

**MÉTODOS PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DE FABRY EN PACIENTES QUE TIENEN
UNA MUTACIÓN EN EL GEN GLA**

CAMPO TÉCNICO

[0001] Los principios y realizaciones de la presente invención se refieren, en general, al uso de chaperonas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad de Fabry, particularmente en pacientes con mutaciones o variantes en el gen de la α -galactosidasa (GLA).

ANTECEDENTES

[0002] Muchas enfermedades humanas son el resultado de mutaciones que provocan cambios en la secuencia de aminoácidos de una proteína que reduce su estabilidad y puede evitar que se pliegue de forma correcta. Las proteínas generalmente se pliegan en una región específica de la célula conocida como el retículo endoplásmico o ER. La célula tiene mecanismos de control de calidad que aseguran que las proteínas se plieguen en la forma tridimensional correcta antes de que puedan partir del RE hacia el destino apropiado en la célula, proceso al que generalmente se hace referencia como tráfico de proteínas. Las proteínas mal plegadas a menudo se eliminan por los mecanismos de control de calidad después de quedar retenidas inicialmente en el ER. En ciertos casos, las proteínas mal plegadas se pueden acumular en el ER antes de ser eliminadas. La retención de proteínas mal plegadas en el ER interrumpe su tráfico apropiado, y la reducida actividad biológica resultante puede conducir al deterioro de la función celular y, en última instancia, a la enfermedad. Adicionalmente, la acumulación de proteínas mal plegadas en el ER puede dar lugar a diversos tipos de estrés en las células, lo que también pueden contribuir a la disfunción y enfermedad celular.

[0003] Dichas mutaciones pueden llevar a trastornos de almacenamiento lisosómico (LSD, *lysosomal storage disorders*), que se caracterizan por deficiencias de enzimas lisosómicas debido a mutaciones en los genes que codifican las enzimas lisosómicas. La

enfermedad resultante provoca la acumulación patológica de sustratos de esas enzimas, que incluyen lípidos, hidratos de carbono y polisacáridos. Aunque existen muchos diferentes genotipos mutantes asociados con cada LSD, muchas de las mutaciones son mutaciones erróneas que pueden llevar a la producción de una enzima menos estable. Estas enzimas menos estables a veces se degradan prematuramente por la ruta de degradación asociada al ER. Esto da como resultado la deficiencia de enzimas en el lisosoma, y la acumulación patológica de sustrato. Dichas enzimas mutantes se citan en ocasiones en la técnica pertinente como "mutantes de plegamiento" o "mutantes conformacionales".

[0004] La enfermedad de Fabry es una LSD provocada por una mutación en el gen GLA, que codifica la enzima α -galactosidasa A (α -Gal A). La α -Gal A se requiere para el metabolismo de glicosfingolípidos. La mutación provoca que el sustrato globotriaosilceramida (GL-3) se acumule en diversos tejidos y órganos. Los varones con enfermedad de Fabry son hemiciotos porque los genes de la enfermedad están codificados en el cromosoma X. Se estima que la enfermedad de Fabry afecta a 1 de 40,000 y 60,000 varones, y se produce menos frecuentemente en mujeres.

[0005] Se han presentado diversos métodos para el tratamiento de la enfermedad de Fabry. Una terapia aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Fabry es la terapia de sustitución enzimática (ERT, *enzyme replacement therapy*), que normalmente implica la infusión intravenosa de una forma purificada de la correspondiente proteína natural. Actualmente hay disponibles dos productos de α -Gal A para el tratamiento de la enfermedad de Fabry: agalsidasa alfa (Replagal®, Shire Human Genetic Therapies) y agalsidasa beta (Fabrazyme®; Sanofi Genzyme Corporation). Sin embargo, la ERT tiene diversos inconvenientes. Una de las principales complicaciones de la ERT es la rápida degradación de la proteína infundida, que conduce a la necesidad de numerosas infusiones de alta dosis, costosas. La ERT tiene diversas advertencias adicionales, tales como dificultades con la generación a gran escala, purificación y almacenamiento de

la proteína correctamente plegada; obtención de proteína nativa glicosilada; generación de una respuesta inmunitaria anti-proteína; e incapacidad de la proteína para cruzar la barrera hematoencefálica para mitigar las patologías del sistema nervioso central (es decir, baja biodisponibilidad). Además, la enzima de sustitución no puede penetrar en el corazón o el riñón en cantidades suficientes para reducir la acumulación de sustrato en los podocitos renales o miocitos cardiacos, que aparecen predominantemente en la patología de Fabry.

[0006] Otro enfoque para tratar algunas deficiencias enzimáticas implica al uso de inhibidores de moléculas pequeñas para reducir la producción del sustrato natural de proteínas de enzima deficientes, mejorando de este modo la patología. Este enfoque de "reducción de sustrato" se ha descrito específicamente para una clase de aproximadamente 40 LDS que incluyen trastornos de almacenamiento de glicoesfingolípidos. Las pequeñas moléculas inhibidoras propuestas para emplear como terapia son específicas para inhibir las enzimas implicadas en la síntesis de glucolípidos, reducir la cantidad de glucolípidos celulares que ha de ser metabolizada por la enzima deficiente.

[0007] Un tercer enfoque para el tratamiento de la enfermedad de Fabry ha sido el tratamiento con las denominadas chaperonas farmacológicas (PC). Dichas PC incluyen inhibidores de molécula pequeña de α -Gal A, que se pueden unir a la α -Gal A para aumentar la estabilidad tanto de la enzima mutante como la tipo natural correspondiente. Sin embargo, los pacientes en terapia con PC deben tener una mutación sensible que provoque la producción de una enzima que tenga potencial para quedar estabilizada y plegada en una conformación que permita su tráfico de salida del ER.

[0008] Así, incluso cuando la enfermedad de Fabry se diagnostique detectando actividad deficiente de α -Gal A en plasma o leucocitos de sangre periférica (WBC), es muy difícil, si no imposible, predecir si un paciente con Fabry particular responderá al tratamiento con una PC. Por tanto, sigue existiendo la necesidad

de identificar nuevas mutaciones o variantes en GLA que sean sensibles a una PC y de tener disponibles nuevos métodos de tratamiento para los pacientes de Fabry con estas mutaciones o variantes.

Sumario

[0009] Un aspecto de la invención se refiere a un método para tratar un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry. El método comprende administrar al paciente una dosis terapéuticamente eficaz de una chaperona farmacológica para α -Gal A, donde el paciente tiene una mutación errónea de la secuencia de ácido nucleico que codifica α -Gal A. En una o más realizaciones, la mutación es N5D, N5K, P6L, P6Q, P6R, P6S, P6T, E7D, E7K, E7V, L8I, L8P, L8Q, H9L, H9Q, H9R, H9Y, L10M, L10P, L10Q, L10R, L10V, G11C, G11D, G11R, G11S, G11V, C12G, C12R, C12S, C12Y, A13E, A13G, L14F, L14H, L14V, R17C, R17G, R17H, R17P, R17S, F18I, F18L, A20G, L21H, V22A, V22F, V22I, V22L, S23P, S23T, W24S, D25H, I26N, P27A, P27L, P27S, P27T, G28E, G28R, G28W, A29G, A29P, A29V, R30G, L32M, L32Q, L32R, L32V, D33A, D33E, D33V, L36M, L36V, A37E, A37G, A37S, R38G, R38M, R38W, T39A, T39K, T39M, T39R, T39S, T41A, T41N, T41S, G43A, L45M, L45V, H46D, H46N, H46Q, E48A, F50Y, M51R, M51T, M51V, N53H, N53I, N53S, N53T, L54H, L54R, L54V, D55A, D55E, D55H, D55Y, C56W, E58K, E59A, E59D, E59G, E59Q, E59V, P60A, P60Q, P60R, D61E, D61V, S62A, S62C, S62F, S62P, S62Y, I64L, I64V, S65C, S65G, S65R, E66D, E66V, K67E, K67M, K67N, K67Q, K67T, L68I, F69I, F69Y, M70I, M70K, M70L, M70R, E71A, E71D, E71G, E71Q, E71V, M72L, M72T, A73S, A73T, E74D, E74G, E74K, E74V, L75F, L75P, M76V, V77I, V77L, S78L, S78P, E79A, E79D, E79G, E79K, E79Q, E79V, G80A, G80C, G80S, W81L, K82E, K82M, K82N, K82R, K82T, D83A, D83E, D83G, D83V, A84E, A84G, A84P, A84S, A84T, A84V, G85A, G85C, G85R, Y86F, E87G, Y88H, Y88N, L89V, I91F, I91L, I91M, I91S, M96L, M96T, A97D, A97S, A97T, P98H, P98L, P98R, Q99E, Q99L, Q99P, Q99R, D101A, D101E, D101G, D101H, D101V, S102A, S102P, S102T, G104A, G104D, G104S, R105G, R105I, R105K, R105T, L106H, L106I, L106P, L106V, Q107E, Q107H, Q107K, A108E, A108V, D109A, D109E, D109H, D109N, D109Y, P110T, F113V, F113Y, P114L, H115D, H115N,

G116R, I117M, I117T, A121V, Y123D, Y123F, Y123N, Y123S, V124I, H125D, H125N, H125R, S126C, S126I, K127E, G128A, L129V, K130M, K130N, K130Q, L131V, I133L, I133T, I133V, A135E, A135G, A135S, A135T, D136A, D136N, D136V, V137A, V137D, V137G, V137I, V137L, G138A, N139H, N139I, N139K, N139Y, K140E, K140I, K140N, K140Q, K140R, T141S, A143E, A143G, G144A, G144C, G144R, G144S, F145C, F145L, F145V, F145Y, P146A, P146H, P146L, P146T, G147A, S148C, S148G, S148T, F149C, G150E, G150V, Y151C, Y151D, Y151S, Y152F, Y152S, D153A, D153H, D153N, D153V, D153Y, A156G, Q157E, Q157K, Q157L, Q157P, T158A, T158I, T158N, T158S, F159I, F159L, F159V, F159Y, A160G, A160S, A160T, A160V, D161H, D161N, D161V, D161Y, W162S, V164A, V164I, V164L, D165A, D165E, L166M, L166Q, L167I, F169C, F169L, F169V, F169Y, G171A, G171V, Y173C, Y173F, Y173H, Y173S, D175G, D175H, D175V, D175Y, S176C, S176R, L177F, L177M, L177S, L177V, L177W, E178A, E178G, E178K, E178Q, L180M, L180S, A181P, A181T, A181V, D182A, D182E, D182V, D182Y, Y184F, Y184H, Y184S, K185M, K185N, K185Q, K185T, H186D, H186L, H186N, H186Q, H186Y, M187L, S188A, S188C, S188F, S188P, S188T, S188Y, L189S, L189V, A190D, A190G, A190S, A190T, A190V, L191M, L191V, N192D, N192H, N192K, N192S, N192T, R193G, R193M, R193T, R193W, T194N, T194P, T194S, G195C, G195R, G195S, R196I, R196K, S197C, S197G, S197I, S197N, S197T, I198M, I198S, V199E, V199L, Y200N, Y200S, S201A, S201C, S201T, E203A, E203G, E203Q, W204S, L206F, L206H, L206I, L206R, L206V, Y207F, M208K, W209C, W209G, P210H, P210T, F211C, F211L, F211S, F211V, F211Y, Q212H, Q212P, K213E, K213Q, P214A, P214H, P214R, P214T, N215H, N215K, N215T, N215Y, Y216F, Y216H, Y216N, T217A, T217I, T217K, T217P, T217R, T217S, E218A, E218D, E218G, E218K, E218Q, E218V, I219F, I219M, I219S, R220L, Q221E, Q221H, Q221K, Q221L, Q221R, Y222C, Y222D, Y222H, Y222N, Y222S, N224H, R227G, N228H, N228I, N228T, F229I, F229S, F229Y, A230D, A230G, A230P, A230V, I232L, I232M, I232V, D233A, D233E, D233G, D233V, S235A, S235T, K237I, S238C, S238I, S238T, I239L, K240E, K240M, K240R, S241C, S241I, S241T, I242L, I242M, I242S, L243M, L243S, L243V, D244A, D244E, D244G, D244V, D244Y, W245C, T246A, T246I, T246K, T246R, S247A, S247F, S247T, S247Y, F248C, F248L, F248V, F248Y, N249D, N249H, N249I, N249S, N249T, N249Y, Q250E, Q250L, E251G, E251K, E251Q, E251V, R252G, I253F, I253N, I253V, V254A, V254D, V254F, V254G, D255A, D255E,

D255H, D255N, D255V, D255Y, V256D, V256G, V256L, A257S, G258E, P259A, P259T, G260W, G261A, N263H, N263T, D264H, D264N, P265A, P265Q, M267L, M267V, L268F, L268I, V269L, I270L, I270S, I270V, N272D, F273Y, L275I, W277L, N278I, Q280L, Q280R, V281A, V281E, V281G, V281L, T282S, Q283E, Q283H, Q283L, M284I, M284L, A285G, A285T, A285V, L286F, L286H, L286V, A288G, A288S, A288V, I289L, I289T, I289V, A291G, A292G, A292S, L294F, L294I, L294V, F295I, F295S, F295V, F295Y, S297T, N298D, N298I, N298T, D299H, D299N, L300I, L300V, H302D, H302L, H302N, H302Y, I303S, S304I, Q306E, Q306L, Q306P, A307D, A307G, A307P, A307S, A307V, K308I, K308Q, K308R, A309D, A309T, L310I, L311I, Q312E, Q312K, Q312L, D313E, D313V, K314E, K314M, K314N, K314T, D315A, D315G, D315H, D315N, D315V, D315Y, V316A, V316L, I317L, I317M, I317V, A318D, A318P, A318T, A318V, I319M, N320S, N320T, Q321K, D322A, D322V, L324V, L324W, G325A, G325C, G325V, K326E, K326M, K326Q, K326R, K326T, Q327H, Q327P, Y329C, Y329D, Y329F, Y329H, Y329N, Q330E, Q330H, Q330K, L331H, L331P, L331R, L331V, R332G, R332I, R332S, R332T, Q333E, Q333L, Q333P, G334R, G334V, D335A, D335E, D335G, D335V, D335Y, N336D, N336I, N336S, N336T, N336Y, F337C, F337L, F337V, F337Y, E338A, E338D, E338G, V339M, E341A, E341Q, P343A, P343S, L344F, L344R, L344V, G346A, G346C, G346D, G346V, L347I, A348D, W349C, W349L, A350G, A350S, A350T, A350V, V351A, V351E, A352S, A352T, M353K, M353L, M353T, I354R, N355D, N355H, N355S, N355Y, R356L, Q357E, I359F, I359L, I359N, I359S, I359V, P362A, P362H, P362R, P362S, R363G, R363L, R363S, S364C, S364P, Y365D, Y365F, Y365N, Y365S, T366I, T366N, T366P, T366S, I367F, I367L, I367M, A368G, A368P, V369A, V369F, V369G, V369I, V369L, A370D, A370G, A370P, A370T, A370V, S371C, S371T, G373A, G373C, K374E, K374I, K374R, K374T, G375R, V376E, V376G, V376L, V376M, A377G, A377P, A377S, A377T, N379D, N379I, N379K, N379T, P380A, P380H, P380R, P380T, A381D, F383C, F383I, F383Y, I384F, I384M, I384T, T385I, Q386H, Q386K, Q386L, L387F, L387H, L387I, L387R, L388F, L388H, L388I, L388R, L388V, K391I, K391N, K391Q, K391R, R392G, R392K, R392M, R392W, K393E, K393N, K393Q, K393T, L394I, L394Q, L394R, G395R, F396C, F396I, F396L, F396V, Y397C, Y397F, Y397H, Y397N, Y397S, E398G, E398Q, W399G, W399R, T400A, T400I, T400N, T400P, T400S, S401A, S401L, S401T, R402G, R402M, R402S, R402T, R402W, L403F, L403V, R404G, R404I, R404K, R404S, R404T,

S405G, H406D, H406L, H406Q, I407L, I407M, I407T, N408D, N408H, N408T, P409L, T410S, G411A, G411C, G411V, T412A, T412I, T412S, V413F, V413G, V413I, L414F, L414V, L415H, L415I, Q416E, Q416H, Q416L, L417I, E418A, E418D, E418K, E418Q, N419I, N419S, N419T, N419Y, T420K, T420P, T420R, T420S, M421I, M421K, M421L, M421R, M421T, Q422P, M423I, M423K, M423L, M423T, S424L, L425F, D427N, o L429R. En varias realizaciones, estas mutaciones son relativas a la SEQ ID NO: 2. Un aspecto adicional de la invención se refiere a un medicamento para tratar a un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry que tiene una mutación errónea de la secuencia de ácido nucleico que codifica α -Gal A. En una o más realizaciones, la mutación se ha proporcionado anteriormente. En varias realizaciones, estas mutaciones son relativas a la SEQ ID NO: 2.

[0010] En algunas realizaciones, la chaperona farmacológica o medicamento comprende migalastat o una sal del mismo. En una o más realizaciones, la dosis de migalastat o una sal del mismo es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg de equivalente de base libre (FBE, por sus siglas en inglés). En algunas realizaciones, la sal de migalastat es clorhidrato de migalastat. En una o más realizaciones, la dosis es de aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat o una dosis equivalente de migalastat o una sal del mismo distinta de la sal de clorhidrato, en días alternos. En algunas realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra por vía oral o mediante inyección. Estas realizaciones se pueden combinar entre sí o con otras realizaciones de la invención, por ejemplo, las realizaciones relacionadas con un método para aumentar la α -Gal A en un paciente diagnosticado o con sospecha de padecer la enfermedad de Fabry, el uso de una chaperona farmacológica para α -Gal A en la elaboración de un medicamento para tratar un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry o una chaperona farmacológica para α -Gal A para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry así como las realizaciones relacionadas con mutaciones indicadas, PC adecuadas, y dosis, formulaciones y vías de administración de la misma.

[0011] Otro aspecto de la invención se refiere a un método para mejorar α -Gal A en un paciente diagnosticado o con sospecha de padecer la enfermedad de Fabry. El método comprende administrar a un paciente una dosis terapéuticamente eficaz de una chaperona farmacológica para α -Gal A, donde el paciente tiene una mutación errónea en la secuencia de ácido nucleico que codifica α -Gal A. En consecuencia, un aspecto adicional de la invención se refiere a un medicamento para potenciar α -Gal A en un paciente diagnosticado o con sospecha de padecer la enfermedad de Fabry que tiene una mutación errónea de la secuencia de ácido nucleico que codifica α -Gal A. En una o más realizaciones, la mutación se proporciona más adelante.

[0012] En una o más realizaciones, la mutación es N5D, N5K, P6L, P6Q, P6R, P6S, P6T, E7D, E7K, E7V, L8I, L8P, L8Q, H9L, H9Q, H9R, H9Y, L10M, L10P, L10Q, L10R, L10V, G11C, G11D, G11R, G11S, G11V, C12G, C12R, C12S, C12Y, A13E, A13G, L14F, L14H, L14V, R17C, R17G, R17H, R17P, R17S, F18I, F18L, A20G, L21H, V22A, V22F, V22I, V22L, S23P, S23T, W24S, D25H, I26N, P27A, P27L, P27S, P27T, G28E, G28R, G28W, A29G, A29P, A29V, R30G, L32M, L32Q, L32R, L32V, D33A, D33E, D33V, L36M, L36V, A37E, A37G, A37S, R38G, R38M, R38W, T39A, T39K, T39M, T39R, T39S, T41A, T41N, T41S, G43A, L45M, L45V, H46D, H46N, H46Q, E48A, F50Y, M51R, M51T, M51V, N53H, N53I, N53S, N53T, L54H, L54R, L54V, D55A, D55E, D55H, D55Y, C56W, E58K, E59A, E59D, E59G, E59Q, E59V, P60A, P60Q, P60R, D61E, D61V, S62A, S62C, S62F, S62P, S62Y, I64L, I64V, S65C, S65G, S65R, E66D, E66V, K67E, K67M, K67N, K67Q, K67T, L68I, F69I, F69Y, M70I, M70K, M70L, M70R, E71A, E71D, E71G, E71Q, E71V, M72L, M72T, A73S, A73T, E74D, E74G, E74K, E74V, L75F, L75P, M76V, V77I, V77L, S78L, S78P, E79A, E79D, E79G, E79K, E79Q, E79V, G80A, G80C, G80S, W81L, K82E, K82M, K82N, K82R, K82T, D83A, D83E, D83G, D83V, A84E, A84G, A84P, A84S, A84T, A84V, G85A, G85C, G85R, Y86F, E87G, Y88H, Y88N, L89V, I91F, I91L, I91M, I91S, M96L, M96T, A97D, A97S, A97T, P98H, P98L, P98R, Q99E, Q99L, Q99P, Q99R, D101A, D101E, D101G, D101H, D101V, S102A, S102P, S102T, G104A, G104D, G104S, R105G, R105I, R105K, R105T, L106H, L106I, L106P,

L106V, Q107E, Q107H, Q107K, A108E, A108V, D109A, D109E, D109H, D109N, D109Y, P110T, F113V, F113Y, P114L, H115D, H115N, G116R, I117M, I117T, A121V, Y123D, Y123F, Y123N, Y123S, V124I, H125D, H125N, H125R, S126C, S126I, K127E, G128A, L129V, K130M, K130N, K130Q, L131V, I133L, I133T, I133V, A135E, A135G, A135S, A135T, D136A, D136N, D136V, V137A, V137D, V137G, V137I, V137L, G138A, N139H, N139I, N139K, N139Y, K140E, K140I, K140N, K140Q, K140R, T141S, A143E, A143G, G144A, G144C, G144R, G144S, F145C, F145L, F145V, F145Y, P146A, P146H, P146L, P146T, G147A, S148C, S148G, S148T, F149C, G150E, G150V, Y151C, Y151D, Y151S, Y152F, Y152S, D153A, D153H, D153N, D153V, D153Y, A156G, Q157E, Q157K, Q157L, Q157P, T158A, T158I, T158N, T158S, F159I, F159L, F159V, F159Y, A160G, A160S, A160T, A160V, D161H, D161N, D161V, D161Y, W162S, V164A, V164I, V164L, D165A, D165E, L166M, L166Q, L167I, F169C, F169L, F169V, F169Y, G171A, G171V, Y173C, Y173F, Y173H, Y173S, D175G, D175H, D175V, D175Y, S176C, S176R, L177F, L177M, L177S, L177V, L177W, E178A, E178G, E178K, E178Q, L180M, L180S, A181P, A181T, A181V, D182A, D182E, D182V, D182Y, Y184F, Y184H, Y184S, K185M, K185N, K185Q, K185T, H186D, H186L, H186N, H186Q, H186Y, M187L, S188A, S188C, S188F, S188P, S188T, S188Y, L189S, L189V, A190D, A190G, A190S, A190T, A190V, L191M, L191V, N192D, N192H, N192K, N192S, N192T, R193G, R193M, R193T, R193W, T194N, T194P, T194S, G195C, G195R, G195S, R196I, R196K, S197C, S197G, S197I, S197N, S197T, I198M, I198S, V199E, V199L, Y200N, Y200S, S201A, S201C, S201T, E203A, E203G, E203Q, W204S, L206F, L206H, L206I, L206R, L206V, Y207F, M208K, W209C, W209G, P210H, P210T, F211C, F211L, F211S, F211V, F211Y, Q212H, Q212P, K213E, K213Q, P214A, P214H, P214R, P214T, N215H, N215K, N215T, N215Y, Y216F, Y216H, Y216N, T217A, T217I, T217K, T217P, T217R, T217S, E218A, E218D, E218G, E218K, E218Q, E218V, I219F, I219M, I219S, R220L, Q221E, Q221H, Q221K, Q221L, Q221R, Y222C, Y222D, Y222H, Y222N, Y222S, N224H, R227G, N228H, N228I, N228T, F229I, F229S, F229Y, A230D, A230G, A230P, A230V, I232L, I232M, I232V, D233A, D233E, D233G, D233V, S235A, S235T, K237I, S238C, S238I, S238T, I239L, K240E, K240M, K240R, S241C, S241I, S241T, I242L, I242M, I242S, L243M, L243S, L243V, D244A, D244E, D244G, D244V, D244Y, W245C, T246A, T246I, T246K, T246R, S247A, S247F, S247T, S247Y, F248C, F248L, F248V, F248Y, N249D, N249H, N249I, N249S, N249T,

N249Y, Q250E, Q250L, E251G, E251K, E251Q, E251V, R252G, I253F, I253N, I253V, V254A, V254D, V254F, V254G, D255A, D255E, D255H, D255N, D255V, D255Y, V256D, V256G, V256L, A257S, G258E, P259A, P259T, G260W, G261A, N263H, N263T, D264H, D264N, P265A, P265Q, M267L, M267V, L268F, L268I, V269L, I270L, I270S, I270V, N272D, F273Y, L275I, W277L, N278I, Q280L, Q280R, V281A, V281E, V281G, V281L, T282S, Q283E, Q283H, Q283L, M284I, M284L, A285G, A285T, A285V, L286F, L286H, L286V, A288G, A288S, A288V, I289L, I289T, I289V, A291G, A292G, A292S, L294F, L294I, L294V, F295I, F295S, F295V, F295Y, S297T, N298D, N298I, N298T, D299H, D299N, L300I, L300V, H302D, H302L, H302N, H302Y, I303S, S304I, Q306E, Q306L, Q306P, A307D, A307G, A307P, A307S, A307V, K308I, K308Q, K308R, A309D, A309T, L310I, L311I, Q312E, Q312K, Q312L, D313E, D313V, K314E, K314M, K314N, K314T, D315A, D315G, D315H, D315N, D315V, D315Y, V316A, V316L, I317L, I317M, I317V, A318D, A318P, A318T, A318V, I319M, N320S, N320T, Q321K, D322A, D322V, L324V, L324W, G325A, G325C, G325V, K326E, K326M, K326Q, K326R, K326T, Q327H, Q327P, Y329C, Y329D, Y329F, Y329H, Y329N, Q330E, Q330H, Q330K, L331H, L331P, L331R, L331V, R332G, R332I, R332S, R332T, Q333E, Q333L, Q333P, G334R, G334V, D335A, D335E, D335G, D335V, D335Y, N336D, N336I, N336S, N336T, N336Y, F337C, F337L, F337V, F337Y, E338A, E338D, E338G, V339M, E341A, E341Q, P343A, P343S, L344F, L344R, L344V, G346A, G346C, G346D, G346V, L347I, A348D, W349C, W349L, A350G, A350S, A350T, A350V, V351A, V351E, A352S, A352T, M353K, M353L, M353T, I354R, N355D, N355H, N355S, N355Y, R356L, Q357E, I359F, I359L, I359N, I359S, I359V, P362A, P362H, P362R, P362S, R363G, R363L, R363S, S364C, S364P, Y365D, Y365F, Y365N, Y365S, T366I, T366N, T366P, T366S, I367F, I367L, I367M, A368G, A368P, V369A, V369F, V369G, V369I, V369L, A370D, A370G, A370P, A370T, A370V, S371C, S371T, G373A, G373C, K374E, K374I, K374R, K374T, G375R, V376E, V376G, V376L, V376M, A377G, A377P, A377S, A377T, N379D, N379I, N379K, N379T, P380A, P380H, P380R, P380T, A381D, F383C, F383I, F383Y, I384F, I384M, I384T, T385I, Q386H, Q386K, Q386L, L387F, L387H, L387I, L387R, L388F, L388H, L388I, L388R, L388V, K391I, K391N, K391Q, K391R, R392G, R392K, R392M, R392W, K393E, K393N, K393Q, K393T, L394I, L394Q, L394R, G395R, F396C, F396I, F396L, F396V, Y397C, Y397F, Y397H, Y397N, Y397S, E398G, E398Q, W399G, W399R, T400A, T400I, T400N,

T400P, T400S, S401A, S401L, S401T, R402G, R402M, R402S, R402T, R402W, L403F, L403V, R404G, R404I, R404K, R404S, R404T, S405G, H406D, H406L, H406Q, I407L, I407M, I407T, N408D, N408H, N408T, P409L, T410S, G411A, G411C, G411V, T412A, T412I, T412S, V413F, V413G, V413I, L414F, L414V, L415H, L415I, Q416E, Q416H, Q416L, L417I, E418A, E418D, E418K, E418Q, N419I, N419S, N419T, N419Y, T420K, T420P, T420R, T420S, M421I, M421K, M421L, M421R, M421T, Q422P, M423I, M423K, M423L, M423T, S424L, L425F, D427N, o L429R. En varias realizaciones, estas mutaciones son relativas a la SEQ ID NO: 2.

