas.

Referencias bibliográficas

1. Mao SJ, Zhao J, Shen Z, Zou CC. An unusual presentation of fucosidosis in a Chinese boy: a case report and literature review (childhood fucosidosis). *BMC Pediatr.* 2022 [acceso 18/04/2024];22(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9277805>
2. Willems PJ, Gatti R, Darby JK, Romeo G, Durand P, Dumon JE, et al. Fucosidosis revisited: a review of 77 patients. *Am J Med Genet.* 1991 [acceso 19/04/2024];38(1):111-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2012122>

3. Wang L, Yang M, Hong S, Tang T, Zhuang J, Huang H. Fucosidosis in a Chinese boy: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2020 [acceso 20/04/2024];48(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7132800>
4. Stepien KM, Ciara E, Jezela-Stanek A. Fucosidosis-Clinical manifestation, long-term outcomes, and genetic profile-review and case series. *Genes (Basel).* 2020 [acceso 19/04/2024];11(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7700486>
5. Willems PJ, Seo HC, Coucke P, Tonlorenzi R, O'Brien JS. Spectrum of mutations in Fucosidosis. *Eur J Hum Genet.* 1999 [acceso 18/04/2024];7(1):60-7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/5200272>
6. Zhang X, Zhao S, Liu H, Wang X, Wang X, Du N, *et al.* Identification of a novel homozygous loss-of-function mutation in FUCA1 gene causing severe Fucosidosis: A case report. *J Int Med Res.* 2021 [acceso 18/04/2024];49(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8111281>
7. Domin A, Zabek T, Kwiatkowska A, Szmatoła T, Derełowska A, Lewinska A, *et al.* The Identification of a novel Fucosidosis-associated FUCA1 mutation: A case of a 5-year-old polish girl with two additional rare chromosomal aberrations and affected DNA methylation patterns. *Genes (Basel).* 2021 [acceso 19/04/2024];12(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7827884>
8. Bhattacharjee A, Desa E, Ahmad Lone K, Jaiswal A, Tyagi S, Dalal A. Genotype first approach & familial segregation analysis help in the elucidation of disease-causing variant for Fucosidosis. *Indian J Med Res.* 2023 [acceso 18/04/2024];157:363-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10438398>
9. Do Rosario MC, Purushothama G, Narayanan DL, Siddiqui S, Girisha KM, Shukla A. Extended analysis of exome sequencing data reveals a novel homozygous deletion of exons 3 and 4 in FUCA1 gene causing Fucosidosis in an Indian family. *Clin Dysmorphol.* 2023 [acceso 20/04/2024];28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36876340>
10. Chkioua L, Amri Y, Chaima S, Fenni F, Boudabous H, Ben Turkia H, *et al.* Fucosidosis in Tunisian patients: mutational analysis and homology-based modeling of FUCA1 enzyme. *BMC Med Genomics.* 2021 [acceso 18/04/2024];14(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8383439>
11. Tamayo-Chang VJ, Llauradó-Robles RA, Campos-Hernández D, Monaga-Castillo M, Santana-Hernández EE. Fucosidosis en la Provincia Holguín. Causas y

frecuencia. Rev Cubana Genet Comunit. 2013 [acceso 18/04/2024];7(2):33-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2013/cgc132f.pdf>

12. Kretz KA, Darby JK, Willems PJ, O'Brien JS. Characterization of EcoRI mutation in Fucosidosis patients: A stop codon in the open reading frame. J Mol Neurosci. 1989 [acceso 20/04/2024];1:177-80. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/BF02918904#authJohn_S_O_Brien

13. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human subjects. JAMA. 2013;310(20):1-95. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>

14. Xiao Q, Lauschke VM. The prevalence, genetic complexity and population-specific founder effects of human autosomal recessive disorders. NPJ Genom Med. 2021 [acceso 20/04/2024];6(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8172936>

15. Mansilla-Roig B, Navío-Anaya M, Martínez-Sebastián A, Pons Morales S. Angioqueratomas: clave para el diagnóstico de un nuevo caso de Fucosidosis. I Congreso Digital de la Asociación Española de Pediatría. 2020 [acceso 19/04/2024]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/360354904>

16. Martínez-Rubio D, Hinarejos I, Sancho P, Gorriá-Redondo N, Bernadó-Fonz R, Tello C, *et al.* Mutations, genes, and phenotypes related to movement disorders and ataxias. Int J Mol Sci. 2022 [acceso 18/04/2024];23(19). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9570320>

17. Bruno F, Laganà V, Di Lorenzo R, Bruni AC, Maletta R. Calabria as a genetic isolate: A model for the study of neurodegenerative diseases. Biomedicines. 2022 [acceso 19/04/2024];10(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9496333>

18. Sangiorgi S, Mochi M, Beretta M, Prospero L, Costantino G, Romeo G. Genetic and demographic characterization of a population with high incidence of fucosidosis. Hum Hered. 1982 [acceso 20/04/2024];32(2):100-5. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/45101706>

19. Navarrete W, Díaz-Álvarez MF. Primeras familias, poblado y ciudad de San Isidoro de Holguín: Estudio de genealogía cubana. Miami: Ediciones Unos Otros; 2023.

20. Fortes-Lima C, Bybjerg-Grauholm J, Marin-Padrón LC, Gomez-Cabezas EJ, Bækvad-Hansen M, Hansen CS, *et al.* Exploring Cuba's population structure and

demographic history using genome-wide data. Sci Rep. 2018 [acceso 20/04/2024];8(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6065444>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Víctor Jesús Tamayo Chang, Elayne Esther Santana Hernández y Paulina Araceli Lantigua Cruz.

Curación de datos: Víctor Jesús Tamayo Chang y Teresa Collazo Mesa.

Análisis formal: Víctor Jesús Tamayo Chang, Elayne Esther Santana Hernández y Paulina Araceli Lantigua Cruz.

Investigación: Víctor Jesús Tamayo Chang, Elayne Esther Santana Hernández y Teresa Collazo Cruz.

Metodología: Víctor Jesús Tamayo Chang, Elayne Esther Santana Hernández y Paulina Araceli Lantigua Cruz.

Administración del proyecto: Víctor Jesús Tamayo Chang, Elayne Esther Santana Hernández y Paulina Araceli Lantigua Cruz.

Recursos: Víctor Jesús Tamayo Chang y Teresa Collazo Mesa.

Supervisión: Víctor Jesús Tamayo Chang y Paulina Araceli Lantigua Cruz.

Validación: Víctor Jesús Tamayo Chang, Elayne Esther Santana Hernández, Paulina Araceli Lantigua Cruz y Teresa Collazo Mesa.

Visualización: Elayne Esther Santana Hernández y Víctor Jesús Tamayo Chang.

Redacción-borrador original: Víctor Jesús Tamayo Chang, Paulina Araceli Lantigua Cruz y Elayne Esther Santana Hernández.

Redacción-revisión y edición: Víctor Jesús Tamayo Chang y Elayne Esther Santana Hernández.