[0013] En algunas realizaciones, la chaperona farmacológica comprende migalastat o una sal del mismo. En una o más realizaciones, la dosis de migalastat o una sal del mismo es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg de FBE. En algunas realizaciones, la sal de migalastat es clorhidrato de migalastat. En una o más realizaciones, la dosis es de aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat o una dosis equivalente de migalastat o una sal del mismo distinta de la sal de clorhidrato, en días alternos. En algunas realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra por vía oral o mediante inyección. Estas realizaciones se pueden combinar entre sí o con otras realizaciones de la invención, por ejemplo, las realizaciones relacionadas con un método para tratar un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry, el uso de una chaperona farmacológica para α -Gal A en la elaboración de un medicamento para tratar un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry o una chaperona farmacológica para α -Gal A para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry así como las realizaciones relacionadas con mutaciones indicadas, PC adecuadas, y dosis, formulaciones y vías de administración de la misma.

[0014] Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una chaperona farmacológica para α -Gal A en la elaboración de un medicamento para tratar un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry, en donde el paciente tiene una mutación errónea en la secuencia de ácido nucleico que codifica α -Gal A. En una o más

realizaciones, la mutación es N5D, N5K, P6L, P6Q, P6R, P6S, P6T, E7D, E7K, E7V, L8I, L8P, L8Q, H9L, H9Q, H9R, H9Y, L10M, L10P, L10Q, L10R, L10V, G11C, G11D, G11R, G11S, G11V, C12G, C12R, C12S, C12Y, A13E, A13G, L14F, L14H, L14V, R17C, R17G, R17H, R17P, R17S, F18I, F18L, A20G, L21H, V22A, V22F, V22I, V22L, S23P, S23T, W24S, D25H, I26N, P27A, P27L, P27S, P27T, G28E, G28R, G28W, A29G, A29P, A29V, R30G, L32M, L32Q, L32R, L32V, D33A, D33E, D33V, L36M, L36V, A37E, A37G, A37S, R38G, R38M, R38W, T39A, T39K, T39M, T39R, T39S, T41A, T41N, T41S, G43A, L45M, L45V, H46D, H46N, H46Q, E48A, F50Y, M51R, M51T, M51V, N53H, N53I, N53S, N53T, L54H, L54R, L54V, D55A, D55E, D55H, D55Y, C56W, E58K, E59A, E59D, E59G, E59Q, E59V, P60A, P60Q, P60R, D61E, D61V, S62A, S62C, S62F, S62P, S62Y, I64L, I64V, S65C, S65G, S65R, E66D, E66V, K67E, K67M, K67N, K67Q, K67T, L68I, F69I, F69Y, M70I, M70K, M70L, M70R, E71A, E71D, E71G, E71Q, E71V, M72L, M72T, A73S, A73T, E74D, E74G, E74K, E74V, L75F, L75P, M76V, V77I, V77L, S78L, S78P, E79A, E79D, E79G, E79K, E79Q, E79V, G80A, G80C, G80S, W81L, K82E, K82M, K82N, K82R, K82T, D83A, D83E, D83G, D83V, A84E, A84G, A84P, A84S, A84T, A84V, G85A, G85C, G85R, Y86F, E87G, Y88H, Y88N, L89V, I91F, I91L, I91M, I91S, M96L, M96T, A97D, A97S, A97T, P98H, P98L, P98R, Q99E, Q99L, Q99P, Q99R, D101A, D101E, D101G, D101H, D101V, S102A, S102P, S102T, G104A, G104D, G104S, R105G, R105I, R105K, R105T, L106H, L106I, L106P, L106V, Q107E, Q107H, Q107K, A108E, A108V, D109A, D109E, D109H, D109N, D109Y, P110T, F113V, F113Y, P114L, H115D, H115N, G116R, I117M, I117T, A121V, Y123D, Y123F, Y123N, Y123S, V124I, H125D, H125N, H125R, S126C, S126I, K127E, G128A, L129V, K130M, K130N, K130Q, L131V, I133L, I133T, I133V, A135E, A135G, A135S, A135T, D136A, D136N, D136V, V137A, V137D, V137G, V137I, V137L, G138A, N139H, N139I, N139K, N139Y, K140E, K140I, K140N, K140Q, K140R, T141S, A143E, A143G, G144A, G144C, G144R, G144S, F145C, F145L, F145V, F145Y, P146A, P146H, P146L, P146T, G147A, S148C, S148G, S148T, F149C, G150E, G150V, Y151C, Y151D, Y151S, Y152F, Y152S, D153A, D153H, D153N, D153V, D153Y, A156G, Q157E, Q157K, Q157L, Q157P, T158A, T158I, T158N, T158S, F159I, F159L, F159V, F159Y, A160G, A160S, A160T, A160V, D161H, D161N, D161V, D161Y, W162S, V164A, V164I, V164L, D165A, D165E, L166M, L166Q, L167I,

F169C, F169L, F169V, F169Y, G171A, G171V, Y173C, Y173F, Y173H, Y173S, D175G, D175H, D175V, D175Y, S176C, S176R, L177F, L177M, L177S, L177V, L177W, E178A, E178G, E178K, E178Q, L180M, L180S, A181P, A181T, A181V, D182A, D182E, D182V, D182Y, Y184F, Y184H, Y184S, K185M, K185N, K185Q, K185T, H186D, H186L, H186N, H186Q, H186Y, M187L, S188A, S188C, S188F, S188P, S188T, S188Y, L189S, L189V, A190D, A190G, A190S, A190T, A190V, L191M, L191V, N192D, N192H, N192K, N192S, N192T, R193G, R193M, R193T, R193W, T194N, T194P, T194S, G195C, G195R, G195S, R196I, R196K, S197C, S197G, S197I, S197N, S197T, I198M, I198S, V199E, V199L, Y200N, Y200S, S201A, S201C, S201T, E203A, E203G, E203Q, W204S, L206F, L206H, L206I, L206R, L206V, Y207F, M208K, W209C, W209G, P210H, P210T, F211C, F211L, F211S, F211V, F211Y, Q212H, Q212P, K213E, K213Q, P214A, P214H, P214R, P214T, N215H, N215K, N215T, N215Y, Y216F, Y216H, Y216N, T217A, T217I, T217K, T217P, T217R, T217S, E218A, E218D, E218G, E218K, E218Q, E218V, I219F, I219M, I219S, R220L, Q221E, Q221H, Q221K, Q221L, Q221R, Y222C, Y222D, Y222H, Y222N, Y222S, N224H, R227G, N228H, N228I, N228T, F229I, F229S, F229Y, A230D, A230G, A230P, A230V, I232L, I232M, I232V, D233A, D233E, D233G, D233V, S235A, S235T, K237I, S238C, S238I, S238T, I239L, K240E, K240M, K240R, S241C, S241I, S241T, I242L, I242M, I242S, L243M, L243S, L243V, D244A, D244E, D244G, D244V, D244Y, W245C, T246A, T246I, T246K, T246R, S247A, S247F, S247T, S247Y, F248C, F248L, F248V, F248Y, N249D, N249H, N249I, N249S, N249T, N249Y, Q250E, Q250L, E251G, E251K, E251Q, E251V, R252G, I253F, I253N, I253V, V254A, V254D, V254F, V254G, D255A, D255E, D255H, D255N, D255V, D255Y, V256D, V256G, V256L, A257S, G258E, P259A, P259T, G260W, G261A, N263H, N263T, D264H, D264N, P265A, P265Q, M267L, M267V, L268F, L268I, V269L, I270L, I270S, I270V, N272D, F273Y, L275I, W277L, N278I, Q280L, Q280R, V281A, V281E, V281G, V281L, T282S, Q283E, Q283H, Q283L, M284I, M284L, A285G, A285T, A285V, L286F, L286H, L286V, A288G, A288S, A288V, I289L, I289T, I289V, A291G, A292G, A292S, L294F, L294I, L294V, F295I, F295S, F295V, F295Y, S297T, N298D, N298I, N298T, D299H, D299N, L300I, L300V, H302D, H302L, H302N, H302Y, I303S, S304I, Q306E, Q306L, Q306P, A307D, A307G, A307P, A307S, A307V, K308I, K308Q, K308R, A309D, A309T, L310I, L311I, Q312E, Q312K, Q312L, D313E, D313V, K314E, K314M, K314N, K314T, D315A, D315G, D315H, D315N,

D315V, D315Y, V316A, V316L, I317L, I317M, I317V, A318D, A318P, A318T, A318V, I319M, N320S, N320T, Q321K, D322A, D322V, L324V, L324W, G325A, G325C, G325V, K326E, K326M, K326Q, K326R, K326T, Q327H, Q327P, Y329C, Y329D, Y329F, Y329H, Y329N, Q330E, Q330H, Q330K, L331H, L331P, L331R, L331V, R332G, R332I, R332S, R332T, Q333E, Q333L, Q333P, G334R, G334V, D335A, D335E, D335G, D335V, D335Y, N336D, N336I, N336S, N336T, N336Y, F337C, F337L, F337V, F337Y, E338A, E338D, E338G, V339M, E341A, E341Q, P343A, P343S, L344F, L344R, L344V, G346A, G346C, G346D, G346V, L347I, A348D, W349C, W349L, A350G, A350S, A350T, A350V, V351A, V351E, A352S, A352T, M353K, M353L, M353T, I354R, N355D, N355H, N355S, N355Y, R356L, Q357E, I359F, I359L, I359N, I359S, I359V, P362A, P362H, P362R, P362S, R363G, R363L, R363S, S364C, S364P, Y365D, Y365F, Y365N, Y365S, T366I, T366N, T366P, T366S, I367F, I367L, I367M, A368G, A368P, V369A, V369F, V369G, V369I, V369L, A370D, A370G, A370P, A370T, A370V, S371C, S371T, G373A, G373C, K374E, K374I, K374R, K374T, G375R, V376E, V376G, V376L, V376M, A377G, A377P, A377S, A377T, N379D, N379I, N379K, N379T, P380A, P380H, P380R, P380T, A381D, F383C, F383I, F383Y, I384F, I384M, I384T, T385I, Q386H, Q386K, Q386L, L387F, L387H, L387I, L387R, L388F, L388H, L388I, L388R, L388V, K391I, K391N, K391Q, K391R, R392G, R392K, R392M, R392W, K393E, K393N, K393Q, K393T, L394I, L394Q, L394R, G395R, F396C, F396I, F396L, F396V, Y397C, Y397F, Y397H, Y397N, Y397S, E398G, E398Q, W399G, W399R, T400A, T400I, T400N, T400P, T400S, S401A, S401L, S401T, R402G, R402M, R402S, R402T, R402W, L403F, L403V, R404G, R404I, R404K, R404S, R404T, S405G, H406D, H406L, H406Q, I407L, I407M, I407T, N408D, N408H, N408T, P409L, T410S, G411A, G411C, G411V, T412A, T412I, T412S, V413F, V413G, V413I, L414F, L414V, L415H, L415I, Q416E, Q416H, Q416L, L417I, E418A, E418D, E418K, E418Q, N419I, N419S, N419T, N419Y, T420K, T420P, T420R, T420S, M421I, M421K, M421L, M421R, M421T, Q422P, M423I, M423K, M423L, M423T, S424L, L425F, D427N, o L429R. En varias realizaciones, estas mutaciones son relativas a la SEQ ID NO: 2.

[0015] En algunas realizaciones, la chaperona farmacológica comprende migalastat o una sal del mismo. En una o más realizaciones, la dosis de migalastat o una sal del mismo es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg de FBE. En algunas

realizaciones, la sal de migalastat es clorhidrato de migalastat. En una o más realizaciones, la dosis es de aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat o una dosis equivalente de migalastat o una sal del mismo distinta de la sal de clorhidrato, en días alternos. En algunas realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra por vía oral o mediante inyección. Estas realizaciones se pueden combinar entre sí o con otras realizaciones de la invención, por ejemplo, las realizaciones relacionadas con un método para tratar un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry, un método para mejorar α -Gal A en un paciente diagnosticado o con sospecha de padecer la enfermedad de Fabry o una chaperona farmacológica para α -Gal A para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry así como las realizaciones relacionadas con mutaciones indicadas, PC adecuadas, y dosis, formulaciones y vías de administración de la misma.

[0016] Otro aspecto de la invención se refiere a una chaperona farmacológica para α -Gal A para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry, en donde el paciente tiene una mutación errónea en la secuencia de ácido nucleico que codifica α -Gal A. En una o más realizaciones, la mutación es N5D, N5K, P6L, P6Q, P6R, P6S, P6T, E7D, E7K, E7V, L8I, L8P, L8Q, H9L, H9Q, H9R, H9Y, L10M, L10P, L10Q, L10R, L10V, G11C, G11D, G11R, G11S, G11V, C12G, C12R, C12S, C12Y, A13E, A13G, L14F, L14H, L14V, R17C, R17G, R17H, R17P, R17S, F18I, F18L, A20G, L21H, V22A, V22F, V22I, V22L, S23P, S23T, W24S, D25H, I26N, P27A, P27L, P27S, P27T, G28E, G28R, G28W, A29G, A29P, A29V, R30G, L32M, L32Q, L32R, L32V, D33A, D33E, D33V, L36M, L36V, A37E, A37G, A37S, R38G, R38M, R38W, T39A, T39K, T39M, T39R, T39S, T41A, T41N, T41S, G43A, L45M, L45V, H46D, H46N, H46Q, E48A, F50Y, M51R, M51T, M51V, N53H, N53I, N53S, N53T, L54H, L54R, L54V, D55A, D55E, D55H, D55Y, C56W, E58K, E59A, E59D, E59G, E59Q, E59V, P60A, P60Q, P60R, D61E, D61V, S62A, S62C, S62F, S62P, S62Y, I64L, I64V, S65C, S65G, S65R, E66D, E66V, K67E, K67M, K67N, K67Q, K67T, L68I, F69I, F69Y, M70I, M70K, M70L, M70R, E71A, E71D, E71G, E71Q, E71V, M72L, M72T, A73S, A73T,

E74D, E74G, E74K, E74V, L75F, L75P, M76V, V77I, V77L, S78L, S78P, E79A, E79D, E79G, E79K, E79Q, E79V, G80A, G80C, G80S, W81L, K82E, K82M, K82N, K82R, K82T, D83A, D83E, D83G, D83V, A84E, A84G, A84P, A84S, A84T, A84V, G85A, G85C, G85R, Y86F, E87G, Y88H, Y88N, L89V, I91F, I91L, I91M, I91S, M96L, M96T, A97D, A97S, A97T, P98H, P98L, P98R, Q99E, Q99L, Q99P, Q99R, D101A, D101E, D101G, D101H, D101V, S102A, S102P, S102T, G104A, G104D, G104S, R105G, R105I, R105K, R105T, L106H, L106I, L106P, L106V, Q107E, Q107H, Q107K, A108E, A108V, D109A, D109E, D109H, D109N, D109Y, P110T, F113V, F113Y, P114L, H115D, H115N, G116R, I117M, I117T, A121V, Y123D, Y123F, Y123N, Y123S, V124I, H125D, H125N, H125R, S126C, S126I, K127E, G128A, L129V, K130M, K130N, K130Q, L131V, I133L, I133T, I133V, A135E, A135G, A135S, A135T, D136A, D136N, D136V, V137A, V137D, V137G, V137I, V137L, G138A, N139H, N139I, N139K, N139Y, K140E, K140I, K140N, K140Q, K140R, T141S, A143E, A143G, G144A, G144C, G144R, G144S, F145C, F145L, F145V, F145Y, P146A, P146H, P146L, P146T, G147A, S148C, S148G, S148T, F149C, G150E, G150V, Y151C, Y151D, Y151S, Y152F, Y152S, D153A, D153H, D153N, D153V, D153Y, A156G, Q157E, Q157K, Q157L, Q157P, T158A, T158I, T158N, T158S, F159I, F159L, F159V, F159Y, A160G, A160S, A160T, A160V, D161H, D161N, D161V, D161Y, W162S, V164A, V164I, V164L, D165A, D165E, L166M, L166Q, L167I, F169C, F169L, F169V, F169Y, G171A, G171V, Y173C, Y173F, Y173H, Y173S, D175G, D175H, D175V, D175Y, S176C, S176R, L177F, L177M, L177S, L177V, L177W, E178A, E178G, E178K, E178Q, L180M, L180S, A181P, A181T, A181V, D182A, D182E, D182V, D182Y, Y184F, Y184H, Y184S, K185M, K185N, K185Q, K185T, H186D, H186L, H186N, H186Q, H186Y, M187L, S188A, S188C, S188F, S188P, S188T, S188Y, L189S, L189V, A190D, A190G, A190S, A190T, A190V, L191M, L191V, N192D, N192H, N192K, N192S, N192T, R193G, R193M, R193T, R193W, T194N, T194P, T194S, G195C, G195R, G195S, R196I, R196K, S197C, S197G, S197I, S197N, S197T, I198M, I198S, V199E, V199L, Y200N, Y200S, S201A, S201C, S201T, E203A, E203G, E203Q, W204S, L206F, L206H, L206I, L206R, L206V, Y207F, M208K, W209C, W209G, P210H, P210T, F211C, F211L, F211S, F211V, F211Y, Q212H, Q212P, K213E, K213Q, P214A, P214H, P214R, P214T, N215H, N215K, N215T, N215Y, Y216F, Y216H, Y216N, T217A, T217I, T217K, T217P, T217R, T217S, E218A, E218D, E218G, E218K, E218Q, E218V, I219F, I219M,

I219S, R220L, Q221E, Q221H, Q221K, Q221L, Q221R, Y222C, Y222D, Y222H, Y222N, Y222S, N224H, R227G, N228H, N228I, N228T, F229I, F229S, F229Y, A230D, A230G, A230P, A230V, I232L, I232M, I232V, D233A, D233E, D233G, D233V, S235A, S235T, K237I, S238C, S238I, S238T, I239L, K240E, K240M, K240R, S241C, S241I, S241T, I242L, I242M, I242S, L243M, L243S, L243V, D244A, D244E, D244G, D244V, D244Y, W245C, T246A, T246I, T246K, T246R, S247A, S247F, S247T, S247Y, F248C, F248L, F248V, F248Y, N249D, N249H, N249I, N249S, N249T, N249Y, Q250E, Q250L, E251G, E251K, E251Q, E251V, R252G, I253F, I253N, I253V, V254A, V254D, V254F, V254G, D255A, D255E, D255H, D255N, D255V, D255Y, V256D, V256G, V256L, A257S, G258E, P259A, P259T, G260W, G261A, N263H, N263T, D264H, D264N, P265A, P265Q, M267L, M267V, L268F, L268I, V269L, I270L, I270S, I270V, N272D, F273Y, L275I, W277L, N278I, Q280L, Q280R, V281A, V281E, V281G, V281L, T282S, Q283E, Q283H, Q283L, M284I, M284L, A285G, A285T, A285V, L286F, L286H, L286V, A288G, A288S, A288V, I289L, I289T, I289V, A291G, A292G, A292S, L294F, L294I, L294V, F295I, F295S, F295V, F295Y, S297T, N298D, N298I, N298T, D299H, D299N, L300I, L300V, H302D, H302L, H302N, H302Y, I303S, S304I, Q306E, Q306L, Q306P, A307D, A307G, A307P, A307S, A307V, K308I, K308Q, K308R, A309D, A309T, L310I, L311I, Q312E, Q312K, Q312L, D313E, D313V, K314E, K314M, K314N, K314T, D315A, D315G, D315H, D315N, D315V, D315Y, V316A, V316L, I317L, I317M, I317V, A318D, A318P, A318T, A318V, I319M, N320S, N320T, Q321K, D322A, D322V, L324V, L324W, G325A, G325C, G325V, K326E, K326M, K326Q, K326R, K326T, Q327H, Q327P, Y329C, Y329D, Y329F, Y329H, Y329N, Q330E, Q330H, Q330K, L331H, L331P, L331R, L331V, R332G, R332I, R332S, R332T, Q333E, Q333L, Q333P, G334R, G334V, D335A, D335E, D335G, D335V, D335Y, N336D, N336I, N336S, N336T, N336Y, F337C, F337L, F337V, F337Y, E338A, E338D, E338G, V339M, E341A, E341Q, P343A, P343S, L344F, L344R, L344V, G346A, G346C, G346D, G346V, L347I, A348D, W349C, W349L, A350G, A350S, A350T, A350V, V351A, V351E, A352S, A352T, M353K, M353L, M353T, I354R, N355D, N355H, N355S, N355Y, R356L, Q357E, I359F, I359L, I359N, I359S, I359V, P362A, P362H, P362R, P362S, R363G, R363L, R363S, S364C, S364P, Y365D, Y365F, Y365N, Y365S, T366I, T366N, T366P, T366S, I367F, I367L, I367M, A368G, A368P, V369A, V369F, V369G, V369I, V369L, A370D, A370G, A370P, A370T, A370V, S371C, S371T, G373A, G373C,

K374E, K374I, K374R, K374T, G375R, V376E, V376G, V376L, V376M, A377G, A377P, A377S, A377T, N379D, N379I, N379K, N379T, P380A, P380H, P380R, P380T, A381D, F383C, F383I, F383Y, I384F, I384M, I384T, T385I, Q386H, Q386K, Q386L, L387F, L387H, L387I, L387R, L388F, L388H, L388I, L388R, L388V, K391I, K391N, K391Q, K391R, R392G, R392K, R392M, R392W, K393E, K393N, K393Q, K393T, L394I, L394Q, L394R, G395R, F396C, F396I, F396L, F396V, Y397C, Y397F, Y397H, Y397N, Y397S, E398G, E398Q, W399G, W399R, T400A, T400I, T400N, T400P, T400S, S401A, S401L, S401T, R402G, R402M, R402S, R402T, R402W, L403F, L403V, R404G, R404I, R404K, R404S, R404T, S405G, H406D, H406L, H406Q, I407L, I407M, I407T, N408D, N408H, N408T, P409L, T410S, G411A, G411C, G411V, T412A, T412I, T412S, V413F, V413G, V413I, L414F, L414V, L415H, L415I, Q416E, Q416H, Q416L, L417I, E418A, E418D, E418K, E418Q, N419I, N419S, N419T, N419Y, T420K, T420P, T420R, T420S, M421I, M421K, M421L, M421R, M421T, Q422P, M423I, M423K, M423L, M423T, S424L, L425F, D427N, o L429R. En varias realizaciones, estas mutaciones son relativas a la SEQ ID NO: 2.

[0017] En algunas realizaciones, la chaperona farmacológica comprende migalastat o una sal del mismo. En una o más realizaciones, la dosis de migalastat o una sal del mismo es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg de FBE. En algunas realizaciones, la sal de migalastat es clorhidrato de migalastat. En una o más realizaciones, la dosis es de aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat o una dosis equivalente de migalastat o una sal del mismo distinta de la sal de clorhidrato, en días alternos. En algunas realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra por vía oral o mediante inyección. Estas realizaciones se pueden combinar entre sí o con otras realizaciones de la invención, por ejemplo, las realizaciones relacionadas con un método para tratar un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry, un método para mejorar α -Gal A en un paciente diagnosticado o con sospecha de padecer la enfermedad de Fabry o el uso de una chaperona farmacológica para α -Gal A en la elaboración de un medicamento para tratar un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry, así como las realizaciones relacionadas con mutaciones indicadas, PC

adecuadas, y dosis, formulaciones y vías de administración de la misma.

[0018] Otro aspecto de la invención se refiere a migalastat o una sal del mismo para su uso en un método para tratamiento de la enfermedad de Fabry en un paciente humano, donde el paciente tiene una mutación A en la α -galactosidasa seleccionada del grupo que consiste en aquellas mutaciones proporcionadas en la Tabla 2.

[0019] Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry, en donde el paciente tiene una mutación sensible en un ensayo con HEK en una α -galactosidasa A divulgada en una tabla farmacológica de referencia, como se divulga en el presente documento. Este aspecto puede tener cualquiera de las características descritas en el resto de aspectos que se divulgan en el presente documento.

[0020] Otro aspecto de la invención se refiere a un método para mejorar α -galactosidasa A en un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry, en donde el paciente tiene una mutación sensible en un ensayo con HEK en una α -galactosidasa A divulgada en una tabla farmacológica de referencia, como se divulga en el presente documento. Este aspecto puede tener cualquiera de las características descritas en el resto de aspectos que se divulgan en el presente documento.

[0021] Algunas realizaciones se refieren a un método para tratar la enfermedad de Fabry en un sujeto. Se accede a la información sobre mutaciones correspondiente al sujeto. La información de mutaciones identifica una o más mutaciones en la α -galactosidasa A. Basándose en la información sobre mutaciones, se determina que el sujeto tiene al menos una mutación como se identifica en la Tabla 2 y/o al menos una mutación de: N5D, N5K, P6L, P6Q, P6R, P6S, P6T, E7D, E7K, E7V, L8I, L8P, L8Q, H9L, H9Q, H9R, H9Y, L10M, L10P, L10Q, L10R, L10V, G11C, G11D, G11R, G11S, G11V, C12G, C12R, C12S, C12Y, A13E, A13G, L14F, L14H, L14V, R17C, R17G, R17H, R17P, R17S, F18I, F18L, A20G, L21H, V22A, V22F, V22I, V22L,

S23P, S23T, W24S, D25H, I26N, P27A, P27L, P27S, P27T, G28E, G28R, G28W, A29G, A29P, A29V, R30G, L32M, L32Q, L32R, L32V, D33A, D33E, D33V, L36M, L36V, A37E, A37G, A37S, R38G, R38M, R38W, T39A, T39K, T39M, T39R, T39S, T41A, T41N, T41S, G43A, L45M, L45V, H46D, H46N, H46Q, E48A, F50Y, M51R, M51T, M51V, N53H, N53I, N53S, N53T, L54H, L54R, L54V, D55A, D55E, D55H, D55Y, C56W, E58K, E59A, E59D, E59G, E59Q, E59V, P60A, P60Q, P60R, D61E, D61V, S62A, S62C, S62F, S62P, S62Y, I64L, I64V, S65C, S65G, S65R, E66D, E66V, K67E, K67M, K67N, K67Q, K67T, L68I, F69I, F69Y, M70I, M70K, M70L, M70R, E71A, E71D, E71G, E71Q, E71V, M72L, M72T, A73S, A73T, E74D, E74G, E74K, E74V, L75F, L75P, M76V, V77I, V77L, S78L, S78P, E79A, E79D, E79G, E79K, E79Q, E79V, G80A, G80C, G80S, W81L, K82E, K82M, K82N, K82R, K82T, D83A, D83E, D83G, D83V, A84E, A84G, A84P, A84S, A84T, A84V, G85A, G85C, G85R, Y86F, E87G, Y88H, Y88N, L89V, I91F, I91L, I91M, I91S, M96L, M96T, A97D, A97S, A97T, P98H, P98L, P98R, Q99E, Q99L, Q99P, Q99R, D101A, D101E, D101G, D101H, D101V, S102A, S102P, S102T, G104A, G104D, G104S, R105G, R105I, R105K, R105T, L106H, L106I, L106P, L106V, Q107E, Q107H, Q107K, A108E, A108V, D109A, D109E, D109H, D109N, D109Y, P110T, F113V, F113Y, P114L, H115D, H115N, G116R, I117M, I117T, A121V, Y123D, Y123F, Y123N, Y123S, V124I, H125D, H125N, H125R, S126C, S126I, K127E, G128A, L129V, K130M, K130N, K130Q, L131V, I133L, I133T, I133V, A135E, A135G, A135S, A135T, D136A, D136N, D136V, V137A, V137D, V137G, V137I, V137L, G138A, N139H, N139I, N139K, N139Y, K140E, K140I, K140N, K140Q, K140R, T141S, A143E, A143G, G144A, G144C, G144R, G144S, F145C, F145L, F145V, F145Y, P146A, P146H, P146L, P146T, G147A, S148C, S148G, S148T, F149C, G150E, G150V, Y151C, Y151D, Y151S, Y152F, Y152S, D153A, D153H, D153N, D153V, D153Y, A156G, Q157E, Q157K, Q157L, Q157P, T158A, T158I, T158N, T158S, F159I, F159L, F159V, F159Y, A160G, A160S, A160T, A160V, D161H, D161N, D161V, D161Y, W162S, V164A, V164I, V164L, D165A, D165E, L166M, L166Q, L167I, F169C, F169L, F169V, F169Y, G171A, G171V, Y173C, Y173F, Y173H, Y173S, D175G, D175H, D175V, D175Y, S176C, S176R, L177F, L177M, L177S, L177V, L177W, E178A, E178G, E178K, E178Q, L180M, L180S, A181P, A181T, A181V, D182A, D182E, D182V, D182Y, Y184F, Y184H, Y184S, K185M, K185N, K185Q, K185T, H186D, H186L, H186N, H186Q, H186Y,

M187L, S188A, S188C, S188F, S188P, S188T, S188Y, L189S, L189V, A190D, A190G, A190S, A190T, A190V, L191M, L191V, N192D, N192H, N192K, N192S, N192T, R193G, R193M, R193T, R193W, T194N, T194P, T194S, G195C, G195R, G195S, R196I, R196K, S197C, S197G, S197I, S197N, S197T, I198M, I198S, V199E, V199L, Y200N, Y200S, S201A, S201C, S201T, E203A, E203G, E203Q, W204S, L206F, L206H, L206I, L206R, L206V, Y207F, M208K, W209C, W209G, P210H, P210T, F211C, F211L, F211S, F211V, F211Y, Q212H, Q212P, K213E, K213Q, P214A, P214H, P214R, P214T, N215H, N215K, N215T, N215Y, Y216F, Y216H, Y216N, T217A, T217I, T217K, T217P, T217R, T217S, E218A, E218D, E218G, E218K, E218Q, E218V, I219F, I219M, I219S, R220L, Q221E, Q221H, Q221K, Q221L, Q221R, Y222C, Y222D, Y222H, Y222N, Y222S, N224H, R227G, N228H, N228I, N228T, F229I, F229S, F229Y, A230D, A230G, A230P, A230V, I232L, I232M, I232V, D233A, D233E, D233G, D233V, S235A, S235T, K237I, S238C, S238I, S238T, I239L, K240E, K240M, K240R, S241C, S241I, S241T, I242L, I242M, I242S, L243M, L243S, L243V, D244A, D244E, D244G, D244V, D244Y, W245C, T246A, T246I, T246K, T246R, S247A, S247F, S247T, S247Y, F248C, F248L, F248V, F248Y, N249D, N249H, N249I, N249S, N249T, N249Y, Q250E, Q250L, E251G, E251K, E251Q, E251V, R252G, I253F, I253N, I253V, V254A, V254D, V254F, V254G, D255A, D255E, D255H, D255N, D255V, D255Y, V256D, V256G, V256L, A257S, G258E, P259A, P259T, G260W, G261A, N263H, N263T, D264H, D264N, P265A, P265Q, M267L, M267V, L268F, L268I, V269L, I270L, I270S, I270V, N272D, F273Y, L275I, W277L, N278I, Q280L, Q280R, V281A, V281E, V281G, V281L, T282S, Q283E, Q283H, Q283L, M284I, M284L, A285G, A285T, A285V, L286F, L286H, L286V, A288G, A288S, A288V, I289L, I289T, I289V, A291G, A292G, A292S, L294F, L294I, L294V, F295I, F295S, F295V, F295Y, S297T, N298D, N298I, N298T, D299H, D299N, L300I, L300V, H302D, H302L, H302N, H302Y, I303S, S304I, Q306E, Q306L, Q306P, A307D, A307G, A307P, A307S, A307V, K308I, K308Q, K308R, A309D, A309T, L310I, L311I, Q312E, Q312K, Q312L, D313E, D313V, K314E, K314M, K314N, K314T, D315A, D315G, D315H, D315N, D315V, D315Y, V316A, V316L, I317L, I317M, I317V, A318D, A318P, A318T, A318V, I319M, N320S, N320T, Q321K, D322A, D322V, L324V, L324W, G325A, G325C, G325V, K326E, K326M, K326Q, K326R, K326T, Q327H, Q327P, Y329C, Y329D, Y329F, Y329H, Y329N, Q330E, Q330H, Q330K, L331H, L331P, L331R, L331V, R332G, R332I, R332S, R332T, Q333E,

Q333L, Q333P, G334R, G334V, D335A, D335E, D335G, D335V, D335Y, N336D, N336I, N336S, N336T, N336Y, F337C, F337L, F337V, F337Y, E338A, E338D, E338G, V339M, E341A, E341Q, P343A, P343S, L344F, L344R, L344V, G346A, G346C, G346D, G346V, L347I, A348D, W349C, W349L, A350G, A350S, A350T, A350V, V351A, V351E, A352S, A352T, M353K, M353L, M353T, I354R, N355D, N355H, N355S, N355Y, R356L, Q357E, I359F, I359L, I359N, I359S, I359V, P362A, P362H, P362R, P362S, R363G, R363L, R363S, S364C, S364P, Y365D, Y365F, Y365N, Y365S, T366I, T366N, T366P, T366S, I367F, I367L, I367M, A368G, A368P, V369A, V369F, V369G, V369I, V369L, A370D, A370G, A370P, A370T, A370V, S371C, S371T, G373A, G373C, K374E, K374I, K374R, K374T, G375R, V376E, V376G, V376L, V376M, A377G, A377P, A377S, A377T, N379D, N379I, N379K, N379T, P380A, P380H, P380R, P380T, A381D, F383C, F383I, F383Y, I384F, I384M, I384T, T385I, Q386H, Q386K, Q386L, L387F, L387H, L387I, L387R, L388F, L388H, L388I, L388R, L388V, K391I, K391N, K391Q, K391R, R392G, R392K, R392M, R392W, K393E, K393N, K393Q, K393T, L394I, L394Q, L394R, G395R, F396C, F396I, F396L, F396V, Y397C, Y397F, Y397H, Y397N, Y397S, E398G, E398Q, W399G, W399R, T400A, T400I, T400N, T400P, T400S, S401A, S401L, S401T, R402G, R402M, R402S, R402T, R402W, L403F, L403V, R404G, R404I, R404K, R404S, R404T, S405G, H406D, H406L, H406Q, I407L, I407M, I407T, N408D, N408H, N408T, P409L, T410S, G411A, G411C, G411V, T412A, T412I, T412S, V413F, V413G, V413I, L414F, L414V, L415H, L415I, Q416E, Q416H, Q416L, L417I, E418A, E418D, E418K, E418Q, N419I, N419S, N419T, N419Y, T420K, T420P, T420R, T420S, M421I, M421K, M421L, M421R, M421T, Q422P, M423I, M423K, M423L, M423T, S424L, L425F, D427N, o L429R. En respuesta a la determinación, se administra migalastat o una sal del mismo al sujeto.

[0022]

La al menos una mutación puede incluir una o más mutaciones de α -galactosidasa A en los restos de aminoácido 5-14, 17-18, 20-30, 32-33, 36-39, 41, 43, 45-46, 48, 50-51, 53-56, 58-62, 64-89, 91, 96-99, 101-102, 104-110, 113-117, 121, 123-131, 133, 135-141, 143-153, 156-162, 164-167, 169, 171, 173, 175-178, 180-182, 184-201, 203, 204, 206-222, 224, 227- 230, 232-233, 235, 237-261, 263-265, 267-270, 272-273, 275, 277-278, 280-286, 288-289, 291-292, 294-295, 297-300, 302-304, 306-322, 324-327, 329-339, 341, 343-344,

346-357, 359, 362-371, 373- 377, 379-381, 383-388, 391-425, 427, o 429, o cualquier combinación de los mismos, donde los restos están numerados con respecto a la SEQ ID NO:2

[0023] La determinación de que el sujeto tiene al menos una mutación como se identifica en la Tabla 2 puede incluir iniciar una solicitud a un depósito de datos que identifique dos o más mutaciones entre un conjunto de mutaciones identificadas en la Tabla 2 y recibir una respuesta a la solicitud que identifica la al menos una mutación representada en la información sobre mutaciones y también en la Tabla 2. El depósito de datos puede identificar dos o más mutaciones de otro conjunto de mutaciones (por ejemplo, identificadas en la Tabla 2). El depósito de datos puede identificar al menos un 10%, 25%, 50%, 75%, 90% o 95% de las mutaciones incluidas en la Tabla 1 y/o al menos un 10%, 25%, 50%, 75%, 90% o 95% de las mutaciones incluidas en la Tabla 2. La solicitud se puede iniciar accediendo a una página web concreta alojada en un servidor web que controla un depósito de datos que identifica al menos algunas de las mutaciones de la Tabla 2. La solicitud se puede iniciar accediendo a una página web concreta de un sitio web; que proporciona entradas en la página web concreta que identifica al menos parte de la información sobre mutaciones; y seleccionar la opción de la página web para enviar, a un servidor web, una petición electrónica para realizar la solicitud, incluyendo la petición electrónica una representación de la entrada. El resultado de la solicitud se puede recibir desde el servidor web en respuesta a la solicitud, y se puede presentar en la página web concreta o en otra página web del sitio web.

[0024] El migalastat o sal del mismo se puede administrar al sujeto en días alternos. La administración del migalastat o sal del mismo puede incluir la administración del migalastat o sal del mismo en una dosis de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg equivalentes de base libre del migalastat o sal del mismo: o la administración de aproximadamente 123 mg equivalentes de base libre del migalastat o sal del mismo. El

migalastat o sal del mismo puede mejorar la actividad de la α -galactosidasa A en el sujeto. La al menos una mutación puede incluir una mutación sensible en un ensayo con HEK en una α -galactosidasa A. El migalastat o sal del mismo se puede administrar por vía oral o mediante inyección.

[0025] En algunas realizaciones, se proporciona un método implementado en un ordenador. Se recibe una comunicación electrónica. La comunicación electrónica corresponde a un identificador de una mutación concreta. Se envía una solicitud a un depósito de datos utilizando la identificación de la mutación concreta. El depósito de datos incluye una identificación de cada conjunto de mutaciones sensibles. Cada conjunto de mutaciones sensibles corresponde a una mutación relacionada en la Tabla 2. Se detecta un resultado de la solicitud, siendo el resultado indicativo de si la mutación concreta está representada en el conjunto de mutaciones sensibles. Basándose en la respuesta, se genera una salida que es indicativa de la idoneidad de tratar un paciente que tiene la mutación concreta con migalastat o una sal de migalastat. La salida se transmite.

[0026] La comunicación electrónica puede incluir la identificación de la mutación concreta en un primer formato, y el método puede incluir además la determinación de que el primer formato difiere de un segundo formato usado por el depósito de datos; extraer uno o más componentes de la identificación; generar una segunda identificación basada en los componentes, estando la segunda identificación en el segundo formato; transmitir la segunda identificación; y recibir una segunda comunicación electrónica que indica que la segunda identificación corresponde a la primera identificación. El depósito de datos se puede interrogar en respuesta a recibir la segunda comunicación electrónica. El depósito de datos puede incluir además una identificación de otro conjunto de mutaciones sensibles. Cada uno del segundo conjunto de mutaciones sensibles corresponde a una mutación relacionada en la Tabla 1, y el resultado puede ser indicativo, adicionalmente, de si la mutación

concreta está representada en el segundo conjunto de mutaciones sensibles. El resultado puede incluir una indicación binaria de si migalastat o una sal de migalastat es un tratamiento adecuado para una dolencia atribuida a la mutación concreta. La identificación de la mutación concreta puede corresponder a la entrada detectada en la página web (generada al menos en parte basándose en los datos de la página web transmitidos a un dispositivo del usuario desde el que se han recibido los datos electrónicos). El depósito de datos puede identificar al menos 10%, al menos un 25%, al menos un 50%, al menos un 75% o al menos un 90% de las mutaciones relacionadas en la Tabla 2.

[0027] En algunas realizaciones, se proporciona un método implementado en un ordenador. Se accede a una unidad del conjunto de datos que almacena un conjunto de datos que identifica, para cada mutación de un conjunto de mutaciones, un grado en el cual la actividad de α -Gal A es sensible a migalastat o una sal de migalastat cuando la mutación está presente. El conjunto de mutaciones incluye una o más mutaciones relacionadas en la Tabla 2. Se recibe una comunicación que identifica una o más mutaciones concretas. La unidad del conjunto de datos se interroga usando una representación de la una o más mutaciones concretas. Se detecta un resultado de la solicitud. El resultado indica, para cada mutación particular de la una o más mutaciones particulares, el grado en el cual la actividad de α -Gal A es sensible a migalastat o una sal de migalastat cuando la mutación concreta está presente. Se determina una métrica que corresponde a la eficacia prevista para el tratamiento de un paciente que tiene la una o más mutaciones concretas con migalastat o una sal de migalastat. La métrica se envía.

[0028] La una o más mutaciones concretas puede incluir una pluralidad de mutaciones concretas, y determinar la métrica incluye identificar un mínimo o un máximo de los grados en los que la actividad de α -Gal A es sensible a migalastat o una sal de migalastat entre la pluralidad de mutaciones concretas. La métrica

puede ser una indicación binaria de si una dolencia asociada con la una o más mutaciones concretas es adecuada para su tratamiento con migalastat o con una sal de migalastat. La métrica puede incluir un número, una categoría o un descriptor que indique una extensión prevista en la que una dolencia asociada con la una o más mutaciones concretas es adecuada para su tratamiento con migalastat o con una sal de migalastat. El resultado de la solicitud puede indicar, para una mutación concreta de la una o más mutaciones concretas y como resultado de no detectarse la mutación concreta dentro del conjunto de datos, que la actividad de α -Gal A correspondiente a la mutación concreta no es sensible a migalastat o a una sal de migalastat. El conjunto de mutaciones puede incluir además una o más mutaciones relacionadas en la Tabla 1. La una o más mutaciones concretas puede incluir una pluralidad de mutaciones concretas, y determinar la métrica puede incluir identificar un mínimo o un máximo de los grados en los que la actividad de α -Gal A es sensible a migalastat o a una sal de migalastat entre la pluralidad de mutaciones concretas.

[0029] En algunos casos, se proporciona un método para tratar la enfermedad de Fabry en un sujeto. Se accede a la información sobre mutaciones que corresponde al sujeto. La información de mutaciones identifica una o más mutaciones en la α -galactosidasa A. Se determina, basándose en la información sobre mutaciones, que el sujeto tiene una mutación para la cual la actividad de α -Gal A en los lisados preparados a partir de células HEK-293 transfectadas transitoriamente con la forma mutante de α -Gal A e incubados durante 5 días en presencia de migalastat 10 μ M es mayor que una actividad de α -Gal A de referencia en otros lisados preparados a partir de otras células HEK-293 transfectadas transitoriamente con la forma mutante de α -Gal A e incubados durante 5 días en ausencia de migalastat 10 μ M, correspondiendo la forma mutante de α -Gal A a la mutación. En respuesta a la determinación, se administra migalastat o una sal del mismo al sujeto.

[0030] La actividad de α -Gal A se puede definir como los nmoles de 4-MU libre liberados por miligramo de proteína y hora.

La determinación puede determinar que el sujeto tiene una mutación para la cual la actividad de α -Gal A es al menos un 1%, al menos un 5%, al menos un 10%, al menos un 25%, al menos un 50% o al menos un 100% mayor que la actividad de α -Gal A de referencia. La determinación puede incluir solicitar a un depósito de datos, una identificación de la una o más mutaciones en la α -galactosidasa y recibir un resultado de la solicitud. El resultado puede indicar que la representación de la mutación está incluida en el depósito de datos. El resultado puede incluir uno o más valores asociados con una representación de la mutación en el depósito de datos, y el método también puede incluir comparar el uno o más valores o una versión procesada de los mismos con un umbral predefinido.

[0031] En algunos casos, se proporciona un método. Se accede a la información sobre mutaciones correspondiente a un sujeto. La información de mutaciones identifica una o más mutaciones en la α -galactosidasa A. Se determina, basándose en la información sobre mutaciones, que el sujeto tiene una mutación para la cual la actividad de α -Gal A en los lisados preparados a partir de células HEK-293 transfectadas transitoriamente con la forma mutante de α -Gal A e incubados durante 5 días en presencia de migalastat 10 μ M es mayor que una actividad de α -Gal A de referencia en otros lisados preparados a partir de otras células HEK-293 transfectadas transitoriamente con la forma mutante de α -Gal A e incubados durante 5 días en ausencia de migalastat 10 μ M, correspondiendo la forma mutante de α -Gal A a la mutación. En respuesta a la determinación, se envía una identificación de que la mutación es sensible al tratamiento con migalastat o una sal del mismo.

[0032] La actividad de α -Gal A se puede definir como los nmoles de 4-MU libre liberados por miligramo de proteína y hora. La determinación puede determinar que el sujeto tiene una mutación para la cual la actividad de α -Gal A es al menos un 1%, al menos un 5%, al menos un 10%, al menos un 25%, al menos un 50% o al menos un 100% mayor que la actividad de α -Gal A de referencia. La determinación puede incluir solicitar a un depósito de datos, una

identificación de la una o más mutaciones en la α -galactosidasa y recibir un resultado de la solicitud. El resultado puede indicar que la representación de la mutación está incluida en el depósito de datos. El resultado puede incluir uno o más valores asociados con una representación de la mutación en el depósito de datos, y el método también puede incluir comparar el uno o más valores o una versión procesada de los mismos con un umbral predefinido. El método puede incluir recibir, desde un dispositivo del usuario, una primera comunicación que incluye la información sobre mutaciones, y enviar la indicación puede incluir la transmisión de una segunda comunicación al dispositivo del usuario, incluyendo la segunda comunicación la indicación.

[0033] En algunos casos, se proporciona un sistema. El sistema incluye uno o más procesadores de datos y un medio de almacenamiento legible por ordenador no transitorio que contiene instrucciones que, cuando se ejecutan en el uno o más procesadores de datos, hacen que el uno o más procesadores de datos realicen todo o parte de los métodos divulgados en este documento. En algunos casos, se proporciona un producto informático que tangiblemente está realizado en un medio de almacenamiento legible por ordenador no transitorio. El producto informático puede incluir instrucciones configuradas para conseguir que uno o más procesadores de datos realicen todo o parte de uno o más de los métodos divulgados en este documento.

[0034] Otro aspecto de la invención se refiere a un método para diagnosticar la enfermedad de Fabry en un sujeto que sea sensible al tratamiento con migalastat o una sal del mismo, comprendiendo el método determinar si α -Gal A, en una muestra del sujeto, tiene una secuencia de aminoácidos que comprende al menos una mutación identificada en la Tabla 2; donde si la α -Gal A en la muestra del sujeto tiene una secuencia de aminoácidos que comprende dicha mutación, el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar, la enfermedad de Fabry que es sensible al tratamiento con migalastat o una sal del mismo. En una o más realizaciones, el sujeto tiene uno

o más síntomas de la enfermedad de Fabry. En otras realizaciones, el sujeto no tiene ningún síntoma de la enfermedad de Fabry. En una o más realizaciones, el sujeto es un bebé. En una o más realizaciones, el sujeto es un varón. En una o más realizaciones, el sujeto es una mujer. En una o más realizaciones, el sujeto tiene antecedentes familiares de la enfermedad de Fabry. En una o más realizaciones, el sujeto es la hija de un paciente varón clásicamente afectado por Fabry.

[0035] * Otro aspecto de la invención se refiere a un método para identificar a un sujeto con la enfermedad de Fabry que es sensible al tratamiento con migalastat o una sal del mismo, comprendiendo el método determinar si α -Gal A, en una muestra del sujeto, tiene una secuencia de aminoácidos que comprende al menos una mutación identificada en la Tabla 2; donde si la α -Gal A en la muestra del sujeto tiene una secuencia de aminoácidos que comprende dicha mutación, el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar, la enfermedad de Fabry que es sensible al tratamiento con migalastat o una sal del mismo. En una o más realizaciones, el sujeto tiene uno o más síntomas de la enfermedad de Fabry. En otras realizaciones, el sujeto no tiene ninguno de los síntomas de la enfermedad de Fabry. En una o más realizaciones, el sujeto es un bebé. En una o más realizaciones, el sujeto es un varón. En una o más realizaciones, el sujeto es una mujer. En una o más realizaciones, el sujeto tiene antecedentes familiares de la enfermedad de Fabry. En una o más realizaciones, el sujeto es la hija de un paciente varón clásicamente afectado por Fabry.

[0036] Otro aspecto de la invención se refiere a un método para diagnosticar en un sujeto la enfermedad de Fabry que es sensible al tratamiento con migalastat o una sal del mismo, comprendiendo el método determinar si el gen GLA en una muestra de un sujeto comprende una mutación puntual comparada con la secuencia de ácidos nucleicos de la SEQ ID NO: 1; si el gen GLA de la muestra comprende dicha mutación puntual, determinar si la mutación puntual da como resultado una mutación en aminoácidos de α -Gal A como se

identifica en la Tabla 2; donde la mutación puntual da como resultado una mutación de aminoácidos de α -Gal A como se identifica en la Tabla 2, el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar, la enfermedad de Fabry que es sensible al tratamiento con migalastat o una sal del mismo. En otras realizaciones, el sujeto no tiene ningún síntoma de la enfermedad de Fabry. En una o más realizaciones, el sujeto es un embrión. En una o más realizaciones, el sujeto es un bebé. En una o más realizaciones, el sujeto es un varón. En una o más realizaciones, el sujeto es una mujer. En una o más realizaciones, el sujeto tiene antecedentes familiares de la enfermedad de Fabry. En una o más realizaciones, el sujeto es la hija de un paciente varón clásicamente afectado por Fabry.

[0037] Otro aspecto de la invención se refiere a un método para identificar a un sujeto con la enfermedad de Fabry que es sensible al tratamiento con migalastat o una sal del mismo, comprendiendo el método determinar si el gen GLA en una muestra de un sujeto comprende una mutación puntual comparada con la secuencia de ácidos nucleicos de la SEQ ID NO: 1; si el gen GLA de la muestra comprende dicha mutación puntual, determinar si la mutación puntual da como resultado una mutación en aminoácidos de α -Gal A como se identifica en la Tabla 2; donde la mutación puntual da como resultado una mutación de aminoácidos de α -Gal A como se identifica en la Tabla 2, el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar, la enfermedad de Fabry que es sensible al tratamiento con migalastat o una sal del mismo. En otras realizaciones, el sujeto no tiene ningún síntoma de la enfermedad de Fabry. En una o más realizaciones, el sujeto es un embrión. En una o más realizaciones, el sujeto es un bebé. En una o más realizaciones, el sujeto es un varón. En una o más realizaciones, el sujeto es una mujer. En una o más realizaciones, el sujeto tiene antecedentes familiares de la enfermedad de Fabry. En una o más realizaciones, el sujeto es la hija de un paciente varón clásicamente afectado por Fabry.

[0038] Se enumeran a continuación diversas realizaciones. Se entenderá que las realizaciones enumeradas a

continuación pueden combinarse no solo como se indica a continuación, sino en otras combinaciones adecuadas de acuerdo con el alcance de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0039] Las Figs. 1A-E muestran la secuencia de ADN completa del gen GLA natural humano (SEQ ID NO: 1);

[0040] En la Fig. 2 se muestra la proteína α -Gal A natural (SEQ ID NO: 2); y

[0041] La Fig. 3 muestra la secuencia de ácidos nucleicos nucleico que codifica la proteína α -Gal A natural (SEQ ID NO: 3).

[0042] La Fig. 4A muestra un sistema de interacción ilustrativo para generar las clasificaciones del tratamiento según los datos de mutaciones.

[0043] La Fig. 4B muestra una vista esquemática de un sistema clasificador de mutaciones ilustrativo.

[0044] La Fig. 5 ilustra un proceso ilustrativo para usar los datos de mutaciones para generar métricas predictivas.

[0045] La Fig. 6 ilustra un proceso ilustrativo para usar los datos de mutaciones para generar salidas predictivas.

[0046] La Fig. 7 ilustra representaciones de mutaciones ilustrativas que se usan para facilitar las evaluaciones de los efectos basados en mutaciones.

[0047] La Fig. 8 ilustra una interfaz ilustrativa para facilitar clasificaciones de tratamientos basadas en mutaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0048] Antes de describir diversas realizaciones ilustrativas de la invención, se debe entender que la invención no se limita a los detalles de las etapas de construcción o de proceso establecidas en la siguiente descripción. La invención puede presentar otras realizaciones y se puede practicar o llevar a cabo de varias formas.

[0049] Como se ha descrito anteriormente, es muy difícil, incluso imposible, predecir si un paciente con Fabry

particular responderá al tratamiento con una PC. En la actualidad, cuando se evalúa un paciente, es necesario en primer lugar determinar la mutación concreta en α -Gal A, después estudiar si la forma mutada de α -Gal A específica del paciente en un ensayo para determinar si la mutación es sensible o no al tratamiento con migalastat. Normalmente, el ensayo de idoneidad de migalastat lo realiza alguien que no sea el médico que está evaluando al paciente para el tratamiento. El ensayo requiere tiempo y retrasa el inicio del tratamiento.

[0050] Por tanto, varios aspectos de la invención se refieren a la identificación de nuevas mutaciones en GLA en pacientes de Fabry que responderán al tratamiento con chaperonas farmacológicas. Otros aspectos de la invención también se refieren al tratamiento de los pacientes con Fabry. Por ejemplo, se ha descubierto inesperadamente que la baja actividad de α -Gal A resultado de las mutaciones erróneas en α -Gal A mostradas en la Tabla 2 se puede aumentar cuando se exponen a las chaperonas farmacológicas, incluso aunque no se haya identificado anteriormente ningún paciente con estas mutaciones concretas. Por extensión, se espera que los pacientes con estas mutaciones sean sensibles al tratamiento con chaperonas farmacológicas.

[0051] El uso de la información de la Tabla 2 evita el retraso en el inicio del tratamiento, ya que no es necesario un ensayo adicional de la idoneidad de la PC para la α -Gal A del paciente. En su lugar, después de determinar la mutación concreta del paciente, el médico puede consultar una lista de mutaciones de α -Gal A (por ejemplo, que incluya una o más mutaciones relacionadas en la Tabla 2) y, si la mutación del paciente está en la lista, puede comenzar inmediatamente el tratamiento.

[0052] La identificación de estas nuevas mutaciones también se puede usar para determinar si un sujeto, incluido un embrión o un bebé neonato, está en riesgo de desarrollar la enfermedad de Fabry antes de la aparición de los síntomas. En una o más realizaciones, el sujeto puede estar en riesgo de desarrollar

la enfermedad de Fabry, tal como por tener antecedentes familiares de la enfermedad de Fabry.

Definiciones

[0053] Los términos utilizados en la presente descripción generalmente tienen los significados habituales que se les dan en la técnica, dentro del contexto de la presente invención y en el contexto específico en el que se emplea cada término. A continuación, o en cualquier otra parte en la memoria descriptiva, se describen algunos términos o expresiones para proporcionar una orientación adicional al especialista para describir las composiciones y métodos de la invención y cómo producirlos y utilizarlos.

[0054] El término "enfermedad de Fabry" se refiere a un error congénito ligado al cromosoma X del catabolismo de los glicosfingolípidos debido a una actividad lisosómica deficiente de la α -Gal A. Este defecto causa acumulación del sustrato globotriaosilceramida ("GL-3", también conocida como Gb₃ o ceramida trihexósido) y glicosfingolípidos relacionados en los lisosomas del endotelio vascular del corazón, riñones, piel y otros tejidos. Otro sustrato de la enzima es la globotriaosilesfingosina plasmática ("plasma liso-Gb₃").

[0055] Una "portadora" es una mujer que tiene un cromosoma X con un gen de α -Gal A defectuoso y un cromosoma X con el gen normal y en quien la inactivación del cromosoma X del alelo normal está presente en uno o más tipos celulares. Un portador suele tener un diagnóstico de enfermedad de Fabry.

[0056] Un "paciente" se refiere a un sujeto que ha sido diagnosticado o que se sospecha que padece una enfermedad particular. El paciente puede ser humano o animal.

[0057] Un "paciente con Fabry" se refiere a un individuo que ha sido diagnosticado o que se sospecha que padece la enfermedad de Fabry y que tiene un gen α -Gal A mutado como se define adicionalmente más adelante. Los marcadores característicos de la enfermedad de Fabry pueden aparecer en hemicígotos varones y en

mujeres portadoras con la misma prevalencia, aunque las mujeres suelen estar afectadas con menor intensidad.

[0058] La α -galactosidasa A (α -Gal A) humana se refiere a una enzima codificada por el gen de la GLA humana. La secuencia de ADN completa de la α -Gal A, incluyendo los intrones y exones, está disponible con el N.º de Acceso a GenBank X14448.1 y se muestra en las Figs. 1A-E (SEQ ID NO: 1). La enzima α -Gal A humana consiste en 429 aminoácidos y está disponible con los N.º de Acceso a GenBank X14448.1 y U78027 y se muestra en la Fig. 2 (SEQ ID NO: 2). La secuencia de ácidos nucleicos que solo incluye las regiones codificantes (es decir los exones) de la SEQ ID NO: 1 se muestra en la Fig. 3 (SEQ ID NO: 3).

[0059] El término "proteína mutante" incluye una proteína que tiene una mutación en el gen que codifica la proteína que da como resultado la incapacidad de la proteína para lograr una conformación estable en condiciones normalmente presentes en el ER. El no poder adoptar una configuración estable hace que una cantidad sustancial de la enzima sea degradada, en vez de ser transportada al lisosoma. Una mutación de este tipo se conoce a veces como "mutante de conformación". Dichas mutaciones incluyen, aunque no de forma limitativa, mutaciones erróneas, y supresiones e inserciones en marco.

[0060] Como se usa en el presente documento en una realización, el término " α -Gal A mutante" incluye una α -Gal A que presenta una mutación en el gen que codifica α -Gal A que da como resultado la incapacidad de la enzima para adoptar una conformación estable en las condiciones normalmente presentes en el RE. El no poder adoptar una configuración estable hace que una cantidad sustancial de la enzima sea degradada, en vez de ser transportada al lisosoma.

[0061] Como se usa en el presente documento, el término "chaperona farmacológica específica" ("SPC") o "chaperona farmacológica" ("PC") se refiere a cualquier molécula que incluye una molécula pequeña, proteína, péptido, ácido nucleico, hidrato de

carbono, etc., que se une específicamente a una proteína y tiene uno o más de los siguientes efectos: (i) mejora la formación de una conformación molecular estable de la proteína; (ii) induce el tráfico de la proteína desde el RE hacia otra ubicación celular, preferiblemente una ubicación celular nativa, es decir, evita la degradación de la proteína asociada al RE; (iii) evita la acumulación de proteínas mal plegadas; y/o (iv) restaura o mejora al menos parcialmente la función natural y/o la actividad de la proteína. Un compuesto que se une específicamente, por ejemplo, α -Gal A, significa que se une y ejerce un efecto de chaperona sobre la enzima y no a un grupo genérico de enzimas relacionadas o no relacionadas. Más específicamente, este término no se refiere a chaperonas endógenas, como BiP, o a agentes no específicos que han demostrado una actividad de chaperona no específica contra varias proteínas, como glicerol, DMSO o agua deuterada, es decir, chaperonas químicas. En una o más realizaciones de la presente invención, la PC puede ser un inhibidor competitivo reversible. En una realización, la PC es migalastat o una sal del mismo. En otra realización, la PC es la base libre de migalastat (por ejemplo, 123 mg de base libre de migalastat). En otra realización más, la PC es una sal de migalastat (por ejemplo, 150 mg de migalastat HCl).

[0062] Un "inhibidor competitivo" de una enzima puede hacer referencia a un compuesto que se parece estructuralmente a la estructura química y la geometría molecular del sustrato de la enzima para unirse a la enzima en aproximadamente la misma ubicación que el sustrato. Por consiguiente, el inhibidor compite por el mismo sitio activo que la molécula de sustrato, aumentando así la K_m . La inhibición competitiva habitualmente es reversible si hay suficientes moléculas de sustrato disponibles como para desplazar el inhibidor, es decir, los inhibidores competitivos se pueden unir reversiblemente. Por lo tanto, la cantidad de inhibición enzimática depende de la concentración de inhibidor, la concentración de sustrato y las afinidades relativas del inhibidor y el sustrato por el sitio activo.

[0063] Como se usa en el presente documento, el término "se une específicamente" se refiere a la interacción de una chaperona farmacológica con una proteína tal como α -Gal A, específicamente, una interacción con los restos de aminoácido de la proteína que participan directamente en el contacto con la chaperona farmacológica. Una chaperona farmacológica se une específicamente a una proteína diana, por ejemplo, α -Gal A, para ejercer su efecto de chaperona sobre la proteína y no sobre un grupo genérico de proteínas relacionadas o no relacionadas. Los restos de aminoácido de una proteína que interactúa con cualquier chaperona farmacológica dada pueden estar o no dentro del "sitio activo" de la proteína. La unión específica se puede evaluar mediante ensayos de unión de rutina o mediante estudios estructurales, por ejemplo, cocrystalización, RMN y similares. El sitio activo para la α -Gal A es el sitio de unión al sustrato.

[0064] Una "actividad de α -Gal A deficiente" se refiere a una actividad de α -Gal A en las células de un paciente que se encuentra por debajo del intervalo normal en comparación con la actividad (usando los mismos métodos) en individuos normales que no padecen que se sospecha que padecen Fabry o cualquier otra enfermedad (en especial una enfermedad sanguínea).

[0065] Como se usa en el presente documento, las expresiones "mejorar la actividad de α -Gal A" o "aumentar la actividad de α -Gal A" se refieren a aumentar la cantidad de α -Gal A que adopta una conformación estable en una célula que está en contacto con una chaperona farmacológica específica de la α -Gal A, con respecto a la cantidad en una célula (preferiblemente del mismo tipo celular o la misma célula, por ejemplo, en un momento anterior) que no estuvo en contacto con la chaperona farmacológica específica de la α -Gal A. Esta expresión también se refiere a aumentar el tránsito de α -Gal A hacia el lisosoma en una célula que estuvo en contacto con una chaperona farmacológica específica de la α -Gal A, con respecto al tránsito de la α -Gal A que no estuvo en contacto con la chaperona farmacológica específica de la proteína. Estas

expresiones se refieren a α -Gal A tanto natural como mutante. En una realización, el aumento en la cantidad de α -Gal A en la célula se mide por medición de la hidrólisis de un sustrato artificial en lisados de células que fueron tratadas con la PC. Un aumento en la hidrólisis es indicativo de una mayor actividad de α -Gal A.

[0066] El término "actividad de α -Gal A" se refiere a la función fisiológica normal de una α -Gal A natural en una célula. Por ejemplo, la actividad de α -Gal A incluye la hidrólisis de GL-3.

[0067] Un "respondedor" es un individuo que fue diagnosticado o que se sospecha que padece un trastorno de almacenamiento lisosómico tal como, por ejemplo, la enfermedad de Fabry, cuyas células presentan una actividad de α -Gal A suficientemente aumentada, respectivamente, y/o un alivio de los síntomas o una mejora en los marcadores sustitutos, como respuesta al contacto con una PC. Los ejemplos no limitantes de aumentos de marcadores sustitutos para la enfermedad de Fabry son liso-GB3 y los que se divulgan en la Publicación de solicitud de patente de EE.UU. N.º US 2010-0113517, incorporado como referencia a la presente memoria en su totalidad.

[0068] Los ejemplos no limitativos de aumentos en los marcadores sustitutos para la enfermedad de Fabry divulgados en el documento US 2010/0113517 incluyen aumentos en los niveles o la actividad de α -Gal A en células (por ejemplo, fibroblastos) y tejidos; reducciones de la acumulación de GL-3; concentraciones en plasma disminuidas de homocisteína y la molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1); acumulación disminuida de GL-3 en las células del miocardio y los fibrocitos valvulares; reducción de liso-Gb3 en plasma; reducción de la hipertrofia cardíaca (en especial del ventrículo izquierdo), alivio de una insuficiencia valvular, y arritmias; alivio de una proteinuria; concentraciones reducidas en orina de lípidos tales como CTH, lactosilceramida, ceramida, y concentraciones aumentadas en orina de glucosilceramida y esfingomielina; la ausencia de cuerpos de inclusión laminados (cuerpos Zebra) en las células del epitelio glomerular; aumento de

la función renal; mitigación de la hipohidrosis; ausencia de angioqueratomas; y mejoras en las anomalías auditivas tales como pérdida de la audición neurosensorial de frecuencia alta, pérdida progresiva de la audición, sordera súbita o tinnitus. Las mejoras en síntomas neurológicos incluyen la prevención del ataque isquémico transitorio (AIT) o accidente cerebrovascular; y mejoría del dolor neuropático que se manifiesta como acroparestesia (ardor u hormigueo en las extremidades). Otro tipo de marcador clínico que puede ser evaluado por la enfermedad de Fabry es la prevalencia de manifestaciones cardiovasculares perjudiciales. Los signos y síntomas comunes de la enfermedad de Fabry relacionados con el corazón incluyen hipertrofia ventricular izquierda, valvulopatía (especialmente prolapso de la válvula mitral y/o regurgitación), arteriopatía coronaria prematura, angina, infarto de miocardio, trastornos de conducción, arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva.

[0069] La dosis que consigue una o más de las respuestas mencionadas anteriormente es una "dosis terapéuticamente eficaz".

[0070] La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y a composiciones que son fisiológicamente tolerables y que normalmente no producen reacciones adversas cuando se administran a un ser humano. En algunas realizaciones, como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que está aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o de un gobierno estatal, o que está indicado en la Farmacopea de los EE.UU. o en otra farmacopea reconocida en general, como aceptable para usar en animales, y más particularmente en seres humanos. El término "transportador" con referencia a un transportador farmacéutico se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el cual se administra el compuesto. Dichos transportadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites. Se emplean preferiblemente como transportadores agua o soluciones salinas acuosas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para soluciones

inyectables. Se describen transportadores farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E. W. Martin, 18ª edición, u otras ediciones.

[0071] Como se usa en el presente documento, el término "aislado" significa que el material de referencia se retira del entorno en el que normalmente se encuentra. De este modo, un material biológico aislado puede carecer de componentes celulares, es decir, componentes de las células en las cuales se encuentra o se produce el material. En el caso de moléculas de ácido nucleico, un ácido nucleico aislado incluye un producto de PCR, una banda de ARNm en un gel, un ADNc o un fragmento de restricción. En otra realización, un ácido nucleico aislado se escinde preferiblemente del cromosoma en el que se puede encontrar y más preferiblemente ya no está unido a regiones no reguladoras y no codificantes, ni a otros genes, ubicados en el extremo 5' o en el extremo 3' del gen contenido en la molécula de ácido nucleico aislada cuando se encuentra en el cromosoma. En otra realización más, el ácido nucleico aislado carece de uno o más intrones. Los ácidos nucleicos aislados incluyen secuencias insertadas en plásmidos, cósmidos, cromosomas artificiales y similares. Por lo tanto, en una realización específica, un ácido nucleico recombinante es un ácido nucleico aislado. Una proteína aislada puede asociarse con otras proteínas o ácidos nucleicos, o ambos, con los cuales se asocia en la célula, o con membranas celulares si es una proteína asociada a membrana. Un orgánulo, célula o tejido aislado se extrae del sitio anatómico en el cual se encuentra en un organismo. Un material aislado puede estar purificado, pero no es obligatorio que lo esté.

[0072] Los términos "aproximadamente" y "alrededor de" generalmente significarán un grado de error aceptable para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las medidas. Típicamente, los grados de error ilustrativos habituales están dentro del 20 por ciento (%), preferiblemente dentro del 10% y más preferiblemente dentro del 5% de un valor o intervalo de valores dado. Como alternativa, y particularmente en sistemas biológicos, el

término "aproximadamente" puede significar valores que están dentro de un orden de magnitud, preferiblemente dentro de 10 o 5 veces más y más preferiblemente dentro del doble de un valor dado. Las cantidades numéricas proporcionadas en el presente documento son aproximadas a menos que se indique lo contrario, lo que significa que el término "aproximadamente" o "alrededor de" puede inferirse cuando no se indique expresamente.

[0073] El término "terapia de sustitución de enzimas" o "ERT" se refiere a la introducción de una enzima no natural purificada en un individuo que tiene una deficiencia en dicha enzima. La proteína administrada puede obtenerse de fuentes naturales o mediante expresión recombinante (como se describe con mayor detalle más adelante). El término también se refiere a la introducción de una enzima purificada en un individuo que requiere de otra manera o que se beneficia de la administración de una enzima purificada, por ejemplo, que padece de insuficiencia de la enzima. La enzima introducida puede ser una enzima recombinante purificada, producida in vitro, o una proteína purificada a partir de un tejido o fluido aislado, tal como, por ejemplo, placenta o leche animal, o de plantas.

[0074] Como se usa en el presente documento, el término "equivalente de base libre" o "FBE" se refiere a la cantidad de migalastat presente en el migalastat o una sal del mismo. En otras palabras, el término "FBE" significa ya sea una cantidad de base libre de migalastat, o la cantidad equivalente de la base libre de migalastat que es provista por una sal de migalastat. Por ejemplo, debido al peso de la sal de clorhidrato, 150 mg de clorhidrato de migalastat solo proporcionan tanto migalastat como 123 mg de la forma de base libre de migalastat. Se espera que otras sales tengan factores de conversión diferentes, dependiendo del peso molecular de la sal.

[0075] El término "migalastat" abarca la base libre de migalastat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por

ejemplo, migalastat HCl), a menos que se indique específicamente lo contrario.

[0076] Los términos "mutación" y "variante" (por ejemplo, como en "mutación o variante sensible") se refieren a un cambio en la secuencia de nucleótidos de un gen o un cromosoma. Los dos términos citados en la presente se usan normalmente juntos -por ejemplo, como en "mutación o variante"- en referencia al cambio en la secuencia de nucleótidos indicada en la oración anterior. Si por alguna razón solo se indica uno de los dos términos, se pretende incluir el término que falta y se debe interpretar como tal. Además, los términos "mutación sensible" y "variante sensible" se refieren a una mutación o variante que es sensible a una terapia con PC, por ejemplo, una mutación que es sensible a la terapia con migalastat. Un tipo particular de mutación o variante sensible es una "mutación o variante que se puede detectar mediante un ensayo con HEK", que es una mutación o variante que se determina como sensible a la terapia con migalastat de acuerdo con los criterios del ensayo con HEK *in vitro* descrito en el presente documento.

Enfermedad de Fabry

[0077] La enfermedad de Fabry es un trastorno del almacenamiento lisosómico ligado al cromosoma X raro, progresivo y devastador. Las mutaciones en el gen GLA dan como resultado una deficiencia de la enzima lisosómica, α -Gal A, que es necesaria para el metabolismo de los glicosfingolípidos. Con un comienzo temprano en la vida, la reducción de la actividad de α -Gal A da como resultado una acumulación de glicosfingolípidos, que incluyen GL-3 y liso-Gb3 en plasma, y conduce a los síntomas y las secuelas que limitan la vida de la enfermedad de Fabry, incluyendo dolor, síntomas gastrointestinales, insuficiencia renal, cardiomiopatía, eventos cerebrovasculares y mortalidad temprana. El comienzo temprano de la terapia y del tratamiento de por vida ofrece la oportunidad de demorar el progreso de la enfermedad y prolongar la esperanza de vida.

[0078] La enfermedad de Fabry abarca un espectro de severidad y edad de comienzo de la enfermedad, aunque tradicionalmente se ha dividido en 2 fenotipos principales, "clásico" y "de inicio tardío". El fenotipo clásico se ha atribuido primariamente a hombres con una actividad no detectable a baja de α -Gal A y un comienzo más temprano de manifestaciones renales, cardíacas y/o cerebrovasculares. El fenotipo de inicio tardío se ha atribuido primariamente a hombres con una mayor actividad residual de α -Gal A y un comienzo más tardío de estas manifestaciones de la enfermedad. Las mujeres portadoras heterocigotas normalmente expresan el fenotipo de inicio tardío pero dependiendo del patrón de inactivación del cromosoma X también pueden expresar el fenotipo clásico.

[0079] Se han identificado más de 1,000 mutaciones de GLA que son causales de la enfermedad de Fabry. Aproximadamente un 60% son mutaciones erróneas, que dan como resultado sustituciones de aminoácidos individuales en la enzima α -Gal A. Las mutaciones erróneas en el GLA a menudo resultan en la producción de formas incorrectamente plegadas e inestables de la α -Gal A y la mayoría de ellas están asociadas con el fenotipo clásico. Los mecanismos de control de calidad celulares normales en el retículo endoplasmático bloquean el tránsito de estas proteínas anormales a los lisosomas y las buscan para degradarlas y eliminarlas de manera prematura. Muchas de las formas mutantes erróneas son dianas de migalastat, una chaperona farmacológica específica de α -Gal A.

[0080] Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry abarcan un amplio espectro de gravedad y se correlacionan en líneas generales con los niveles de α -GAL residual de un paciente. La mayoría de pacientes tratados actualmente se denominan pacientes con enfermedad de Fabry clásica, la mayoría de los cuales son varones. Estos pacientes experimentan enfermedades de varios órganos, incluidos los riñones, el corazón y el cerebro, y los síntomas de la enfermedad aparecen por primera vez en la adolescencia y su gravedad suele avanzar hasta la muerte en la cuarta o quinta

década de vida. Numerosos estudios recientes sugieren que hay un gran número de hombres y mujeres sin diagnosticar que presentan una serie de síntomas de la enfermedad de Fabry, tal como una función cardíaca o renal deteriorada y accidentes cerebrovasculares, que habitualmente aparecen por primera vez en la etapa adulta. Los individuos con este tipo de enfermedad de Fabry, a la que se hace referencia como enfermedad de Fabry de inicio tardío, tienden a tener niveles más altos de α -GAL residual que los pacientes con la enfermedad de Fabry clásica. Los individuos con la enfermedad de Fabry de inicio tardío suelen experimentar los primeros síntomas de la enfermedad en la etapa adulta y a menudo los síntomas de la enfermedad están centrados en un solo órgano, tal como el agrandamiento del ventrículo izquierdo o la insuficiencia renal progresiva. Además, la enfermedad de Fabry de inicio tardío también se puede presentar en la forma de accidentes cerebrovasculares de causa desconocida.

[0081] Los pacientes con Fabry tienen un deterioro progresivo de los riñones, y los pacientes no tratados presentan un deterioro renal de etapa terminal alrededor de la quinta década de vida. La deficiencia en la actividad de α -Gal A conduce a la acumulación de GL-3 y glicosfingolípidos relacionados en muchos tipos celulares que incluyen las células del riñón. La GL-3 se acumula en los podocitos, las células epiteliales y las células tubulares del túbulo distal y el asa de Henle. El deterioro de la función renal se puede manifestar como proteinuria y un índice de filtración glomerular reducido.

[0082] Debido a que la enfermedad de Fabry es poco común, implica múltiples órganos, tiene una franja de aparición etaria amplia y es heterogénea, un diagnóstico adecuado supone un reto. Es poco conocida entre los profesionales sanitarios y los diagnósticos erróneos son frecuentes. El diagnóstico de la enfermedad de Fabry se suele confirmar sobre la base de una disminución de la actividad de α -Gal A en leucocitos plasmáticos o periféricos (LEU), una vez que un paciente es sintomático, acompañada

de un análisis mutacional. En mujeres, el diagnóstico supone un reto aún mayor ya que la identificación enzimática de mujeres portadoras es menos fiable debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X en algunas células de las portadoras. Por ejemplo, algunas portadoras obligadas (hijas de varones clásicamente afectados) tienen actividades de la enzima α -Gal A que varían en un intervalo entre actividades normales y muy bajas. Dado que las portadoras pueden tener una actividad normal de la enzima α -Gal A en leucocitos, solamente la identificación de una mutación en α -Gal A mediante pruebas genéticas permite una identificación y/o diagnóstico precisos de la portadora.

[0083] También, como se ha descrito anteriormente, la edad del inicio, progresión y gravedad de la enfermedad de Fabry es al menos parcialmente dependiente de la velocidad de acumulación de sustrato, que se correlaciona con la actividad enzimática de los lisosomas. Por tanto, una falta de actividad residual completa puede corresponder a una acumulación rápida de sustrato, y por tanto, una forma más grave de la enfermedad (que tiene inicio temprano y rápida progresión). Sin embargo, incluso pequeñas cantidades de actividad residual pueden ser suficientes para degradar grandes cantidades de sustrato. Esto a su vez se convertiría en una enfermedad más leve con un inicio tardío y progresión más lenta debido a la acumulación de sustrato más lenta. Teniendo en cuenta estos factores, se cree que incluso pequeños aumentos en la actividad enzimática puede reducir el efecto de un fenotipo clínico severo. Los datos sugieren que para la mayoría de LSD, se ha estimado que solo de 1% a 6% de la actividad normal sería suficiente para retrasar o prevenir el inicio de la enfermedad o producir una forma más leve de la enfermedad. Esto es, pequeños aumentos de la actividad tendrían un impacto significativo sobre los niveles de sustrato, y por tanto, sobre la gravedad de la enfermedad y la velocidad de progresión de la enfermedad. Inversamente, se espera que una enzima lisosómica mutante que no responda in vitro tampoco lo haga in vivo.

[0084] En una o más realizaciones, se considera que las formas mutantes o variantes de α -Gal A son sensibles a migalastat lo que se define porque muestran un aumento relativo (+10 μ M de migalastat) de ≥ 1.20 veces y un aumento absoluto (+ 10 μ M de migalastat) de $\geq 3.0\%$ el natural (WT) cuando la forma mutante de α -Gal A se expresa en células HEK-293 (denominado "ensayo con HEK") de acuerdo con un ensayo in vitro validado por las normas de Buena Práctica de Laboratorio (GLP) (ensayo de GLP HEK o sensibilidad a Migalastat). Dichas mutaciones o variantes también se denominan en la presente como mutaciones "sensibles al ensayo con HEK".

[0085] Se han proporcionado anteriormente métodos de cribado que evalúan la mejora en la enzima antes de comenzar el tratamiento. Por ejemplo, se ha utilizado un ensayo con células HEK-293 en ensayos clínicos para predecir si una mutación será sensible al tratamiento con la chaperona farmacológica (por ejemplo, migalastat). En este ensayo, se crean construcciones de ADNc. Las correspondientes formas mutantes de α -Gal A se expresan de manera transitoria en células HEK-293. Las células se incuban después en $\pm$ migalastat (de 17 nM a 1 mM) durante 4 a 5 días. Después se miden los niveles de α -Gal A en lisados celulares usando un sustrato fluorogénico sintético (4-MU- α -Gal) o mediante transferencia Western. Esto se ha realizado para mutaciones erróneas conocidas o pequeñas mutaciones de inserción/supresión en marco que causan enfermedades. Las mutaciones que se han identificado previamente como sensibles a una PC (por ejemplo migalastat) que utilizan estos métodos se enumeran en la patente de Estados Unidos N.º 8,592,362, que se ha incorporado como referencia a la presente memoria en su totalidad.

[0086] Las mutaciones sensibles al ensayo con HEK incluyen al menos aquellas mutaciones enumeradas en una tabla de referencia farmacológica (por ejemplo, las indicadas en las etiquetas de productos de EE.UU. o internacionales para un producto de migalastat tal como GALAFOLD®). Como se usa en el presente documento, la "tabla de referencia farmacológica" se refiere a

cualquier registro escrito o electrónico de acceso público, incluido en la etiqueta del producto dentro del envase de un producto de migalastat (por ejemplo, GALAFOLD®) o en un sitio web al que pueden acceder los profesionales sanitarios, que informa de si una mutación o variante concreta responde a la terapia con PC de migalastat (por ejemplo, GALAFOLD®), y no se limita necesariamente a los registros escritos presentados en forma de tabla. En una realización de la presente invención, una "tabla de referencia farmacológica" por lo tanto se refiere a cualquier depósito de información que incluye una o más mutaciones o variantes sensibles. En otra realización, una "tabla de referencia farmacológica" se refiere a un depósito actualizado de mutaciones o variantes sensibles que incluye las novedosas mutaciones o variantes divulgadas en el presente documento (es decir, las mutaciones presentadas en la Tabla 2). Una tabla de referencia farmacológica ilustrativa de mutaciones sensibles para el ensayo con HEK puede encontrarse en el resumen de las características del producto y/o información de prescripción de GALAFOLD® en los diferentes países donde GALAFOLD® está aprobado para su uso, o en un sitio web tal como www.galafoldamenabilitytable.com o www.fabrygenevariantsearch.com, cada uno de los cuales se ha incorporado como referencia en la presente memoria en su totalidad.

[0087] A continuación en la Tabla 1 se proporciona una tabla de referencia farmacológica ilustrativa para mutaciones sensibles al ensayo con HEK. En una o más realizaciones, si aparece una mutación doble en el mismo cromosoma (varones y hembras), ese paciente se considera sensible al ensayo con HEK si la doble mutación está presente en una entrada en la Tabla 1 (por ejemplo, D55V/Q57L). En algunas realizaciones, si hay una mutación doble en cromosomas diferentes (solamente en mujeres) se considera que dicho paciente es sensible al ensayo con HEK si cualquiera de las mutaciones individuales está presente en la Tabla 1.

Tabla 1

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.65T>G	c.T65G	V22G
c.70T>C o c.70T>A	c.T70C o c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C o c.72G>T	c.G72C o c.G72T	W24C
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.97G>C	c.G97C	D33H
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.100A>C	c.A100C	N34H
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G o c.102T>A	c.T102G o c.T102A	N34K
c.103G>C o c.103G>A	c.G103C o c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>C	c.G104C	G35A
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.107T>C	c.T107C	L36S

Tabla 1

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C o c.108G>T	c.G108C o c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C o c.124A>T	c.A124C o c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A o c.126G>C o c.126G>T	c.G126A o c.G126C o c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A o c.153G>T o c.153G>C	c.G153A o c.G153T o c.G153C	M51I
c.159C>G o c.159C>A	c.C159G o c.C159A	N53K
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.170A>G	c.A170G	Q57R

Tabla 1

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.184_185insTAG	c.184_185insTAG	S62delinsLA
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.207C>A o c.207C>G	c.C207A o c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A o c.216G>T o c.216G>C	c.G216A o c.G216T o c.G216C	M72I
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.239G>T	c.G239T	G80V
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.261G>C o c.261G>T	c.G261C o c.G261T	E87D
c.263A>C	c.A263C	Y88S
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A o c.288G>T o c.288G>C	c.G288A o c.G288T o c.G288C	M96I
c.286A>G	c.A286G	M96V

Tabla 1

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.320A>G	c.A320G	Q107R
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.335G>T	c.G335T	R112L
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C o c.339T>A o c.339T>G	c.T337C o c.T339A o c.T339G	F113L
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.408T>A o c.408T>G	c.T408A o c.T408G	D136E
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.431G>A	c.G431A	G144D

Tabla 1

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.454T>G	c.T454G	Y152D
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.465T>A o c.465T>G	c.T465A o c.T465G	D155E
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C o c.471G>T	c.G471C o c.G471T	Q157H
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.525C>G o c.525C>A	c.C525G o c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C	c.G540C	L180F
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.548G>A	c.G548A	G183D

Tabla 1

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188d up
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T o c.561G>A o c.561G>C	c.G561T o c.G561A o c.G561C	M187I
c.567G>C o c.567G>T	c.G567C o c.G567T	L189F
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.580A>G	c.A580G	T194A
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C o c.609G>T	c.G609C o c.G609T	E203D
c.610T>G	c.T610G	W204G
c.611G>T	c.G611T	W204L
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S

Tabla 1

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>C	c.A647C	Y216S
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.682A>G	c.A682G	N228D
c.683A>G	c.A683G	N228S

Tabla 1

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.687T>A o c.687T>G	c.T687A o c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.712A>G	c.A712G	S238G
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.717A>G	c.A717G	I239M
c.720G>C o c.720G>T	c.G720C o c.G720T	K240N
c.724A>G	c.A724G	I242V
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.728T>G	c.T728G	L243W
c.729G>C o c.729G>T	c.G729C o c.G729T	L243F
c.730G>A	c.G730A	D244N
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.747C>G o c.747C>A	c.C747G o c.C747A	N249K
c.748C>A	c.C748A	Q250K
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT	c.760_762delGTT	p.V254del
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.770C>T	c.C770T	A257V
c.770C>G	c.C770G	A257G

Tabla 1

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.772G>C o c.772G>A	c.G772C o c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>A	c.C776A	P259Q
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.831G>T o c.831G>C	c.G831T o c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K

Tabla 1

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.840A>T o c.840A>C	c.A840T o c.A840C	Q280H
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C o c.868A>T	c.A868C o c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A o c.870G>C o c.870G>T	c.G870A o c.G870C o c.G870T	M290I
c.871G>A	c.G871A	A291T
c.877C>A	c.C877A	P293T
c.881T>C	c.T881C	L294S
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V
c.886A>T o c.886A>C	c.A886T o c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A o c.888G>T o c.888G>C	c.G888A o c.G888T o c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G o c.897C>A	c.C897G o c.C897A	D299E
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>A	c.G902A	R301Q

Tabla 1

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.924A>T o c.924A>C	c.A924T o c.A924C	K308N
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.936G>T o c.936G>C	c.G936T o c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.958A>C	c.A958C	N320H
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C o c.963G>T	c.G963C o c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N

Tabla 1

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A o c.966C>G	c.C966A o c.C966G	D322E
c.967C>A	c.C967A	P323T
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C o c.978G>T	c.G978C o c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.989A>C	c.A989C	Q330P
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1013A>T	c.A1013T	E338V
c.1016T>C	c.T1016C	V339A
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q

Tabla 1

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T o c.1074G>C	c.G1074T o c.G1074C	E358D
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1139C>T	c.C1139T	P380L
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1171A>G	c.A1171G	K391E
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1175G>C	c.G1175C	R392T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1192G>A	c.G1192A	E398K

Tabla 1

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1222A>T	c.A1222T	N408Y
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

[0088] Sin embargo, como solo algunas mutaciones son sensibles al tratamiento con migalastat, existe la necesidad de identificar nuevas mutaciones y determinar si dichas mutaciones son sensibles a la terapia con migalastat. Como se describe en el Ejemplo siguiente, se han identificado algunas mutaciones nuevas y se ha determinado que son mutaciones que son sensibles a la terapia con migalastat.

[0089] Como se ha descrito anteriormente, α -Gal A se refiere a una enzima codificada por el gen GLA humano. La secuencia de codificación del gen GLA consiste en 1287 nucleótidos. La enzima α -Gal A humana consiste en 429 restos de aminoácido. Para crear una lista de todas las posibles mutaciones erróneas de GLA, cada nucleótido de la secuencia de codificación se sustituyó individualmente en la secuencia de codificación por los otros 3

nucleótidos, y se estudió el efecto de cada sustitución sobre la secuencia de la proteína.

[0090] Si el cambio de codón produce un cambio en la secuencia de la proteína mediante una sola sustitución de un resto de aminoácidos y dicha sustitución de aminoácidos no se ha identificado anteriormente, la mutación se registra y analiza por un ensayo con HEK. Aquellas mutaciones que durante un ensayo con HEK se descubre que son sensibles se marcan como mutaciones sensibles proféticas. Cuando múltiples cambios diferentes dentro de un solo codón producen la misma sustitución de resto de aminoácido en dicha posición, el cambio en la secuencia de la proteína se relaciona en una sola entrada con cambios de nucleótidos alternativos.

[0091] Las mutaciones sensibles proféticas identificadas incluyen N5D, N5K, P6L, P6Q, P6R, P6S, P6T, E7D, E7K, E7V, L8I, L8P, L8Q, H9L, H9Q, H9R, H9Y, L10M, L10P, L10Q, L10R, L10V, G11C, G11D, G11R, G11S, G11V, C12G, C12R, C12S, C12Y, A13E, A13G, L14F, L14H, L14V, R17C, R17G, R17H, R17P, R17S, F18I, F18L, A20G, L21H, V22A, V22F, V22I, V22L, S23P, S23T, W24S, D25H, I26N, P27A, P27L, P27S, P27T, G28E, G28R, G28W, A29G, A29P, A29V, R30G, L32M, L32Q, L32R, L32V, D33A, D33E, D33V, L36M, L36V, A37E, A37G, A37S, R38G, R38M, R38W, T39A, T39K, T39M, T39R, T39S, T41A, T41N, T41S, G43A, L45M, L45V, H46D, H46N, H46Q, E48A, F50Y, M51R, M51T, M51V, N53H, N53I, N53S, N53T, L54H, L54R, L54V, D55A, D55E, D55H, D55Y, C56W, E58K, E59A, E59D, E59G, E59Q, E59V, P60A, P60Q, P60R, D61E, D61V, S62A, S62C, S62F, S62P, S62Y, I64L, I64V, S65C, S65G, S65R, E66D, E66V, K67E, K67M, K67N, K67Q, K67T, L68I, F69I, F69Y, M70I, M70K, M70L, M70R, E71A, E71D, E71G, E71Q, E71V, M72L, M72T, A73S, A73T, E74D, E74G, E74K, E74V, L75F, L75P, M76V, V77I, V77L, S78L, S78P, E79A, E79D, E79G, E79K, E79Q, E79V, G80A, G80C, G80S, W81L, K82E, K82M, K82N, K82R, K82T, D83A, D83E, D83G, D83V, A84E, A84G, A84P, A84S, A84T, A84V, G85A, G85C, G85R, Y86F, E87G, Y88H, Y88N, L89V, I91F, I91L, I91M, I91S, M96L, M96T, A97D, A97S, A97T, P98H, P98L, P98R, Q99E, Q99L, Q99P, Q99R, D101A, D101E, D101G, D101H, D101V, S102A, S102P, S102T, G104A, G104D, G104S, R105G, R105I, R105K,

R105T, L106H, L106I, L106P, L106V, Q107E, Q107H, Q107K, A108E, A108V, D109A, D109E, D109H, D109N, D109Y, P110T, F113V, F113Y, P114L, H115D, H115N, G116R, I117M, I117T, A121V, Y123D, Y123F, Y123N, Y123S, V124I, H125D, H125N, H125R, S126C, S126I, K127E, G128A, L129V, K130M, K130N, K130Q, L131V, I133L, I133T, I133V, A135E, A135G, A135S, A135T, D136A, D136N, D136V, V137A, V137D, V137G, V137I, V137L, G138A, N139H, N139I, N139K, N139Y, K140E, K140I, K140N, K140Q, K140R, T141S, A143E, A143G, G144A, G144C, G144R, G144S, F145C, F145L, F145V, F145Y, P146A, P146H, P146L, P146T, G147A, S148C, S148G, S148T, F149C, G150E, G150V, Y151C, Y151D, Y151S, Y152F, Y152S, D153A, D153H, D153N, D153V, D153Y, A156G, Q157E, Q157K, Q157L, Q157P, T158A, T158I, T158N, T158S, F159I, F159L, F159V, F159Y, A160G, A160S, A160T, A160V, D161H, D161N, D161V, D161Y, W162S, V164A, V164I, V164L, D165A, D165E, L166M, L166Q, L167I, F169C, F169L, F169V, F169Y, G171A, G171V, Y173C, Y173F, Y173H, Y173S, D175G, D175H, D175V, D175Y, S176C, S176R, L177F, L177M, L177S, L177V, L177W, E178A, E178G, E178K, E178Q, L180M, L180S, A181P, A181T, A181V, D182A, D182E, D182V, D182Y, Y184F, Y184H, Y184S, K185M, K185N, K185Q, K185T, H186D, H186L, H186N, H186Q, H186Y, M187L, S188A, S188C, S188F, S188P, S188T, S188Y, L189S, L189V, A190D, A190G, A190S, A190T, A190V, L191M, L191V, N192D, N192H, N192K, N192S, N192T, R193G, R193M, R193T, R193W, T194N, T194P, T194S, G195C, G195R, G195S, R196I, R196K, S197C, S197G, S197I, S197N, S197T, I198M, I198S, V199E, V199L, Y200N, Y200S, S201A, S201C, S201T, E203A, E203G, E203Q, W204S, L206F, L206H, L206I, L206R, L206V, Y207F, M208K, W209C, W209G, P210H, P210T, F211C, F211L, F211S, F211V, F211Y, Q212H, Q212P, K213E, K213Q, P214A, P214H, P214R, P214T, N215H, N215K, N215T, N215Y, Y216F, Y216H, Y216N, T217A, T217I, T217K, T217P, T217R, T217S, E218A, E218D, E218G, E218K, E218Q, E218V, I219F, I219M, I219S, R220L, Q221E, Q221H, Q221K, Q221L, Q221R, Y222C, Y222D, Y222H, Y222N, Y222S, N224H, R227G, N228H, N228I, N228T, F229I, F229S, F229Y, A230D, A230G, A230P, A230V, I232L, I232M, I232V, D233A, D233E, D233G, D233V, S235A, S235T, K237I, S238C, S238I, S238T, I239L, K240E, K240M, K240R, S241C, S241I, S241T, I242L, I242M, I242S, L243M, L243S, L243V, D244A, D244E, D244G, D244V, D244Y, W245C, T246A, T246I, T246K, T246R, S247A, S247F, S247T, S247Y, F248C, F248L, F248V, F248Y, N249D,

N249H, N249I, N249S, N249T, N249Y, Q250E, Q250L, E251G, E251K, E251Q, E251V, R252G, I253F, I253N, I253V, V254A, V254D, V254F, V254G, D255A, D255E, D255H, D255N, D255V, D255Y, V256D, V256G, V256L, A257S, G258E, P259A, P259T, G260W, G261A, N263H, N263T, D264H, D264N, P265A, P265Q, M267L, M267V, L268F, L268I, V269L, I270L, I270S, I270V, N272D, F273Y, L275I, W277L, N278I, Q280L, Q280R, V281A, V281E, V281G, V281L, T282S, Q283E, Q283H, Q283L, M284I, M284L, A285G, A285T, A285V, L286F, L286H, L286V, A288G, A288S, A288V, I289L, I289T, I289V, A291G, A292G, A292S, L294F, L294I, L294V, F295I, F295S, F295V, F295Y, S297T, N298D, N298I, N298T, D299H, D299N, L300I, L300V, H302D, H302L, H302N, H302Y, I303S, S304I, Q306E, Q306L, Q306P, A307D, A307G, A307P, A307S, A307V, K308I, K308Q, K308R, A309D, A309T, L310I, L311I, Q312E, Q312K, Q312L, D313E, D313V, K314E, K314M, K314N, K314T, D315A, D315G, D315H, D315N, D315V, D315Y, V316A, V316L, I317L, I317M, I317V, A318D, A318P, A318T, A318V, I319M, N320S, N320T, Q321K, D322A, D322V, L324V, L324W, G325A, G325C, G325V, K326E, K326M, K326Q, K326R, K326T, Q327H, Q327P, Y329C, Y329D, Y329F, Y329H, Y329N, Q330E, Q330H, Q330K, L331H, L331P, L331R, L331V, R332G, R332I, R332S, R332T, Q333E, Q333L, Q333P, G334R, G334V, D335A, D335E, D335G, D335V, D335Y, N336D, N336I, N336S, N336T, N336Y, F337C, F337L, F337V, F337Y, E338A, E338D, E338G, V339M, E341A, E341Q, P343A, P343S, L344F, L344R, L344V, G346A, G346C, G346D, G346V, L347I, A348D, W349C, W349L, A350G, A350S, A350T, A350V, V351A, V351E, A352S, A352T, M353K, M353L, M353T, I354R, N355D, N355H, N355S, N355Y, R356L, Q357E, I359F, I359L, I359N, I359S, I359V, P362A, P362H, P362R, P362S, R363G, R363L, R363S, S364C, S364P, Y365D, Y365F, Y365N, Y365S, T366I, T366N, T366P, T366S, I367F, I367L, I367M, A368G, A368P, V369A, V369F, V369G, V369I, V369L, A370D, A370G, A370P, A370T, A370V, S371C, S371T, G373A, G373C, K374E, K374I, K374R, K374T, G375R, V376E, V376G, V376L, V376M, A377G, A377P, A377S, A377T, N379D, N379I, N379K, N379T, P380A, P380H, P380R, P380T, A381D, F383C, F383I, F383Y, I384F, I384M, I384T, T385I, Q386H, Q386K, Q386L, L387F, L387H, L387I, L387R, L388F, L388H, L388I, L388R, L388V, K391I, K391N, K391Q, K391R, R392G, R392K, R392M, R392W, K393E, K393N, K393Q, K393T, L394I, L394Q, L394R, G395R, F396C, F396I, F396L, F396V, Y397C, Y397F, Y397H, Y397N, Y397S, E398G, E398Q, W399G,

W399R, T400A, T400I, T400N, T400P, T400S, S401A, S401L, S401T, R402G, R402M, R402S, R402T, R402W, L403F, L403V, R404G, R404I, R404K, R404S, R404T, S405G, H406D, H406L, H406Q, I407L, I407M, I407T, N408D, N408H, N408T, P409L, T410S, G411A, G411C, G411V, T412A, T412I, T412S, V413F, V413G, V413I, L414F, L414V, L415H, L415I, Q416E, Q416H, Q416L, L417I, E418A, E418D, E418K, E418Q, N419I, N419S, N419T, N419Y, T420K, T420P, T420R, T420S, M421I, M421K, M421L, M421R, M421T, Q422P, M423I, M423K, M423L, M423T, S424L, L425F, D427N, y L429R. Estas mutaciones también se presentan en la Tabla 2 con sus correspondientes cambios de nucleótidos.

[0092] Por lo tanto, en una o más realizaciones, migalastat se usa para tratar la enfermedad de Fabry y/o para mejorar la actividad de α -Gal A en un paciente que tiene una mutación en α -Gal A seleccionada del grupo que consiste en las mutaciones presentadas en la Tabla 2. En varias realizaciones, estas mutaciones de α -Gal A son relativas a la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 2.

[0093] En la Tabla 2 siguiente se muestran los cambios de nucleótidos ilustrativos asociados con estas novedosas mutaciones:

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.13A>G	c.A13G	N5D	p. (Asn5Asp)
c.15C>G	c.C15G	N5K	p. (Asn5Lys)
c.17C>T	c.C17T	P6L	p. (Pro6Leu)
c.17C>A	c.C17A	P6Q	p. (Pro6Gln)
c.17C>G	c.C17G	P6R	p. (Pro6Arg)
c.16C>T	c.C16T	P6S	p. (Pro6Ser)
c.16C>A	c.C16A	P6T	p. (Pro6Thr)
c.21A>T	c.A21T	E7D	p. (Glu7Asp)
c.19G>A	c.G19A	E7K	p. (Glu7Lys)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.20A>T	c.A20T	E7V	p.(Glu7Val)
c.22C>A	c.C22A	L8I	p.(Leu8Ile)
c.23T>C	c.T23C	L8P	p.(Leu8Pro)
c.23T>A	c.T23A	L8Q	p.(Leu8Gln)
c.26A>T	c.A26T	H9L	p.(His9Leu)
c.27T>A	c.T27A	H9Q	p.(His9Gln)
c.26A>G	c.A26G	H9R	p.(His9Arg)
c.25C>T	c.C25T	H9Y	p.(His9Tyr)
c.28C>A	c.C28A	L10M	p.(Leu10Met)
c.29T>C	c.T29C	L10P	p.(Leu10Pro)
c.29T>A	c.T29A	L10Q	p.(Leu10Gln)
c.29T>G	c.T29G	L10R	p.(Leu10Arg)
c.28C>G	c.C28G	L10V	p.(Leu10Val)
c.31G>T	c.G31T	G11C	p.(Gly11Cys)
c.32G>A	c.G32A	G11D	p.(Gly11Asp)
c.31G>C	c.G31C	G11R	p.(Gly11Arg)
c.31G>A	c.G31A	G11S	p.(Gly11Ser)
c.32G>T	c.G32T	G11V	p.(Gly11Val)
c.34T>G	c.T34G	C12G	p.(Cys12Gly)
c.34T>C	c.T34C	C12R	p.(Cys12Arg)
c.34T>A	c.T34A	C12S	p.(Cys12Ser)
c.35G>A	c.G35A	C12Y	p.(Cys12Tyr)
c.38C>A	c.C38A	A13E	p.(Ala13Glu)
c.38C>G	c.C38G	A13G	p.(Ala13Gly)
c.40C>T	c.C40T	L14F	p.(Leu14Phe)
c.41T>A	c.T41A	L14H	p.(Leu14His)
c.40C>G	c.C40G	L14V	p.(Leu14Val)
c.49C>T	c.C49T	R17C	p.(Arg17Cys)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.49C>G	c.C49G	R17G	p. (Arg17Gly)
c.50G>A	c.G50A	R17H	p. (Arg17His)
c.50G>C	c.G50C	R17P	p. (Arg17Pro)
c.49C>A	c.C49A	R17S	p. (Arg17Ser)
c.52T>A	c.T52A	F18I	p. (Phe18Ile)
c.54C>G	c.C54G	F18L	p. (Phe18Leu)
c.59C>G	c.C59G	A20G	p. (Ala20Gly)
c.62T>A	c.T62A	L21H	p. (Leu21His)
c.65T>C	c.T65C	V22A	p. (Val22Ala)
c.64G>T	c.G64T	V22F	p. (Val22Phe)
c.64G>A	c.G64A	V22I	p. (Val22Ile)
c.64G>C	c.G64C	V22L	p. (Val22Leu)
c.67T>C	c.T67C	S23P	p. (Ser23Pro)
c.67T>A	c.T67A	S23T	p. (Ser23Thr)
c.71G>C	c.G71C	W24S	p. (Trp24Ser)
c.73G>C	c.G73C	D25H	p. (Asp25His)
c.77T>A	c.T77A	I26N	p. (Ile26Asn)
c.79C>G	c.C79G	P27A	p. (Pro27Ala)
c.80C>T	c.C80T	P27L	p. (Pro27Leu)
c.79C>T	c.C79T	P27S	p. (Pro27Ser)
c.79C>A	c.C79A	P27T	p. (Pro27Thr)
c.83G>A	c.G83A	G28E	p. (Gly28Glu)
c.82G>C	c.G82C	G28R	p. (Gly28Arg)
c.82G>T	c.G82T	G28W	p. (Gly28Trp)
c.86C>G	c.C86G	A29G	p. (Ala29Gly)
c.85G>C	c.G85C	A29P	p. (Ala29Pro)
c.86C>T	c.C86T	A29V	p. (Ala29Val)
c.88A>G	c.A88G	R30G	p. (Arg30Gly)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.94C>A	c.C94A	L32M	p. (Leu32Met)
c.95T>A	c.T95A	L32Q	p. (Leu32Gln)
c.95T>G	c.T95G	L32R	p. (Leu32Arg)
c.94C>G	c.C94G	L32V	p. (Leu32Val)
c.98A>C	c.A98C	D33A	p. (Asp33Ala)
c.99C>G	c.C99G	D33E	p. (Asp33Glu)
c.98A>T	c.A98T	D33V	p. (Asp33Val)
c.106T>A	c.T106A	L36M	p. (Leu36Met)
c.106T>G	c.T106G	L36V	p. (Leu36Val)
c.110C>A	c.C110A	A37E	p. (Ala37Glu)
c.110C>G	c.C110G	A37G	p. (Ala37Gly)
c.109G>T	c.G109T	A37S	p. (Ala37Ser)
c.112A>G	c.A112G	R38G	p. (Arg38Gly)
c.113G>T	c.G113T	R38M	p. (Arg38Met)
c.112A>T	c.A112T	R38W	p. (Arg38Trp)
c.115A>G	c.A115G	T39A	p. (Thr39Ala)
c.116C>A	c.C116A	T39K	p. (Thr39Lys)
c.116C>T	c.C116T	T39M	p. (Thr39Met)
c.116C>G	c.C116G	T39R	p. (Thr39Arg)
c.115A>T	c.A115T	T39S	p. (Thr39Ser)
c.121A>G	c.A121G	T41A	p. (Thr41Ala)
c.122C>A	c.C122A	T41N	p. (Thr41Asn)
c.121A>T	c.A121T	T41S	p. (Thr41Ser)
c.128G>C	c.G128C	G43A	p. (Gly43Ala)
c.133C>A	c.C133A	L45M	p. (Leu45Met)
c.133C>G	c.C133G	L45V	p. (Leu45Val)
c.136C>G	c.C136G	H46D	p. (His46Asp)
c.136C>A	c.C136A	H46N	p. (His46Asn)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.138C>G	c.C138G	H46Q	p. (His46Gln)
c.143A>C	c.A143C	E48A	p. (Glu48Ala)
c.149T>A	c.T149A	F50Y	p. (Phe50Tyr)
c.152T>G	c.T152G	M51R	p. (Met51Arg)
c.152T>C	c.T152C	M51T	p. (Met51Thr)
c.151A>G	c.A151G	M51V	p. (Met51Val)
c.157A>C	c.A157C	N53H	p. (Asn53His)
c.158A>T	c.A158T	N53I	p. (Asn53Ile)
c.158A>G	c.A158G	N53S	p. (Asn53Ser)
c.158A>C	c.A158C	N53T	p. (Asn53Thr)
c.161T>A	c.T161A	L54H	p. (Leu54His)
c.161T>G	c.T161G	L54R	p. (Leu54Arg)
c.160C>G	c.C160G	L54V	p. (Leu54Val)
c.164A>C	c.A164C	D55A	p. (Asp55Ala)
c.165C>G	c.C165G	D55E	p. (Asp55Glu)
c.163G>C	c.G163C	D55H	p. (Asp55His)
c.163G>T	c.G163T	D55Y	p. (Asp55Tyr)
c.168C>G	c.C168G	C56W	p. (Cys56Trp)
c.172G>A	c.G172A	E58K	p. (Glu58Lys)
c.176A>C	c.A176C	E59A	p. (Glu59Ala)
c.177G>C	c.G177C	E59D	p. (Glu59Asp)
c.176A>G	c.A176G	E59G	p. (Glu59Gly)
c.175G>C	c.G175C	E59Q	p. (Glu59Gln)
c.176A>T	c.A176T	E59V	p. (Glu59Val)
c.178C>G	c.C178G	P60A	p. (Pro60Ala)
c.179C>A	c.C179A	P60Q	p. (Pro60Gln)
c.179C>G	c.C179G	P60R	p. (Pro60Arg)
c.183T>A	c.T183A	D61E	p. (Asp61Glu)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.182A>T	c.A182T	D61V	p. (Asp61Val)
c.184T>G	c.T184G	S62A	p. (Ser62Ala)
c.185C>G	c.C185G	S62C	p. (Ser62Cys)
c.185C>T	c.C185T	S62F	p. (Ser62Phe)
c.184T>C	c.T184C	S62P	p. (Ser62Pro)
c.185C>A	c.C185A	S62Y	p. (Ser62Tyr)
c.190A>C	c.A190C	I64L	p. (Ile64Leu)
c.190A>G	c.A190G	I64V	p. (Ile64Val)
c.193A>T	c.A193T	S65C	p. (Ser65Cys)
c.193A>G	c.A193G	S65G	p. (Ser65Gly)
c.195T>A	c.T195A	S65R	p. (Ser65Arg)
c.198G>C	c.G198C	E66D	p. (Glu66Asp)
c.197A>T	c.A197T	E66V	p. (Glu66Val)
c.199A>G	c.A199G	K67E	p. (Lys67Glu)
c.200A>T	c.A200T	K67M	p. (Lys67Met)
c.201G>C	c.G201C	K67N	p. (Lys67Asn)
c.199A>C	c.A199C	K67Q	p. (Lys67Gln)
c.200A>C	c.A200C	K67T	p. (Lys67Thr)
c.202C>A	c.C202A	L68I	p. (Leu68Ile)
c.205T>A	c.T205A	F69I	p. (Phe69Ile)
c.206T>A	c.T206A	F69Y	p. (Phe69Tyr)
c.210G>C	c.G210C	M70I	p. (Met70Ile)
c.209T>A	c.T209A	M70K	p. (Met70Lys)
c.208A>T	c.A208T	M70L	p. (Met70Leu)
c.209T>G	c.T209G	M70R	p. (Met70Arg)
c.212A>C	c.A212C	E71A	p. (Glu71Ala)
c.213G>C	c.G213C	E71D	p. (Glu71Asp)
c.212A>G	c.A212G	E71G	p. (Glu71Gly)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.211G>C	c.G211C	E71Q	p. (Glu71Gln)
c.212A>T	c.A212T	E71V	p. (Glu71Val)
c.214A>T	c.A214T	M72L	p. (Met72Leu)
c.215T>C	c.T215C	M72T	p. (Met72Thr)
c.217G>T	c.G217T	A73S	p. (Ala73Ser)
c.217G>A	c.G217A	A73T	p. (Ala73Thr)
c.222G>C	c.G222C	E74D	p. (Glu74Asp)
c.221A>G	c.A221G	E74G	p. (Glu74Gly)
c.220G>A	c.G220A	E74K	p. (Glu74Lys)
c.221A>T	c.A221T	E74V	p. (Glu74Val)
c.223C>T	c.C223T	L75F	p. (Leu75Phe)
c.224T>C	c.T224C	L75P	p. (Leu75Pro)
c.226A>G	c.A226G	M76V	p. (Met76Val)
c.229G>A	c.G229A	V77I	p. (Val77Ile)
c.229G>C	c.G229C	V77L	p. (Val77Leu)
c.233C>T	c.C233T	S78L	p. (Ser78Leu)
c.232T>C	c.T232C	S78P	p. (Ser78Pro)
c.236A>C	c.A236C	E79A	p. (Glu79Ala)
c.237A>T	c.A237T	E79D	p. (Glu79Asp)
c.236A>G	c.A236G	E79G	p. (Glu79Gly)
c.235G>A	c.G235A	E79K	p. (Glu79Lys)
c.235G>C	c.G235C	E79Q	p. (Glu79Gln)
c.236A>T	c.A236T	E79V	p. (Glu79Val)
c.239G>C	c.G239C	G80A	p. (Gly80Ala)
c.238G>T	c.G238T	G80C	p. (Gly80Cys)
c.238G>A	c.G238A	G80S	p. (Gly80Ser)
c.242G>T	c.G242T	W81L	p. (Trp81Leu)
c.244A>G	c.A244G	K82E	p. (Lys82Glu)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.245A>T	c.A245T	K82M	p. (Lys82Met)
c.246G>C	c.G246C	K82N	p. (Lys82Asn)
c.245A>G	c.A245G	K82R	p. (Lys82Arg)
c.245A>C	c.A245C	K82T	p. (Lys82Thr)
c.248A>C	c.A248C	D83A	p. (Asp83Ala)
c.249T>A	c.T249A	D83E	p. (Asp83Glu)
c.248A>G	c.A248G	D83G	p. (Asp83Gly)
c.248A>T	c.A248T	D83V	p. (Asp83Val)
c.251C>A	c.C251A	A84E	p. (Ala84Glu)
c.251C>G	c.C251G	A84G	p. (Ala84Gly)
c.250G>C	c.G250C	A84P	p. (Ala84Pro)
c.250G>T	c.G250T	A84S	p. (Ala84Ser)
c.250G>A	c.G250A	A84T	p. (Ala84Thr)
c.251C>T	c.C251T	A84V	p. (Ala84Val)
c.254G>C	c.G254C	G85A	p. (Gly85Ala)
c.253G>T	c.G253T	G85C	p. (Gly85Cys)
c.253G>C	c.G253C	G85R	p. (Gly85Arg)
c.257A>T	c.A257T	Y86F	p. (Tyr86Phe)
c.260A>G	c.A260G	E87G	p. (Glu87Gly)
c.262T>C	c.T262C	Y88H	p. (Tyr88His)
c.262T>A	c.T262A	Y88N	p. (Tyr88Asn)
c.265C>G	c.C265G	L89V	p. (Leu89Val)
c.271A>T	c.A271T	I91F	p. (Ile91Phe)
c.271A>C	c.A271C	I91L	p. (Ile91Leu)
c.273T>G	c.T273G	I91M	p. (Ile91Met)
c.272T>G	c.T272G	I91S	p. (Ile91Ser)
c.286A>T	c.A286T	M96L	p. (Met96Leu)
c.287T>C	c.T287C	M96T	p. (Met96Thr)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.290C>A	c.C290A	A97D	p.(Ala97Asp)
c.289G>T	c.G289T	A97S	p.(Ala97Ser)
c.289G>A	c.G289A	A97T	p.(Ala97Thr)
c.293C>A	c.C293A	P98H	p.(Pro98His)
c.293C>T	c.C293T	P98L	p.(Pro98Leu)
c.293C>G	c.C293G	P98R	p.(Pro98Arg)
c.295C>G	c.C295G	Q99E	p.(Gln99Glu)
c.296A>T	c.A296T	Q99L	p.(Gln99Leu)
c.296A>C	c.A296C	Q99P	p.(Gln99Pro)
c.296A>G	c.A296G	Q99R	p.(Gln99Arg)
c.302A>C	c.A302C	D101A	p.(Asp101Ala)
c.303T>A	c.T303A	D101E	p.(Asp101Glu)
c.302A>G	c.A302G	D101G	p.(Asp101Gly)
c.301G>C	c.G301C	D101H	p.(Asp101His)
c.302A>T	c.A302T	D101V	p.(Asp101Val)
c.304T>G	c.T304G	S102A	p.(Ser102Ala)
c.304T>C	c.T304C	S102P	p.(Ser102Pro)
c.304T>A	c.T304A	S102T	p.(Ser102Thr)
c.311G>C	c.G311C	G104A	p.(Gly104Ala)
c.311G>A	c.G311A	G104D	p.(Gly104Asp)
c.310G>A	c.G310A	G104S	p.(Gly104Ser)
c.313A>G	c.A313G	R105G	p.(Arg105Gly)
c.314G>T	c.G314T	R105I	p.(Arg105Ile)
c.314G>A	c.G314A	R105K	p.(Arg105Lys)
c.314G>C	c.G314C	R105T	p.(Arg105Thr)
c.317T>A	c.T317A	L106H	p.(Leu106His)
c.316C>A	c.C316A	L106I	p.(Leu106Ile)
c.317T>C	c.T317C	L106P	p.(Leu106Pro)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.316C>G	c.C316G	L106V	p. (Leu106Val)
c.319C>G	c.C319G	Q107E	p. (Gln107Glu)
c.321G>C	c.G321C	Q107H	p. (Gln107His)
c.319C>A	c.C319A	Q107K	p. (Gln107Lys)
c.323C>A	c.C323A	A108E	p. (Ala108Glu)
c.323C>T	c.C323T	A108V	p. (Ala108Val)
c.326A>C	c.A326C	D109A	p. (Asp109Ala)
c.327C>G	c.C327G	D109E	p. (Asp109Glu)
c.325G>C	c.G325C	D109H	p. (Asp109His)
c.325G>A	c.G325A	D109N	p. (Asp109Asn)
c.325G>T	c.G325T	D109Y	p. (Asp109Tyr)
c.328C>A	c.C328A	P110T	p. (Pro110Thr)
c.337T>G	c.T337G	F113V	p. (Phe113Val)
c.338T>A	c.T338A	F113Y	p. (Phe113Tyr)
c.341C>T	c.C341T	P114L	p. (Pro114Leu)
c.343C>G	c.C343G	H115D	p. (His115Asp)
c.343C>A	c.C343A	H115N	p. (His115Asn)
c.346G>C	c.G346C	G116R	p. (Gly116Arg)
c.351T>G	c.T351G	I117M	p. (Ile117Met)
c.350T>C	c.T350C	I117T	p. (Ile117Thr)
c.362C>T	c.C362T	A121V	p. (Ala121Val)
c.367T>G	c.T367G	Y123D	p. (Tyr123Asp)
c.368A>T	c.A368T	Y123F	p. (Tyr123Phe)
c.367T>A	c.T367A	Y123N	p. (Tyr123Asn)
c.368A>C	c.A368C	Y123S	p. (Tyr123Ser)
c.370G>A	c.G370A	V124I	p. (Val124Ile)
c.373C>G	c.C373G	H125D	p. (His125Asp)
c.373C>A	c.C373A	H125N	p. (His125Asn)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.374A>G	c.A374G	H125R	p. (His125Arg)
c.376A>T	c.A376T	S126C	p. (Ser126Cys)
c.377G>T	c.G377T	S126I	p. (Ser126Ile)
c.379A>G	c.A379G	K127E	p. (Lys127Glu)
c.383G>C	c.G383C	G128A	p. (Gly128Ala)
c.385C>G	c.C385G	L129V	p. (Leu129Val)
c.389A>T	c.A389T	K130M	p. (Lys130Met)
c.390G>C	c.G390C	K130N	p. (Lys130Asn)
c.388A>C	c.A388C	K130Q	p. (Lys130Gln)
c.391C>G	c.C391G	L131V	p. (Leu131Val)
c.397A>C	c.A397C	I133L	p. (Ile133Leu)
c.398T>C	c.T398C	I133T	p. (Ile133Thr)
c.397A>G	c.A397G	I133V	p. (Ile133Val)
c.404C>A	c.C404A	A135E	p. (Ala135Glu)
c.404C>G	c.C404G	A135G	p. (Ala135Gly)
c.403G>T	c.G403T	A135S	p. (Ala135Ser)
c.403G>A	c.G403A	A135T	p. (Ala135Thr)
c.407A>C	c.A407C	D136A	p. (Asp136Ala)
c.406G>A	c.G406A	D136N	p. (Asp136Asn)
c.407A>T	c.A407T	D136V	p. (Asp136Val)
c.410T>C	c.T410C	V137A	p. (Val137Ala)
c.410T>A	c.T410A	V137D	p. (Val137Asp)
c.410T>G	c.T410G	V137G	p. (Val137Gly)
c.409G>A	c.G409A	V137I	p. (Val137Ile)
c.409G>C	c.G409C	V137L	p. (Val137Leu)
c.413G>C	c.G413C	G138A	p. (Gly138Ala)
c.415A>C	c.A415C	N139H	p. (Asn139His)
c.416A>T	c.A416T	N139I	p. (Asn139Ile)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.417T>A	c.T417A	N139K	p. (Asn139Lys)
c.415A>T	c.A415T	N139Y	p. (Asn139Tyr)
c.418A>G	c.A418G	K140E	p. (Lys140Glu)
c.419A>T	c.A419T	K140I	p. (Lys140Ile)
c.420A>T	c.A420T	K140N	p. (Lys140Asn)
c.418A>C	c.A418C	K140Q	p. (Lys140Gln)
c.419A>G	c.A419G	K140R	p. (Lys140Arg)
c.421A>T	c.A421T	T141S	p. (Thr141Ser)
c.428C>A	c.C428A	A143E	p. (Ala143Glu)
c.428C>G	c.C428G	A143G	p. (Ala143Gly)
c.431G>C	c.G431C	G144A	p. (Gly144Ala)
c.430G>T	c.G430T	G144C	p. (Gly144Cys)
c.430G>C	c.G430C	G144R	p. (Gly144Arg)
c.430G>A	c.G430A	G144S	p. (Gly144Ser)
c.434T>G	c.T434G	F145C	p. (Phe145Cys)
c.435C>G	c.C435G	F145L	p. (Phe145Leu)
c.433T>G	c.T433G	F145V	p. (Phe145Val)
c.434T>A	c.T434A	F145Y	p. (Phe145Tyr)
c.436C>G	c.C436G	P146A	p. (Pro146Ala)
c.437C>A	c.C437A	P146H	p. (Pro146His)
c.437C>T	c.C437T	P146L	p. (Pro146Leu)
c.436C>A	c.C436A	P146T	p. (Pro146Thr)
c.440G>C	c.G440C	G147A	p. (Gly147Ala)
c.442A>T	c.A442T	S148C	p. (Ser148Cys)
c.442A>G	c.A442G	S148G	p. (Ser148Gly)
c.443G>C	c.G443C	S148T	p. (Ser148Thr)
c.446T>G	c.T446G	F149C	p. (Phe149Cys)
c.449G>A	c.G449A	G150E	p. (Gly150Glu)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.449G>T	c.G449T	G150V	p. (Gly150Val)
c.452A>G	c.A452G	Y151C	p. (Tyr151Cys)
c.451T>G	c.T451G	Y151D	p. (Tyr151Asp)
c.452A>C	c.A452C	Y151S	p. (Tyr151Ser)
c.455A>T	c.A455T	Y152F	p. (Tyr152Phe)
c.455A>C	c.A455C	Y152S	p. (Tyr152Ser)
c.458A>C	c.A458C	D153A	p. (Asp153Ala)
c.457G>C	c.G457C	D153H	p. (Asp153His)
c.457G>A	c.G457A	D153N	p. (Asp153Asn)
c.458A>T	c.A458T	D153V	p. (Asp153Val)
c.457G>T	c.G457T	D153Y	p. (Asp153Tyr)
c.467C>G	c.C467G	A156G	p. (Ala156Gly)
c.469C>G	c.C469G	Q157E	p. (Gln157Glu)
c.469C>A	c.C469A	Q157K	p. (Gln157Lys)
c.470A>T	c.A470T	Q157L	p. (Gln157Leu)
c.470A>C	c.A470C	Q157P	p. (Gln157Pro)
c.472A>G	c.A472G	T158A	p. (Thr158Ala)
c.473C>T	c.C473T	T158I	p. (Thr158Ile)
c.473C>A	c.C473A	T158N	p. (Thr158Asn)
c.472A>T	c.A472T	T158S	p. (Thr158Ser)
c.475T>A	c.T475A	F159I	p. (Phe159Ile)
c.477T>A	c.T477A	F159L	p. (Phe159Leu)
c.475T>G	c.T475G	F159V	p. (Phe159Val)
c.476T>A	c.T476A	F159Y	p. (Phe159Tyr)
c.479C>G	c.C479G	A160G	p. (Ala160Gly)
c.478G>T	c.G478T	A160S	p. (Ala160Ser)
c.478G>A	c.G478A	A160T	p. (Ala160Thr)
c.479C>T	c.C479T	A160V	p. (Ala160Val)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.481G>C	c.G481C	D161H	p. (Asp161His)
c.481G>A	c.G481A	D161N	p. (Asp161Asn)
c.482A>T	c.A482T	D161V	p. (Asp161Val)
c.481G>T	c.G481T	D161Y	p. (Asp161Tyr)
c.485G>C	c.G485C	W162S	p. (Trp162Ser)
c.491T>C	c.T491C	V164A	p. (Val164Ala)
c.490G>A	c.G490A	V164I	p. (Val164Ile)
c.490G>C	c.G490C	V164L	p. (Val164Leu)
c.494A>C	c.A494C	D165A	p. (Asp165Ala)
c.495T>A	c.T495A	D165E	p. (Asp165Glu)
c.496C>A	c.C496A	L166M	p. (Leu166Met)
c.497T>A	c.T497A	L166Q	p. (Leu166Gln)
c.499C>A	c.C499A	L167I	p. (Leu167Ile)
c.506T>G	c.T506G	F169C	p. (Phe169Cys)
c.507T>A	c.T507A	F169L	p. (Phe169Leu)
c.505T>G	c.T505G	F169V	p. (Phe169Val)
c.506T>A	c.T506A	F169Y	p. (Phe169Tyr)
c.512G>C	c.G512C	G171A	p. (Gly171Ala)
c.512G>T	c.G512T	G171V	p. (Gly171Val)
c.518A>G	c.A518G	Y173C	p. (Tyr173Cys)
c.518A>T	c.A518T	Y173F	p. (Tyr173Phe)
c.517T>C	c.T517C	Y173H	p. (Tyr173His)
c.518A>C	c.A518C	Y173S	p. (Tyr173Ser)
c.524A>G	c.A524G	D175G	p. (Asp175Gly)
c.523G>C	c.G523C	D175H	p. (Asp175His)
c.524A>T	c.A524T	D175V	p. (Asp175Val)
c.523G>T	c.G523T	D175Y	p. (Asp175Tyr)
c.526A>T	c.A526T	S176C	p. (Ser176Cys)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.528T>A o c.528T>G	c.T528A o c.T528G	S176R	p. (Ser176Arg)
c.531G>C	c.G531C	L177F	p. (Leu177Phe)
c.529T>A	c.T529A	L177M	p. (Leu177Met)
c.530T>C	c.T530C	L177S	p. (Leu177Ser)
c.529T>G	c.T529G	L177V	p. (Leu177Val)
c.530T>G	c.T530G	L177W	p. (Leu177Trp)
c.533A>C	c.A533C	E178A	p. (Glu178Ala)
c.533A>G	c.A533G	E178G	p. (Glu178Gly)
c.532G>A	c.G532A	E178K	p. (Glu178Lys)
c.532G>C	c.G532C	E178Q	p. (Glu178Gln)
c.538T>A	c.T538A	L180M	p. (Leu180Met)
c.539T>C	c.T539C	L180S	p. (Leu180Ser)
c.541G>C	c.G541C	A181P	p. (Ala181Pro)
c.541G>A	c.G541A	A181T	p. (Ala181Thr)
c.542C>T	c.C542T	A181V	p. (Ala181Val)
c.545A>C	c.A545C	D182A	p. (Asp182Ala)
c.546T>A	c.T546A	D182E	p. (Asp182Glu)
c.545A>T	c.A545T	D182V	p. (Asp182Val)
c.544G>T	c.G544T	D182Y	p. (Asp182Tyr)
c.551A>T	c.A551T	Y184F	p. (Tyr184Phe)
c.550T>C	c.T550C	Y184H	p. (Tyr184His)
c.551A>C	c.A551C	Y184S	p. (Tyr184Ser)
c.554A>T	c.A554T	K185M	p. (Lys185Met)
c.555G>C	c.G555C	K185N	p. (Lys185Asn)
c.553A>C	c.A553C	K185Q	p. (Lys185Gln)
c.554A>C	c.A554C	K185T	p. (Lys185Thr)
c.556C>G	c.C556G	H186D	p. (His186Asp)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.557A>T	c.A557T	H186L	p. (His186Leu)
c.556C>A	c.C556A	H186N	p. (His186Asn)
c.558C>G	c.C558G	H186Q	p. (His186Gln)
c.556C>T	c.C556T	H186Y	p. (His186Tyr)
c.559A>T	c.A559T	M187L	p. (Met187Leu)
c.562T>G	c.T562G	S188A	p. (Ser188Ala)
c.563C>G	c.C563G	S188C	p. (Ser188Cys)
c.563C>T	c.C563T	S188F	p. (Ser188Phe)
c.562T>C	c.T562C	S188P	p. (Ser188Pro)
c.562T>A	c.T562A	S188T	p. (Ser188Thr)
c.563C>A	c.C563A	S188Y	p. (Ser188Tyr)
c.566T>C	c.T566C	L189S	p. (Leu189Ser)
c.565T>G	c.T565G	L189V	p. (Leu189Val)
c.569C>A	c.C569A	A190D	p. (Ala190Asp)
c.569C>G	c.C569G	A190G	p. (Ala190Gly)
c.568G>T	c.G568T	A190S	p. (Ala190Ser)
c.568G>A	c.G568A	A190T	p. (Ala190Thr)
c.569C>T	c.C569T	A190V	p. (Ala190Val)
c.571C>A	c.C571A	L191M	p. (Leu191Met)
c.571C>G	c.C571G	L191V	p. (Leu191Val)
c.574A>G	c.A574G	N192D	p. (Asn192Asp)
c.574A>C	c.A574C	N192H	p. (Asn192His)
c.576T>A	c.T576A	N192K	p. (Asn192Lys)
c.575A>G	c.A575G	N192S	p. (Asn192Ser)
c.575A>C	c.A575C	N192T	p. (Asn192Thr)
c.577A>G	c.A577G	R193G	p. (Arg193Gly)
c.578G>T	c.G578T	R193M	p. (Arg193Met)
c.578G>C	c.G578C	R193T	p. (Arg193Thr)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.577A>T	c.A577T	R193W	p. (Arg193Trp)
c.581C>A	c.C581A	T194N	p. (Thr194Asn)
c.580A>C	c.A580C	T194P	p. (Thr194Pro)
c.580A>T	c.A580T	T194S	p. (Thr194Ser)
c.583G>T	c.G583T	G195C	p. (Gly195Cys)
c.583G>C	c.G583C	G195R	p. (Gly195Arg)
c.583G>A	c.G583A	G195S	p. (Gly195Ser)
c.587G>T	c.G587T	R196I	p. (Arg196Ile)
c.587G>A	c.G587A	R196K	p. (Arg196Lys)
c.589A>T	c.A589T	S197C	p. (Ser197Cys)
c.589A>G	c.A589G	S197G	p. (Ser197Gly)
c.590G>T	c.G590T	S197I	p. (Ser197Ile)
c.590G>A	c.G590A	S197N	p. (Ser197Asn)
c.590G>C	c.G590C	S197T	p. (Ser197Thr)
c.594T>G	c.T594G	I198M	p. (Ile198Met)
c.593T>G	c.T593G	I198S	p. (Ile198Ser)
c.596T>A	c.T596A	V199E	p. (Val199Glu)
c.595G>C	c.G595C	V199L	p. (Val199Leu)
c.598T>A	c.T598A	Y200N	p. (Tyr200Asn)
c.599A>C	c.A599C	Y200S	p. (Tyr200Ser)
c.601T>G	c.T601G	S201A	p. (Ser201Ala)
c.602C>G	c.C602G	S201C	p. (Ser201Cys)
c.601T>A	c.T601A	S201T	p. (Ser201Thr)
c.608A>C	c.A608C	E203A	p. (Glu203Ala)
c.608A>G	c.A608G	E203G	p. (Glu203Gly)
c.607G>C	c.G607C	E203Q	p. (Glu203Gln)
c.611G>C	c.G611C	W204S	p. (Trp204Ser)
c.616C>T	c.C616T	L206F	p. (Leu206Phe)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.617T>A	c.T617A	L206H	p. (Leu206His)
c.616C>A	c.C616A	L206I	p. (Leu206Ile)
c.617T>G	c.T617G	L206R	p. (Leu206Arg)
c.616C>G	c.C616G	L206V	p. (Leu206Val)
c.620A>T	c.A620T	Y207F	p. (Tyr207Phe)
c.623T>G	c.T623G	M208K	p. (Met208Lys)
c.627G>C	c.G627C	W209C	p. (Trp209Cys)
c.625T>G	c.T625G	W209G	p. (Trp209Gly)
c.629C>A	c.C629A	P210H	p. (Pro210His)
c.628C>A	c.C628A	P210T	p. (Pro210Thr)
c.632T>G	c.T632G	F211C	p. (Phe211Cys)
c.633T>A	c.T633A	F211L	p. (Phe211Leu)
c.632T>C	c.T632C	F211S	p. (Phe211Ser)
c.631T>G	c.T631G	F211V	p. (Phe211Val)
c.632T>A	c.T632A	F211Y	p. (Phe211Tyr)
c.636A>T	c.A636T	Q212H	p. (Gln212His)
c.635A>C	c.A635C	Q212P	p. (Gln212Pro)
c.637A>G	c.A637G	K213E	p. (Lys213Glu)
c.637A>C	c.A637C	K213Q	p. (Lys213Gln)
c.640C>G	c.C640G	P214A	p. (Pro214Ala)
c.641C>A	c.C641A	P214H	p. (Pro214His)
c.641C>G	c.C641G	P214R	p. (Pro214Arg)
c.640C>A	c.C640A	P214T	p. (Pro214Thr)
c.643A>C	c.A643C	N215H	p. (Asn215His)
c.645T>A	c.T645A	N215K	p. (Asn215Lys)
c.644A>C	c.A644C	N215T	p. (Asn215Thr)
c.643A>T	c.A643T	N215Y	p. (Asn215Tyr)
c.647A>T	c.A647T	Y216F	p. (Tyr216Phe)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.646T>C	c.T646C	Y216H	p. (Tyr216His)
c.646T>A	c.T646A	Y216N	p. (Tyr216Asn)
c.649A>G	c.A649G	T217A	p. (Thr217Ala)
c.650C>T	c.C650T	T217I	p. (Thr217Ile)
c.650C>A	c.C650A	T217K	p. (Thr217Lys)
c.649A>C	c.A649C	T217P	p. (Thr217Pro)
c.650C>G	c.C650G	T217R	p. (Thr217Arg)
c.649A>T	c.A649T	T217S	p. (Thr217Ser)
c.653A>C	c.A653C	E218A	p. (Glu218Ala)
c.654A>T	c.A654T	E218D	p. (Glu218Asp)
c.653A>G	c.A653G	E218G	p. (Glu218Gly)
c.652G>A	c.G652A	E218K	p. (Glu218Lys)
c.652G>C	c.G652C	E218Q	p. (Glu218Gln)
c.653A>T	c.A653T	E218V	p. (Glu218Val)
c.655A>T	c.A655T	I219F	p. (Ile219Phe)
c.657C>G	c.C657G	I219M	p. (Ile219Met)
c.656T>G	c.T656G	I219S	p. (Ile219Ser)
c.659G>T	c.G659T	R220L	p. (Arg220Leu)
c.661C>G	c.C661G	Q221E	p. (Gln221Glu)
c.663G>C	c.G663C	Q221H	p. (Gln221His)
c.661C>A	c.C661A	Q221K	p. (Gln221Lys)
c.662A>T	c.A662T	Q221L	p. (Gln221Leu)
c.662A>G	c.A662G	Q221R	p. (Gln221Arg)
c.665A>G	c.A665G	Y222C	p. (Tyr222Cys)
c.664T>G	c.T664G	Y222D	p. (Tyr222Asp)
c.664T>C	c.T664C	Y222H	p. (Tyr222His)
c.664T>A	c.T664A	Y222N	p. (Tyr222Asn)
c.665A>C	c.A665C	Y222S	p. (Tyr222Ser)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.670A>C	c.A670C	N224H	p. (Asn224His)
c.679C>G	c.C679G	R227G	p. (Arg227Gly)
c.682A>C	c.A682C	N228H	p. (Asn228His)
c.683A>T	c.A683T	N228I	p. (Asn228Ile)
c.683A>C	c.A683C	N228T	p. (Asn228Thr)
c.685T>A	c.T685A	F229I	p. (Phe229Ile)
c.686T>C	c.T686C	F229S	p. (Phe229Ser)
c.686T>A	c.T686A	F229Y	p. (Phe229Tyr)
c.689C>A	c.C689A	A230D	p. (Ala230Asp)
c.689C>G	c.C689G	A230G	p. (Ala230Gly)
c.688G>C	c.G688C	A230P	p. (Ala230Pro)
c.689C>T	c.C689T	A230V	p. (Ala230Val)
c.694A>C	c.A694C	I232L	p. (Ile232Leu)
c.696T>G	c.T696G	I232M	p. (Ile232Met)
c.694A>G	c.A694G	I232V	p. (Ile232Val)
c.698A>C	c.A698C	D233A	p. (Asp233Ala)
c.699T>A	c.T699A	D233E	p. (Asp233Glu)
c.698A>G	c.A698G	D233G	p. (Asp233Gly)
c.698A>T	c.A698T	D233V	p. (Asp233Val)
c.703T>G	c.T703G	S235A	p. (Ser235Ala)
c.703T>A	c.T703A	S235T	p. (Ser235Thr)
c.710A>T	c.A710T	K237I	p. (Lys237Ile)
c.712A>T	c.A712T	S238C	p. (Ser238Cys)
c.713G>T	c.G713T	S238I	p. (Ser238Ile)
c.713G>C	c.G713C	S238T	p. (Ser238Thr)
c.715A>T	c.A715T	I239L	p. (Ile239Leu)
c.718A>G	c.A718G	K240E	p. (Lys240Glu)
c.719A>T	c.A719T	K240M	p. (Lys240Met)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.719A>G	c.A719G	K240R	p. (Lys240Arg)
c.721A>T	c.A721T	S241C	p. (Ser241Cys)
c.722G>T	c.G722T	S241I	p. (Ser241Ile)
c.722G>C	c.G722C	S241T	p. (Ser241Thr)
c.724A>C	c.A724C	I242L	p. (Ile242Leu)
c.726C>G	c.C726G	I242M	p. (Ile242Met)
c.725T>G	c.T725G	I242S	p. (Ile242Ser)
c.727T>A	c.T727A	L243M	p. (Leu243Met)
c.728T>C	c.T728C	L243S	p. (Leu243Ser)
c.727T>G	c.T727G	L243V	p. (Leu243Val)
c.731A>C	c.A731C	D244A	p. (Asp244Ala)
c.732C>G	c.C732G	D244E	p. (Asp244Glu)
c.731A>G	c.A731G	D244G	p. (Asp244Gly)
c.731A>T	c.A731T	D244V	p. (Asp244Val)
c.730G>T	c.G730T	D244Y	p. (Asp244Tyr)
c.735G>C	c.G735C	W245C	p. (Trp245Cys)
c.736A>G	c.A736G	T246A	p. (Thr246Ala)
c.737C>T	c.C737T	T246I	p. (Thr246Ile)
c.737C>A	c.C737A	T246K	p. (Thr246Lys)
c.737C>G	c.C737G	T246R	p. (Thr246Arg)
c.739T>G	c.T739G	S247A	p. (Ser247Ala)
c.740C>T	c.C740T	S247F	p. (Ser247Phe)
c.739T>A	c.T739A	S247T	p. (Ser247Thr)
c.740C>A	c.C740A	S247Y	p. (Ser247Tyr)
c.743T>G	c.T743G	F248C	p. (Phe248Cys)
c.744T>A	c.T744A	F248L	p. (Phe248Leu)
c.742T>G	c.T742G	F248V	p. (Phe248Val)
c.743T>A	c.T743A	F248Y	p. (Phe248Tyr)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.745A>G	c.A745G	N249D	p. (Asn249Asp)
c.745A>C	c.A745C	N249H	p. (Asn249His)
c.746A>T	c.A746T	N249I	p. (Asn249Ile)
c.746A>G	c.A746G	N249S	p. (Asn249Ser)
c.746A>C	c.A746C	N249T	p. (Asn249Thr)
c.745A>T	c.A745T	N249Y	p. (Asn249Tyr)
c.748C>G	c.C748G	Q250E	p. (Gln250Glu)
c.749A>T	c.A749T	Q250L	p. (Gln250Leu)
c.752A>G	c.A752G	E251G	p. (Glu251Gly)
c.751G>A	c.G751A	E251K	p. (Glu251Lys)
c.751G>C	c.G751C	E251Q	p. (Glu251Gln)
c.752A>T	c.A752T	E251V	p. (Glu251Val)
c.754A>G	c.A754G	R252G	p. (Arg252Gly)
c.757A>T	c.A757T	I253F	p. (Ile253Phe)
c.758T>A	c.T758A	I253N	p. (Ile253Asn)
c.757A>G	c.A757G	I253V	p. (Ile253Val)
c.761T>C	c.T761C	V254A	p. (Val254Ala)
c.761T>A	c.T761A	V254D	p. (Val254Asp)
c.760G>T	c.G760T	V254F	p. (Val254Phe)
c.761T>G	c.T761G	V254G	p. (Val254Gly)
c.764A>C	c.A764C	D255A	p. (Asp255Ala)
c.765T>A	c.T765A	D255E	p. (Asp255Glu)
c.763G>C	c.G763C	D255H	p. (Asp255His)
c.763G>A	c.G763A	D255N	p. (Asp255Asn)
c.764A>T	c.A764T	D255V	p. (Asp255Val)
c.763G>T	c.G763T	D255Y	p. (Asp255Tyr)
c.767T>A	c.T767A	V256D	p. (Val256Asp)
c.767T>G	c.T767G	V256G	p. (Val256Gly)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.766G>C	c.G766C	V256L	p. (Val256Leu)
c.769G>T	c.G769T	A257S	p. (Ala257Ser)
c.773G>A	c.G773A	G258E	p. (Gly258Glu)
c.775C>G	c.C775G	P259A	p. (Pro259Ala)
c.775C>A	c.C775A	P259T	p. (Pro259Thr)
c.778G>T	c.G778T	G260W	p. (Gly260Trp)
c.782G>C	c.G782C	G261A	p. (Gly261Ala)
c.787A>C	c.A787C	N263H	p. (Asn263His)
c.788A>C	c.A788C	N263T	p. (Asn263Thr)
c.790G>C	c.G790C	D264H	p. (Asp264His)
c.790G>A	c.G790A	D264N	p. (Asp264Asn)
c.793C>G	c.C793G	P265A	p. (Pro265Ala)
c.794C>A	c.C794A	P265Q	p. (Pro265Gln)
c.799A>T	c.A799T	M267L	p. (Met267Leu)
c.799A>G	c.A799G	M267V	p. (Met267Val)
c.804A>T	c.A804T	L268F	p. (Leu268Phe)
c.802T>A	c.T802A	L268I	p. (Leu268Ile)
c.805G>C	c.G805C	V269L	p. (Val269Leu)
c.808A>C	c.A808C	I270L	p. (Ile270Leu)
c.809T>G	c.T809G	I270S	p. (Ile270Ser)
c.808A>G	c.A808G	I270V	p. (Ile270Val)
c.814A>G	c.A814G	N272D	p. (Asn272Asp)
c.818T>A	c.T818A	F273Y	p. (Phe273Tyr)
c.823C>A	c.C823A	L275I	p. (Leu275Ile)
c.830G>T	c.G830T	W277L	p. (Trp277Leu)
c.833A>T	c.A833T	N278I	p. (Asn278Ile)
c.839A>T	c.A839T	Q280L	p. (Gln280Leu)
c.839A>G	c.A839G	Q280R	p. (Gln280Arg)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.842T>C	c.T842C	V281A	p. (Val281Ala)
c.842T>A	c.T842A	V281E	p. (Val281Glu)
c.842T>G	c.T842G	V281G	p. (Val281Gly)
c.841G>C	c.G841C	V281L	p. (Val281Leu)
c.844A>T	c.A844T	T282S	p. (Thr282Ser)
c.847C>G	c.C847G	Q283E	p. (Gln283Glu)
c.849G>C	c.G849C	Q283H	p. (Gln283His)
c.848A>T	c.A848T	Q283L	p. (Gln283Leu)
c.852G>C	c.G852C	M284I	p. (Met284Ile)
c.850A>T	c.A850T	M284L	p. (Met284Leu)
c.854C>G	c.C854G	A285G	p. (Ala285Gly)
c.853G>A	c.G853A	A285T	p. (Ala285Thr)
c.854C>T	c.C854T	A285V	p. (Ala285Val)
c.856C>T	c.C856T	L286F	p. (Leu286Phe)
c.857T>A	c.T857A	L286H	p. (Leu286His)
c.856C>G	c.C856G	L286V	p. (Leu286Val)
c.863C>G	c.C863G	A288G	p. (Ala288Gly)
c.862G>T	c.G862T	A288S	p. (Ala288Ser)
c.863C>T	c.C863T	A288V	p. (Ala288Val)
c.865A>C	c.A865C	I289L	p. (Ile289Leu)
c.866T>C	c.T866C	I289T	p. (Ile289Thr)
c.865A>G	c.A865G	I289V	p. (Ile289Val)
c.872C>G	c.C872G	A291G	p. (Ala291Gly)
c.875C>G	c.C875G	A292G	p. (Ala292Gly)
c.874G>T	c.G874T	A292S	p. (Ala292Ser)
c.882A>T	c.A882T	L294F	p. (Leu294Phe)
c.880T>A	c.T880A	L294I	p. (Leu294Ile)
c.880T>G	c.T880G	L294V	p. (Leu294Val)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.883T>A	c.T883A	F295I	p. (Phe295Ile)
c.884T>C	c.T884C	F295S	p. (Phe295Ser)
c.883T>G	c.T883G	F295V	p. (Phe295Val)
c.884T>A	c.T884A	F295Y	p. (Phe295Tyr)
c.889T>A	c.T889A	S297T	p. (Ser297Thr)
c.892A>G	c.A892G	N298D	p. (Asn298Asp)
c.893A>T	c.A893T	N298I	p. (Asn298Ile)
c.893A>C	c.A893C	N298T	p. (Asn298Thr)
c.895G>C	c.G895C	D299H	p. (Asp299His)
c.895G>A	c.G895A	D299N	p. (Asp299Asn)
c.898C>A	c.C898A	L300I	p. (Leu300Ile)
c.898C>G	c.C898G	L300V	p. (Leu300Val)
c.904C>G	c.C904G	H302D	p. (His302Asp)
c.905A>T	c.A905T	H302L	p. (His302Leu)
c.904C>A	c.C904A	H302N	p. (His302Asn)
c.904C>T	c.C904T	H302Y	p. (His302Tyr)
c.908T>G	c.T908G	I303S	p. (Ile303Ser)
c.911G>T	c.G911T	S304I	p. (Ser304Ile)
c.916C>G	c.C916G	Q306E	p. (Gln306Glu)
c.917A>T	c.A917T	Q306L	p. (Gln306Leu)
c.917A>C	c.A917C	Q306P	p. (Gln306Pro)
c.920C>A	c.C920A	A307D	p. (Ala307Asp)
c.920C>G	c.C920G	A307G	p. (Ala307Gly)
c.919G>C	c.G919C	A307P	p. (Ala307Pro)
c.919G>T	c.G919T	A307S	p. (Ala307Ser)
c.920C>T	c.C920T	A307V	p. (Ala307Val)
c.923A>T	c.A923T	K308I	p. (Lys308Ile)
c.922A>C	c.A922C	K308Q	p. (Lys308Gln)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.923A>G	c.A923G	K308R	p. (Lys308Arg)
c.926C>A	c.C926A	A309D	p. (Ala309Asp)
c.925G>A	c.G925A	A309T	p. (Ala309Thr)
c.928C>A	c.C928A	L310I	p. (Leu310Ile)
c.931C>A	c.C931A	L311I	p. (Leu311Ile)
c.934C>G	c.C934G	Q312E	p. (Gln312Glu)
c.934C>A	c.C934A	Q312K	p. (Gln312Lys)
c.935A>T	c.A935T	Q312L	p. (Gln312Leu)
c.939T>A	c.T939A	D313E	p. (Asp313Glu)
c.938A>T	c.A938T	D313V	p. (Asp313Val)
c.940A>G	c.A940G	K314E	p. (Lys314Glu)
c.941A>T	c.A941T	K314M	p. (Lys314Met)
c.942G>C	c.G942C	K314N	p. (Lys314Asn)
c.941A>C	c.A941C	K314T	p. (Lys314Thr)
c.944A>C	c.A944C	D315A	p. (Asp315Ala)
c.944A>G	c.A944G	D315G	p. (Asp315Gly)
c.943G>C	c.G943C	D315H	p. (Asp315His)
c.943G>A	c.G943A	D315N	p. (Asp315Asn)
c.944A>T	c.A944T	D315V	p. (Asp315Val)
c.943G>T	c.G943T	D315Y	p. (Asp315Tyr)
c.947T>C	c.T947C	V316A	p. (Val316Ala)
c.946G>C	c.G946C	V316L	p. (Val316Leu)
c.949A>C	c.A949C	I317L	p. (Ile317Leu)
c.951T>G	c.T951G	I317M	p. (Ile317Met)
c.949A>G	c.A949G	I317V	p. (Ile317Val)
c.953C>A	c.C953A	A318D	p. (Ala318Asp)
c.952G>C	c.G952C	A318P	p. (Ala318Pro)
c.952G>A	c.G952A	A318T	p. (Ala318Thr)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.953C>T	c.C953T	A318V	p. (Ala318Val)
c.957C>G	c.C957G	I319M	p. (Ile319Met)
c.959A>G	c.A959G	N320S	p. (Asn320Ser)
c.959A>C	c.A959C	N320T	p. (Asn320Thr)
c.961C>A	c.C961A	Q321K	p. (Gln321Lys)
c.965A>C	c.A965C	D322A	p. (Asp322Ala)
c.965A>T	c.A965T	D322V	p. (Asp322Val)
c.970T>G	c.T970G	L324V	p. (Leu324Val)
c.971T>G	c.T971G	L324W	p. (Leu324Trp)
c.974G>C	c.G974C	G325A	p. (Gly325Ala)
c.973G>T	c.G973T	G325C	p. (Gly325Cys)
c.974G>T	c.G974T	G325V	p. (Gly325Val)
c.976A>G	c.A976G	K326E	p. (Lys326Glu)
c.977A>T	c.A977T	K326M	p. (Lys326Met)
c.976A>C	c.A976C	K326Q	p. (Lys326Gln)
c.977A>G	c.A977G	K326R	p. (Lys326Arg)
c.977A>C	c.A977C	K326T	p. (Lys326Thr)
c.981A>T	c.A981T	Q327H	p. (Gln327His)
c.980A>C	c.A980C	Q327P	p. (Gln327Pro)
c.986A>G	c.A986G	Y329C	p. (Tyr329Cys)
c.985T>G	c.T985G	Y329D	p. (Tyr329Asp)
c.986A>T	c.A986T	Y329F	p. (Tyr329Phe)
c.985T>C	c.T985C	Y329H	p. (Tyr329His)
c.985T>A	c.T985A	Y329N	p. (Tyr329Asn)
c.988C>G	c.C988G	Q330E	p. (Gln330Glu)
c.990G>C	c.G990C	Q330H	p. (Gln330His)
c.988C>A	c.C988A	Q330K	p. (Gln330Lys)
c.992T>A	c.T992A	L331H	p. (Leu331His)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.992T>C	c.T992C	L331P	p. (Leu331Pro)
c.992T>G	c.T992G	L331R	p. (Leu331Arg)
c.991C>G	c.C991G	L331V	p. (Leu331Val)
c.994A>G	c.A994G	R332G	p. (Arg332Gly)
c.995G>T	c.G995T	R332I	p. (Arg332Ile)
c.996A>T	c.A996T	R332S	p. (Arg332Ser)
c.995G>C	c.G995C	R332T	p. (Arg332Thr)
c.997C>G	c.C997G	Q333E	p. (Gln333Glu)
c.998A>T	c.A998T	Q333L	p. (Gln333Leu)
c.998A>C	c.A998C	Q333P	p. (Gln333Pro)
c.1000G>C	c.G1000C	G334R	p. (Gly334Arg)
c.1001G>T	c.G1001T	G334V	p. (Gly334Val)
c.1004A>C	c.A1004C	D335A	p. (Asp335Ala)
c.1005C>G	c.C1005G	D335E	p. (Asp335Glu)
c.1004A>G	c.A1004G	D335G	p. (Asp335Gly)
c.1004A>T	c.A1004T	D335V	p. (Asp335Val)
c.1003G>T	c.G1003T	D335Y	p. (Asp335Tyr)
c.1006A>G	c.A1006G	N336D	p. (Asn336Asp)
c.1007A>T	c.A1007T	N336I	p. (Asn336Ile)
c.1007A>G	c.A1007G	N336S	p. (Asn336Ser)
c.1007A>C	c.A1007C	N336T	p. (Asn336Thr)
c.1006A>T	c.A1006T	N336Y	p. (Asn336Tyr)
c.1010T>G	c.T1010G	F337C	p. (Phe337Cys)
c.1011T>A	c.T1011A	F337L	p. (Phe337Leu)
c.1009T>G	c.T1009G	F337V	p. (Phe337Val)
c.1010T>A	c.T1010A	F337Y	p. (Phe337Tyr)
c.1013A>C	c.A1013C	E338A	p. (Glu338Ala)
c.1014A>T	c.A1014T	E338D	p. (Glu338Asp)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.1013A>G	c.A1013G	E338G	p. (Glu338Gly)
c.1015G>A	c.G1015A	V339M	p. (Val339Met)
c.1022A>C	c.A1022C	E341A	p. (Glu341Ala)
c.1021G>C	c.G1021C	E341Q	p. (Glu341Gln)
c.1027C>G	c.C1027G	P343A	p. (Pro343Ala)
c.1027C>T	c.C1027T	P343S	p. (Pro343Ser)
c.1030C>T	c.C1030T	L344F	p. (Leu344Phe)
c.1031T>G	c.T1031G	L344R	p. (Leu344Arg)
c.1030C>G	c.C1030G	L344V	p. (Leu344Val)
c.1037G>C	c.G1037C	G346A	p. (Gly346Ala)
c.1036G>T	c.G1036T	G346C	p. (Gly346Cys)
c.1037G>A	c.G1037A	G346D	p. (Gly346Asp)
c.1037G>T	c.G1037T	G346V	p. (Gly346Val)
c.1039T>A	c.T1039A	L347I	p. (Leu347Ile)
c.1043C>A	c.C1043A	A348D	p. (Ala348Asp)
c.1047G>C	c.G1047C	W349C	p. (Trp349Cys)
c.1046G>T	c.G1046T	W349L	p. (Trp349Leu)
c.1049C>G	c.C1049G	A350G	p. (Ala350Gly)
c.1048G>T	c.G1048T	A350S	p. (Ala350Ser)
c.1048G>A	c.G1048A	A350T	p. (Ala350Thr)
c.1049C>T	c.C1049T	A350V	p. (Ala350Val)
c.1052T>C	c.T1052C	V351A	p. (Val351Ala)
c.1052T>A	c.T1052A	V351E	p. (Val351Glu)
c.1054G>T	c.G1054T	A352S	p. (Ala352Ser)
c.1054G>A	c.G1054A	A352T	p. (Ala352Thr)
c.1058T>A	c.T1058A	M353K	p. (Met353Lys)
c.1057A>T	c.A1057T	M353L	p. (Met353Leu)
c.1058T>C	c.T1058C	M353T	p. (Met353Thr)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.1061T>G	c.T1061G	I354R	p. (Ile354Arg)
c.1063A>G	c.A1063G	N355D	p. (Asn355Asp)
c.1063A>C	c.A1063C	N355H	p. (Asn355His)
c.1064A>G	c.A1064G	N355S	p. (Asn355Ser)
c.1063A>T	c.A1063T	N355Y	p. (Asn355Tyr)
c.1067G>T	c.G1067T	R356L	p. (Arg356Leu)
c.1069C>G	c.C1069G	Q357E	p. (Gln357Glu)
c.1075A>T	c.A1075T	I359F	p. (Ile359Phe)
c.1075A>C	c.A1075C	I359L	p. (Ile359Leu)
c.1076T>A	c.T1076A	I359N	p. (Ile359Asn)
c.1076T>G	c.T1076G	I359S	p. (Ile359Ser)
c.1075A>G	c.A1075G	I359V	p. (Ile359Val)
c.1084C>G	c.C1084G	P362A	p. (Pro362Ala)
c.1085C>A	c.C1085A	P362H	p. (Pro362His)
c.1085C>G	c.C1085G	P362R	p. (Pro362Arg)
c.1084C>T	c.C1084T	P362S	p. (Pro362Ser)
c.1087C>G	c.C1087G	R363G	p. (Arg363Gly)
c.1088G>T	c.G1088T	R363L	p. (Arg363Leu)
c.1087C>A	c.C1087A	R363S	p. (Arg363Ser)
c.1091C>G	c.C1091G	S364C	p. (Ser364Cys)
c.1090T>C	c.T1090C	S364P	p. (Ser364Pro)
c.1093T>G	c.T1093G	Y365D	p. (Tyr365Asp)
c.1094A>T	c.A1094T	Y365F	p. (Tyr365Phe)
c.1093T>A	c.T1093A	Y365N	p. (Tyr365Asn)
c.1094A>C	c.A1094C	Y365S	p. (Tyr365Ser)
c.1097C>T	c.C1097T	T366I	p. (Thr366Ile)
c.1097C>A	c.C1097A	T366N	p. (Thr366Asn)
c.1096A>C	c.A1096C	T366P	p. (Thr366Pro)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.1096A>T	c.A1096T	T366S	p. (Thr366Ser)
c.1099A>T	c.A1099T	I367F	p. (Ile367Phe)
c.1099A>C	c.A1099C	I367L	p. (Ile367Leu)
c.1101C>G	c.C1101G	I367M	p. (Ile367Met)
c.1103C>G	c.C1103G	A368G	p. (Ala368Gly)
c.1102G>C	c.G1102C	A368P	p. (Ala368Pro)
c.1106T>C	c.T1106C	V369A	p. (Val369Ala)
c.1105G>T	c.G1105T	V369F	p. (Val369Phe)
c.1106T>G	c.T1106G	V369G	p. (Val369Gly)
c.1105G>A	c.G1105A	V369I	p. (Val369Ile)
c.1105G>C	c.G1105C	V369L	p. (Val369Leu)
c.1109C>A	c.C1109A	A370D	p. (Ala370Asp)
c.1109C>G	c.C1109G	A370G	p. (Ala370Gly)
c.1108G>C	c.G1108C	A370P	p. (Ala370Pro)
c.1108G>A	c.G1108A	A370T	p. (Ala370Thr)
c.1109C>T	c.C1109T	A370V	p. (Ala370Val)
c.1112C>G	c.C1112G	S371C	p. (Ser371Cys)
c.1111T>A	c.T1111A	S371T	p. (Ser371Thr)
c.1118G>C	c.G1118C	G373A	p. (Gly373Ala)
c.1117G>T	c.G1117T	G373C	p. (Gly373Cys)
c.1120A>G	c.A1120G	K374E	p. (Lys374Glu)
c.1121A>T	c.A1121T	K374I	p. (Lys374Ile)
c.1121A>G	c.A1121G	K374R	p. (Lys374Arg)
c.1121A>C	c.A1121C	K374T	p. (Lys374Thr)
c.1123G>C	c.G1123C	G375R	p. (Gly375Arg)
c.1127T>A	c.T1127A	V376E	p. (Val376Glu)
c.1127T>G	c.T1127G	V376G	p. (Val376Gly)
c.1126G>C	c.G1126C	V376L	p. (Val376Leu)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.1126G>A	c.G1126A	V376M	p. (Val376Met)
c.1130C>G	c.C1130G	A377G	p. (Ala377Gly)
c.1129G>C	c.G1129C	A377P	p. (Ala377Pro)
c.1129G>T	c.G1129T	A377S	p. (Ala377Ser)
c.1129G>A	c.G1129A	A377T	p. (Ala377Thr)
c.1135A>G	c.A1135G	N379D	p. (Asn379Asp)
c.1136A>T	c.A1136T	N379I	p. (Asn379Ile)
c.1137T>A	c.T1137A	N379K	p. (Asn379Lys)
c.1136A>C	c.A1136C	N379T	p. (Asn379Thr)
c.1138C>G	c.C1138G	P380A	p. (Pro380Ala)
c.1139C>A	c.C1139A	P380H	p. (Pro380His)
c.1139C>G	c.C1139G	P380R	p. (Pro380Arg)
c.1138C>A	c.C1138A	P380T	p. (Pro380Thr)
c.1142C>A	c.C1142A	A381D	p. (Ala381Asp)
c.1148T>G	c.T1148G	F383C	p. (Phe383Cys)
c.1147T>A	c.T1147A	F383I	p. (Phe383Ile)
c.1148T>A	c.T1148A	F383Y	p. (Phe383Tyr)
c.1150A>T	c.A1150T	I384F	p. (Ile384Phe)
c.1152C>G	c.C1152G	I384M	p. (Ile384Met)
c.1151T>C	c.T1151C	I384T	p. (Ile384Thr)
c.1154C>T	c.C1154T	T385I	p. (Thr385Ile)
c.1158G>C	c.G1158C	Q386H	p. (Gln386His)
c.1156C>A	c.C1156A	Q386K	p. (Gln386Lys)
c.1157A>T	c.A1157T	Q386L	p. (Gln386Leu)
c.1159C>T	c.C1159T	L387F	p. (Leu387Phe)
c.1160T>A	c.T1160A	L387H	p. (Leu387His)
c.1159C>A	c.C1159A	L387I	p. (Leu387Ile)
c.1160T>G	c.T1160G	L387R	p. (Leu387Arg)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.1162C>T	c.C1162T	L388F	p. (Leu388Phe)
c.1163T>A	c.T1163A	L388H	p. (Leu388His)
c.1162C>A	c.C1162A	L388I	p. (Leu388Ile)
c.1163T>G	c.T1163G	L388R	p. (Leu388Arg)
c.1162C>G	c.C1162G	L388V	p. (Leu388Val)
c.1172A>T	c.A1172T	K391I	p. (Lys391Ile)
c.1173A>T	c.A1173T	K391N	p. (Lys391Asn)
c.1171A>C	c.A1171C	K391Q	p. (Lys391Gln)
c.1172A>G	c.A1172G	K391R	p. (Lys391Arg)
c.1174A>G	c.A1174G	R392G	p. (Arg392Gly)
c.1175G>A	c.G1175A	R392K	p. (Arg392Lys)
c.1175G>T	c.G1175T	R392M	p. (Arg392Met)
c.1174A>T	c.A1174T	R392W	p. (Arg392Trp)
c.1177A>G	c.A1177G	K393E	p. (Lys393Glu)
c.1179G>C	c.G1179C	K393N	p. (Lys393Asn)
c.1177A>C	c.A1177C	K393Q	p. (Lys393Gln)
c.1178A>C	c.A1178C	K393T	p. (Lys393Thr)
c.1180C>A	c.C1180A	L394I	p. (Leu394Ile)
c.1181T>A	c.T1181A	L394Q	p. (Leu394Gln)
c.1181T>G	c.T1181G	L394R	p. (Leu394Arg)
c.1183G>C	c.G1183C	G395R	p. (Gly395Arg)
c.1187T>G	c.T1187G	F396C	p. (Phe396Cys)
c.1186T>A	c.T1186A	F396I	p. (Phe396Ile)
c.1188C>G	c.C1188G	F396L	p. (Phe396Leu)
c.1186T>G	c.T1186G	F396V	p. (Phe396Val)
c.1190A>G	c.A1190G	Y397C	p. (Tyr397Cys)
c.1190A>T	c.A1190T	Y397F	p. (Tyr397Phe)
c.1189T>C	c.T1189C	Y397H	p. (Tyr397His)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.1189T>A	c.T1189A	Y397N	p. (Tyr397Asn)
c.1190A>C	c.A1190C	Y397S	p. (Tyr397Ser)
c.1193A>G	c.A1193G	E398G	p. (Glu398Gly)
c.1192G>C	c.G1192C	E398Q	p. (Glu398Gln)
c.1195T>G	c.T1195G	W399G	p. (Trp399Gly)
c.1195T>A	c.T1195A	W399R	p. (Trp399Arg)
c.1198A>G	c.A1198G	T400A	p. (Thr400Ala)
c.1199C>T	c.C1199T	T400I	p. (Thr400Ile)
c.1199C>A	c.C1199A	T400N	p. (Thr400Asn)
c.1198A>C	c.A1198C	T400P	p. (Thr400Pro)
c.1198A>T	c.A1198T	T400S	p. (Thr400Ser)
c.1201T>G	c.T1201G	S401A	p. (Ser401Ala)
c.1202C>T	c.C1202T	S401L	p. (Ser401Leu)
c.1201T>A	c.T1201A	S401T	p. (Ser401Thr)
c.1204A>G	c.A1204G	R402G	p. (Arg402Gly)
c.1205G>T	c.G1205T	R402M	p. (Arg402Met)
c.1206G>C	c.G1206C	R402S	p. (Arg402Ser)
c.1205G>C	c.G1205C	R402T	p. (Arg402Thr)
c.1204A>T	c.A1204T	R402W	p. (Arg402Trp)
c.1209A>T	c.A1209T	L403F	p. (Leu403Phe)
c.1207T>G	c.T1207G	L403V	p. (Leu403Val)
c.1210A>G	c.A1210G	R404G	p. (Arg404Gly)
c.1211G>T	c.G1211T	R404I	p. (Arg404Ile)
c.1211G>A	c.G1211A	R404K	p. (Arg404Lys)
c.1212A>T	c.A1212T	R404S	p. (Arg404Ser)
c.1211G>C	c.G1211C	R404T	p. (Arg404Thr)
c.1213A>G	c.A1213G	S405G	p. (Ser405Gly)
c.1216C>G	c.C1216G	H406D	p. (His406Asp)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.1217A>T	c.A1217T	H406L	p. (His406Leu)
c.1218C>G	c.C1218G	H406Q	p. (His406Gln)
c.1219A>T	c.A1219T	I407L	p. (Ile407Leu)
c.1221A>G	c.A1221G	I407M	p. (Ile407Met)
c.1220T>C	c.T1220C	I407T	p. (Ile407Thr)
c.1222A>G	c.A1222G	N408D	p. (Asn408Asp)
c.1222A>C	c.A1222C	N408H	p. (Asn408His)
c.1223A>C	c.A1223C	N408T	p. (Asn408Thr)
c.1226C>T	c.C1226T	P409L	p. (Pro409Leu)
c.1228A>T	c.A1228T	T410S	p. (Thr410Ser)
c.1232G>C	c.G1232C	G411A	p. (Gly411Ala)
c.1231G>T	c.G1231T	G411C	p. (Gly411Cys)
c.1232G>T	c.G1232T	G411V	p. (Gly411Val)
c.1234A>G	c.A1234G	T412A	p. (Thr412Ala)
c.1235C>T	c.C1235T	T412I	p. (Thr412Ile)
c.1234A>T	c.A1234T	T412S	p. (Thr412Ser)
c.1237G>T	c.G1237T	V413F	p. (Val413Phe)
c.1238T>G	c.T1238G	V413G	p. (Val413Gly)
c.1237G>A	c.G1237A	V413I	p. (Val413Ile)
c.1242G>C	c.G1242C	L414F	p. (Leu414Phe)
c.1240T>G	c.T1240G	L414V	p. (Leu414Val)
c.1244T>A	c.T1244A	L415H	p. (Leu415His)
c.1243C>A	c.C1243A	L415I	p. (Leu415Ile)
c.1246C>G	c.C1246G	Q416E	p. (Gln416Glu)
c.1248G>C	c.G1248C	Q416H	p. (Gln416His)
c.1247A>T	c.A1247T	Q416L	p. (Gln416Leu)
c.1249C>A	c.C1249A	L417I	p. (Leu417Ile)
c.1253A>C	c.A1253C	E418A	p. (Glu418Ala)

Tabla 2

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)	Cambio de proteína (3 Letras)
c.1254A>T	c.A1254T	E418D	p. (Glu418Asp)
c.1252G>A	c.G1252A	E418K	p. (Glu418Lys)
c.1252G>C	c.G1252C	E418Q	p. (Glu418Gln)
c.1256A>T	c.A1256T	N419I	p. (Asn419Ile)
c.1256A>G	c.A1256G	N419S	p. (Asn419Ser)
c.1256A>C	c.A1256C	N419T	p. (Asn419Thr)
c.1255A>T	c.A1255T	N419Y	p. (Asn419Tyr)
c.1259C>A	c.C1259A	T420K	p. (Thr420Lys)
c.1258A>C	c.A1258C	T420P	p. (Thr420Pro)
c.1259C>G	c.C1259G	T420R	p. (Thr420Arg)
c.1258A>T	c.A1258T	T420S	p. (Thr420Ser)
c.1263G>C	c.G1263C	M421I	p. (Met421Ile)
c.1262T>A	c.T1262A	M421K	p. (Met421Lys)
c.1261A>T	c.A1261T	M421L	p. (Met421Leu)
c.1262T>G	c.T1262G	M421R	p. (Met421Arg)
c.1262T>C	c.T1262C	M421T	p. (Met421Thr)
c.1265A>C	c.A1265C	Q422P	p. (Gln422Pro)
c.1269G>C	c.G1269C	M423I	p. (Met423Ile)
c.1268T>A	c.T1268A	M423K	p. (Met423Lys)
c.1267A>T	c.A1267T	M423L	p. (Met423Leu)
c.1268T>C	c.T1268C	M423T	p. (Met423Thr)
c.1271C>T	c.C1271T	S424L	p. (Ser424Leu)
c.1275A>T	c.A1275T	L425F	p. (Leu425Phe)
c.1279G>A	c.G1279A	D427N	p. (Asp427Asn)
c.1286T>G	c.T1286G	L429R	p. (Leu429Arg)

[0094]

Por lo tanto, en varias realizaciones, se usa migalastat para tratar la enfermedad de Fabry y/o para mejorar la actividad de α -Gal A en un paciente que tiene una mutación en GLA seleccionada del grupo que consiste de los cambios de nucleótidos

presentados en la Tabla 2. En varias realizaciones, estas mutaciones en GLA son relativas a la secuencia de ácidos nucleicos mostrada en la SEQ ID NO: 3.

[0095] Las mutaciones sensibles proféticas adicionales identificadas incluyen V22G, A29D, D33H, N34H, G35A, R38S, N53K, N53Y, Q57R, F69L, G80V, Y88C, Y88S, M96V, Q107R, R112L, V124G, H125Y, I133M, I133F, A143V, Y152D, Y152N, D155E, A156S, Q157H, F159C, A160D, D165N, F169I, G171S, L180V, D182G, L189F, T194A, R196T, W204L, W204G, W209R, N215I, Y216S, I219L, N224T, N228D, S238G, I239M, K240N, Q250K, A257V, A257T, P259Q, P259S, G271A, L275V, S276T, N278Y, M290V, M290T, A291S, I303T, I303V, K308E, L310V, N320H, D322H, P323T, Q330P, F337S, E338V, V339A, P343T, E358Q, G360A, G360R, G375A, P380L, K391E, R392T, L394P, N408Y, G411S, T412P y N419D. Estas mutaciones también se presentan en la Tabla 3 con sus correspondientes cambios de nucleótidos.

[0096] En consecuencia, en una o más realizaciones, se utiliza migalastat para tratar la enfermedad de Fabry y/o potenciar la actividad de α -Gal A en un paciente que tiene una mutación de α -Gal seleccionada del grupo que consiste en las mutaciones presentadas en la Tabla 3. En varias realizaciones, estas mutaciones de α -Gal A son relativas a la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 2.

[0097] En la Tabla 3 siguiente se muestran los cambios de nucleótidos ilustrativos asociados con estas novedosas mutaciones:

Tabla 3

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.65T>G	V22G
c.86C>A	A29D
c.97G>C	D33H
c.100A>C	N34H
c.104G>C	G35A

Tabla 3

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.114G>C	R38S
c.159C>G o c.159C>A	N53K
c.157A>T	N53Y
c.170A>G	Q57R
c.207C>A o c.207C>G	F69L
c.239G>T	G80V
c.263A>G	Y88C
c.263A>C	Y88S
c.286A>G	M96V
c.320A>G	Q107R
c.335G>T	R112L
c.371T>G	V124G
c.373C>T	H125Y
c.399T>G	I133M
c.397A>T	I133F
c.428C>T	A143V
c.454T>G	Y152D
c.454T>A	Y152N
c.465T>A o c.465T>G	D155E
c.466G>T	A156S
c.471G>C o c.471G>T	Q157H
c.476T>G	F159C
c.479C>A	A160D
c.493G>A	D165N
c.505T>A	F169I
c.511G>A	G171S
c.538T>G	L180V
c.545A>G	D182G
c.567G>C o c.567G>T	L189F

Tabla 3

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.580A>G	T194A
c.587G>C	R196T
c.611G>T	W204L
c.610T>G	W204G
c.625T>A	W209R
c.644A>T	N215I
c.647A>C	Y216S
c.655A>C	I219L
c.671A>C	N224T
c.682A>G	N228D
c.712A>G	S238G
c.717A>G	I239M
c.720G>C o c.720G>T	K240N
c.748C>A	Q250K
c.770C>T	A257V
c.769G>A	A257T
c.776C>A	P259Q
c.775C>T	P259S
c.812G>C	G271A
c.823C>G	L275V
c.827G>C	S276T
c.832A>T	N278Y
c.868A>G	M290V
c.869T>C	M290T
c.871G>T	A291S
c.908T>C	I303T
c.907A>G	I303V
c.922A>G	K308E
c.928C>G	L310V

Tabla 3

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.958A>C	N320H
c.964G>C	D322H
c.967C>A	P323T
c.989A>C	Q330P
c.1010T>C	F337S
c.1013A>T	E338V
c.1016T>C	V339A
c.1027C>A	P343T
c.1072G>C	E358Q
c.1079G>C	G360A
c.1078G>C	G360R
c.1124G>C	G375A
c.1139C>T	P380L
c.1171A>G	K391E
c.1175G>C	R392T
c.1181T>C	L394P
c.1222A>T	N408Y
c.1231G>A	G411S
c.1234A>C	T412P
c.1255A>G	N419D

[0098] En consecuencia, en varias realizaciones, se utiliza migalastat para tratar la enfermedad de Fabry y/o potenciar la actividad de α -Gal A en un paciente que tiene una mutación de GLA seleccionada del grupo que consiste en los cambios de nucleótidos presentados en la Tabla 3. En varias realizaciones, estas mutaciones de GLA son relativas a la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 3.

[0099] Aunque las mutaciones sensibles presentadas en la Tabla 2 y Tabla 3 fueron inicialmente mutaciones sensibles proféticas evaluadas por el ensayo HEK, pacientes identificados más

tarde han presentado desde entonces varias de estas mutaciones. En consecuencia, las mutaciones enumeradas en la Tabla 4 son en la actualidad mutaciones sensibles asociadas con el paciente, y de esta manera se confirma que las mutaciones proféticas descritas en el presente documento se pueden presentar más tarde en pacientes y que dichos pacientes pueden ser tratados con migalastat.

Tabla 4

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.23T>A	L8Q
c.65T>G	V22G
c.86C>A	A29D
c.97G>C	D33H
c.100A>C	N34H
c.104G>C	G35A
c.114G>C	R38S
c.159C>G o c.159C>A	N53K
c.157A>T	N53Y
c.170A>G	Q57R
c.207C>A o c.207C>G	F69L
c.239G>T	G80V
c.263A>G	Y88C
c.263A>C	Y88S
c.286A>G	M96V
c.320A>G	Q107R
c.335G>T	R112L
c.371T>G	V124G
c.373C>T	H125Y
c.399T>G	I133M
c.397A>T	I133F
c.428C>T	A143V
c.454T>G	Y152D

Tabla 4

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.454T>A	Y152N
c.455A>C	Y152S
c.465T>A o c.465T>G	D155E
c.466G>T	A156S
c.471G>C o c.471G>T	Q157H
c.476T>G	F159C
c.479C>A	A160D
c.493G>A	D165N
c.505T>A	F169I
c.511G>A	G171S
c.538T>G	L180V
c.545A>G	D182G
c.551A>C	Y184S
c.567G>C o c.567G>T	L189F
c.580A>G	T194A
c.587G>C	R196T
c.598T>A	Y200N
c.611G>T	W204L
c.610T>G	W204G
c.625T>A	W209R
c.644A>T	N215I
c.647A>C	Y216S
c.655A>C	I219L
c.664T>G	Y222D
c.671A>C	N224T
c.682A>G	N228D
c.712A>G	S238G
c.717A>G	I239M
c.720G>C o c.720G>T	K240N

Tabla 4

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.748C>A	Q250K
c.770C>T	A257V
c.769G>A	A257T
c.776C>A	P259Q
c.775C>T	P259S
c.812G>C	G271A
c.823C>G	L275V
c.827G>C	S276T
c.832A>T	N278Y
c.868A>G	M290V
c.869T>C	M290T
c.871G>T	A291S
c.908T>C	I303T
c.907A>G	I303V
c.922A>G	K308E
c.928C>G	L310V
c.958A>C	N320H
c.964G>C	D322H
c.967C>A	P323T
c.973G>T	G325C
c.989A>C	Q330P
c.1010T>C	F337S
c.1013A>T	E338V
c.1016T>C	V339A
c.1027C>A	P343T
c.1072G>C	E358Q
c.1079G>C	G360A
c.1078G>C	G360R
c.1093T>A	Y365N

Tabla 4

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.1124G>C	G375A
c.1139C>T	P380L
c.1162C>T	L388F
c.1171A>G	K391E
c.1175G>C	R392T
c.1181T>C	L394P
c.1181T>G	L394R
c.1222A>T	N408Y
c.1231G>A	G411S
c.1234A>C	T412P
c.1255A>G	N419D

[00100] Además de las mutaciones sensibles proféticas identificadas anteriormente en las Tablas 2 y 3, se han identificado varias mutaciones nuevas y se ha determinado que son mutaciones que no son sensibles a la terapia con migalastat.

[00101] Como se ha descrito anteriormente, aquellas mutaciones que no se observó que fueran sensibles en el ensayo con HEK se marcaron como mutaciones no sensibles proféticas. Cuando múltiples cambios de nucleótidos diferentes dentro de un único codón dan lugar al mismo residuo de aminoácido en esa posición, se enumeró el cambio de la secuencia de la proteína como una entrada única con cambios de nucleótidos alternativos.

[00102] Las mutaciones no sensibles proféticas incluyen Q2E, Q2K, Q2L, Q2P, Q2R, Q2H, L3M, L3Q, L3R, R4G, R4W, R4K, R4T, R4M, R4S, N5I, N5Y, N5H, N5T, N5S, P6A, E7Q, E7A, E7G, L8R, L8V, H9D, H9P, H9N, G11A, C12F, C12W, A13S, A13V, L14R, L14I, A15V, A15S, L16R, L16I, L16F, R17L, F18V, F18Y, L19M, L19V, L19R, A20S, A20T, L21I, L21V, V22D, S23A, S23C, S23Y, S23F, W24L, D25G, D25Y, D25A, D25E, D25V, D25N, I26F, I26L, I26M, I26S, I26T, I26V, P27H, P27R, G28A, G28V, A29S, A29T, R30I, R30K, R30S, R30T, A31T, A31E, A31G,

A31P, A31S, D33N, N34I, N34Y, R38K, R38T, T39P, P40T, T41P, G43C, W44G, W44L, W44R, W44S, L45Q, W47S, E48G, E48V, R49H, F50I, F50L, F50S, F50V, M51L, C52F, L54I, D55N, C56R, Q57E, Q57H, Q57K, Q57P, E58A, E58G, E58Q, E58D, E58V, D61A, D61G, D61H, D61N, D61Y, S62T, C63F, C63G, C63W, I64F, I64M, I64N, I64S, I64T, E66A, K67R, L68V, L68H, L68P, L68R, F69V, F69C, F69S, M70V, M70T, E71K, M72K, A73P, A73G, E74Q, E74A, L75V, L75H, L75I, L75R, M76K, M76L, M76I, V77F, V77A, V77G, V77D, S78T, S78A, G80R, W81G, K82Q, D83Y, D83H, G85V, Y86N, Y86S, E87K, E87A, E87V, E87Q, Y88F, L89I, C90F, C90G, C90S, I91V, I91N, D92A, D92E, D93A, D93H, C94R, C94W, W95R, M96K, M96R, A97G, P98A, P98S, P98T, Q99H, Q99K, R100G, R100I, R100S, D101N, D101Y, E103A, E103D, E103G, E103K, E103V, G104C, G104R, R105S, Q107P, A108G, A108P, A108S, D109V, P110H, P110S, Q111E, Q111H, Q111R, Q111K, Q111L, Q111P, R112P, F113C, P114A, P114H, P114S, P114T, P114R, H115L, H115P, H115Q, H115R, H115Y, G116W, G116A, G116E, I117F, I117L, I117N, I117V, R118G, R118P, R118S, R118L, R118H, Q119E, Q119H, Q119K, Q119L, Q119P, L120I, L120Q, L120R, A121S, A121D, A121G, N122D, N122H, N122I, N122K, N122S, N122T, N122Y, Y123H, V124L, V124A, V124F, H125Q, S126T, S126R, S126N, K127Q, K127T, K127R, K127I, K127N, G128R, G128V, L129M, L129Q, L129R, K130E, K130T, L131Q, L131I, L131R, G132W, G132V, I133S, Y134N, Y134C, Y134F, A135P, D136G, V137F, G138V, N139D, T141P, T141A, C142S, C142G, C142F, A143S, F145I, G147W, G147V, S148I, F149I, F149V, F149Y, F149L, F149S, G150A, G150R, Y151H, Y151N, Y151F, D153E, D153G, I154F, I154L, I154M, I154N, I154S, I154T, I154V, D155A, D155G, D155N, D155V, D155Y, A156P, Q157R, T158P, F159S, A160P, D161A, D161E, D161G, G163A, G163E, G163R, V164E, L166P, L166R, L167R, K168Q, K168E, K168I, K168T, D170A, D170E, D170Y, Y173D, Y173N, C174F, C174S, C174W, C174Y, D175A, S176G, S176I, S176N, S176T, E178D, E178V, N179D, N179H, N179I, N179K, N179S, N179T, N179Y, A181S, A181E, A181G, D182N, D182H, Y184D, K185R, H186R, M187K, L189M, L189W, A190P, L191R, N192Y, N192I, R193K, R193S, G195A, G195D, S197R, I198F, I198L, I198N, I198V, Y200D, Y200F, Y200H, C202F, C202G, C202S, P205A, P205H, Y207D, Y207N, M208I, M208L, M208T, M208V, W209L, W209S, P210A, P210R, F211I, Q212E, Q212K, Q212L, Q212R, K213T, I219V, R220G, Y222F, C223S, C223F, C223W, N224K, N224Y,

N224I, H225N, H225Y, H225P, H225L, H225Q, W226G, W226S, W226L, R227L, N228Y, N228K, F229V, F229C, A230S, D231H, D231Y, D231A, D231E, I232N, I232F, D233N, D233H, D233Y, D234N, D234H, D234A, D234G, S235P, W236G, W236S, K237E, K237N, K237Q, K237R, K237T, I239K, I239R, I239V, K240Q, K240T, S241G, S241N, S241R, W245R, W245S, T246P, T246S, F248I, F248S, E251A, E251D, R252I, R252K, R252S, I253M, I253L, V254I, V254L, D255G, V256F, V256I, V256A, G258A, G260R, G260V, W262R, W262G, W262S, N263D, N263I, N263K, N263Y, D264E, D264G, P265T, D266G, M267K, L268V, V269G, I270F, I270N, G271R, N272H, N272Y, N272T, N272I, F273I, F273V, F273S, F273C, G274R, G274C, G274D, G274A, L275P, L275R, S276C, S276I, S276R, W277R, W277S, N278H, N278D, N278T, N278S, N278K, Q279L, Q279P, Q280E, Q280P, V281I, T282P, Q283K, M284R, M284K, A285S, L286I, L286R, L286P, W287S, A288T, I289N, I289M, M290R, M290K, A291D, A291V, A292D, P293R, F295L, M296R, M296K, S297P, S297Y, S297A, N298Y, D299A, D299V, D299Y, L300R, H302P, H302Q, H302R, I303L, I303M, S304G, S304C, S304R, P305A, P305H, P305L, P305R, P305S, P305T, Q306H, Q306K, Q306R, K308T, A309G, A309S, L310H, L310P, L311H, D313H, D313N, D313A, K314Q, K314R, D315E, A318G, A318S, I319S, I319L, I319V, I319N, N320D, Q321P, D322Y, D322G, P323A, P323H, P323L, P323S, L324M, L324F, L324S, Q327R, Y329S, Q330L, L331I, L331F, R332K, Q333H, Q333K, G334A, D335H, D335N, N336H, N336K, F337I, E338Q, V339L, W340G, W340L, W340S, W340C, E341V, E341G, P343R, P343H, L344I, L344H, S345L, S345T, S345A, G346S, G346R, L347V, L347S, L347F, A348T, A348S, A348G, A348V, W349G, A350D, V351I, V351L, V351G, M353I, M353V, M353R, I354M, I354L, I354V, I354T, N355I, N355T, Q357L, Q357P, Q357H, Q357R, Q357K, E358V, I359M, G360V, G361V, S364T, S364A, S364Y, S364F, Y365C, Y365H, T366A, I367V, I367N, I367T, I367S, A368S, A368E, A368V, V369D, A370S, S371A, S371F, S371P, S371Y, L372M, L372V, G373V, K374N, K374Q, G375V, V376A, A377V, C378F, C378G, C378W, N379H, N379S, N379Y, P380S, A381P, A381S, A381T, A381G, A381V, C382F, C382G, C382S, F383L, F383S, F383V, I384L, I384S, I384V, T385K, T385R, T385S, Q386E, Q386R, L387P, L387V, P389H, P389S, P389T, V390A, V390E, V390G, V390L, R392S, K393M, K393R, L394V, G395V, G395W, F396S, Y397D, E398D, E398V, W399C, W399L, S401P, R402K, L403I, S405C, S405I, S405N, S405T, H406N, H406P, H406Y, N408I, N408K, N408S, P409H, P409R, T410R, G411R,

V413A, V413D, V413L, L414M, L414W, L415R, L415V, Q416K, Q416R, L417Q, L417V, E418V, N419H, N419K, T420A, T420I, Q422E, Q422H, Q422K, Q422L, Q422R, M423R, M423V, S424A, S424P, S424T, L425I, L425S, L425V, K426E, K426Q, K426T, K426I, K426N, K426R, D427A, D427H, D427Y, D427E, D427G, D427V, L428F, L428S, L428I, L428V, L429I, L429V, L429F, L429H y L429P. Estas mutaciones también se presentan en la Tabla 5 con sus correspondientes cambios de nucleótidos.

[00103] En la Tabla 5 siguiente se muestran los cambios de nucleótidos ilustrativos asociados con estas novedosas mutaciones:

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.4C>G	Q2E
c.4C>A	Q2K
c.5A>T	Q2L
c.5A>C	Q2P
c.5A>G	Q2R
c.6G>C	Q2H
c.7C>A	L3M
c.8T>A	L3Q
c.8T>G	L3R
c.10A>G	R4G
c.10A>T	R4W
c.11G>A	R4K
c.11G>C	R4T
c.11G>T	R4M
c.12G>C	R4S
c.14A>T	N5I
c.13A>T	N5Y
c.13A>C	N5H
c.14A>C	N5T
c.14A>G	N5S

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.16C>G	P6A
c.19G>C	E7Q
c.20A>C	E7A
c.20A>G	E7G
c.23T>G	L8R
c.22C>G	L8V
c.25C>G	H9D
c.26A>C	H9P
c.25C>A	H9N
c.32G>C	G11A
c.35G>T	C12F
c.36C>G	C12W
c.37G>T	A13S
c.38C>T	A13V
c.41T>G	L14R
c.40C>A	L14I
c.44C>T	A15V
c.43G>T	A15S
c.47T>G	L16R
c.46C>A	L16I
c.46C>T	L16F
c.50G>T	R17L
c.52T>G	F18V
c.53T>A	F18Y
c.55C>A	L19M
c.55C>G	L19V
c.56T>G	L19R
c.58G>T	A20S
c.58G>A	A20T

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.61C>A	L21I
c.61C>G	L21V
c.65T>A	V22D
c.67T>G	S23A
c.68C>G	S23C
c.68C>A	S23Y
c.68C>T	S23F
c.71G>T	W24L
c.74A>G	D25G
c.73G>T	D25Y
c.74A>C	D25A
c.75C>G	D25E
c.74A>T	D25V
c.73G>A	D25N
c.76A>T	I26F
c.76A>C	I26L
c.78C>G	I26M
c.77T>G	I26S
c.77T>C	I26T
c.76A>G	I26V
c.80C>A	P27H
c.80C>G	P27R
c.83G>C	G28A
c.83G>T	G28V
c.85G>T	A29S
c.85G>A	A29T
c.89G>T	R30I
c.89G>A	R30K
c.90A>T	R30S

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.89G>C	R30T
c.91G>A	A31T
c.92C>A	A31E
c.92C>G	A31G
c.91G>C	A31P
c.91G>T	A31S
c.97G>A	D33N
c.101A>T	N34I
c.100A>T	N34Y
c.113G>A	R38K
c.113G>C	R38T
c.115A>C	T39P
c.118C>A	P40T
c.121A>C	T41P
c.127G>T	G43C
c.130T>G	W44G
c.131G>T	W44L
c.130T>A	W44R
c.131G>C	W44S
c.134T>A	L45Q
c.140G>C	W47S
c.143A>G	E48G
c.143A>T	E48V
c.146G>A	R49H
c.148T>A	F50I
c.148T>C o c.150C>G o c.150C>A	F50L
c.149T>C	F50S
c.148T>G	F50V
c.151A>T	M51L

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.155G>T	C52F
c.160C>A	L54I
c.163G>A	D55N
c.166T>C	C56R
c.169C>G	Q57E
c.171G>C	Q57H
c.169C>A	Q57K
c.170A>C	Q57P
c.173A>C	E58A
c.173A>G	E58G
c.172G>C	E58Q
c.174A>T	E58D
c.173A>T	E58V
c.182A>C	D61A
c.182A>G	D61G
c.181G>C	D61H
c.181G>A	D61N
c.181G>T	D61Y
c.184T>A	S62T
c.188G>T	C63F
c.187T>G	C63G
c.189C>G	C63W
c.190A>T	I64F
c.192C>G	I64M
c.191T>A	I64N
c.191T>G	I64S
c.191T>C	I64T
c.197A>C	E66A
c.200A>G	K67R

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.202C>G	L68V
c.203T>A	L68H
c.203T>C	L68P
c.203T>G	L68R
c.205T>G	F69V
c.206T>G	F69C
c.206T>C	F69S
c.208A>G	M70V
c.209T>C	M70T
c.211G>A	E71K
c.215T>A	M72K
c.217G>C	A73P
c.218C>G	A73G
c.220G>C	E74Q
c.221A>C	E74A
c.223C>G	L75V
c.224T>A	L75H
c.223C>A	L75I
c.224T>G	L75R
c.227T>A	M76K
c.226A>T	M76L
c.228G>C o c.228G>A o c.228G>T	M76I
c.229G>T	V77F
c.230T>C	V77A
c.230T>G	V77G
c.230T>A	V77D
c.232T>A	S78T
c.232T>G	S78A
c.238G>C	G80R

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.241T>G	W81G
c.244A>C	K82Q
c.247G>T	D83Y
c.247G>C	D83H
c.254G>T	G85V
c.256T>A	Y86N
c.257A>C	Y86S
c.259G>A	E87K
c.260A>C	E87A
c.260A>T	E87V
c.259G>C	E87Q
c.263A>T	Y88F
c.265C>A	L89I
c.269G>T	C90F
c.268T>G	C90G
c.268T>A	C90S
c.271A>G	I91V
c.272T>A	I91N
c.275A>C	D92A
c.276T>A	D92E
c.278A>C	D93A
c.277G>C	D93H
c.280T>C	C94R
c.282T>G	C94W
c.283T>A	W95R
c.287T>A	M96K
c.287T>G	M96R
c.290C>G	A97G
c.292C>G	P98A

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.292C>T	P98S
c.292C>A	P98T
c.297A>T	Q99H
c.295C>A	Q99K
c.298A>G	R100G
c.299G>T	R100I
c.300A>T	R100S
c.301G>A	D101N
c.301G>T	D101Y
c.308A>C	E103A
c.309A>T	E103D
c.308A>G	E103G
c.307G>A	E103K
c.308A>T	E103V
c.310G>T	G104C
c.310G>C	G104R
c.315A>T	R105S
c.320A>C	Q107P
c.323C>G	A108G
c.322G>C	A108P
c.322G>T	A108S
c.326A>T	D109V
c.329C>A	P110H
c.328C>T	P110S
c.331C>G	Q111E
c.333G>C	Q111H
c.332A>G	Q111R
c.331C>A	Q111K
c.332A>T	Q111L

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.332A>C	Q111P
c.335G>C	R112P
c.338T>G	F113C
c.340C>G	P114A
c.341C>A	P114H
c.340C>T	P114S
c.340C>A	P114T
c.341C>G	P114R
c.344A>T	H115L
c.344A>C	H115P
c.345T>A	H115Q
c.344A>G	H115R
c.343C>T	H115Y
c.346G>T	G116W
c.347G>C	G116A
c.347G>A	G116E
c.349A>T	I117F
c.349A>C	I117L
c.350T>A	I117N
c.349A>G	I117V
c.352C>G	R118G
c.353G>C	R118P
c.352C>A	R118S
c.353G>T	R118L
c.353G>A	R118H
c.355C>G	Q119E
c.357G>C	Q119H
c.355C>A	Q119K
c.356A>T	Q119L

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.356A>C	Q119P
c.358C>A	L120I
c.359T>A	L120Q
c.359T>G	L120R
c.361G>T	A121S
c.362C>A	A121D
c.362C>G	A121G
c.364A>G	N122D
c.364A>C	N122H
c.365A>T	N122I
c.366T>A	N122K
c.365A>G	N122S
c.365A>C	N122T
c.364A>T	N122Y
c.367T>C	Y123H
c.370G>C	V124L
c.371T>C	V124A
c.370G>T	V124F
c.375C>G	H125Q
c.377G>C	S126T
c.378C>G	S126R
c.377G>A	S126N
c.379A>C	K127Q
c.380A>C	K127T
c.380A>G	K127R
c.380A>T	K127I
c.381A>T	K127N
c.382G>C	G128R
c.383G>T	G128V

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.385C>A	L129M
c.386T>A	L129Q
c.386T>G	L129R
c.388A>G	K130E
c.389A>C	K130T
c.392T>A	L131Q
c.391C>A	L131I
c.392T>G	L131R
c.394G>T	G132W
c.395G>T	G132V
c.398T>G	I133S
c.400T>A	Y134N
c.401A>G	Y134C
c.401A>T	Y134F
c.403G>C	A135P
c.407A>G	D136G
c.409G>T	V137F
c.413G>T	G138V
c.415A>G	N139D
c.421A>C	T141P
c.421A>G	T141A
c.424T>A	C142S
c.424T>G	C142G
c.425G>T	C142F
c.427G>T	A143S
c.433T>A	F145I
c.439G>T	G147W
c.440G>T	G147V
c.443G>T	S148I

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.445T>A	F149I
c.445T>G	F149V
c.446T>A	F149Y
c.447T>A	F149L
c.446T>C	F149S
c.449G>C	G150A
c.448G>C	G150R
c.451T>C	Y151H
c.451T>A	Y151N
c.452A>T	Y151F
c.459C>G	D153E
c.458A>G	D153G
c.460A>T	I154F
c.460A>C	I154L
c.462T>G	I154M
c.461T>A	I154N
c.461T>G	I154S
c.461T>C	I154T
c.460A>G	I154V
c.464A>C	D155A
c.464A>G	D155G
c.463G>A	D155N
c.464A>T	D155V
c.463G>T	D155Y
c.466G>C	A156P
c.470A>G	Q157R
c.472A>C	T158P
c.476T>C	F159S
c.478G>C	A160P

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.482A>C	D161A
c.483C>G	D161E
c.482A>G	D161G
c.488G>C	G163A
c.488G>A	G163E
c.487G>C	G163R
c.491T>A	V164E
c.497T>C	L166P
c.497T>G	L166R
c.500T>G	L167R
c.502A>C	K168Q
c.502A>G	K168E
c.503A>T	K168I
c.503A>C	K168T
c.509A>C	D170A
c.510T>A	D170E
c.508G>T	D170Y
c.517T>G	Y173D
c.517T>A	Y173N
c.521G>T	C174F
c.520T>A	C174S
c.522T>G	C174W
c.521G>A	C174Y
c.524A>C	D175A
c.526A>G	S176G
c.527G>T	S176I
c.527G>A	S176N
c.527G>C	S176T
c.534A>T	E178D

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.533A>T	E178V
c.535A>G	N179D
c.535A>C	N179H
c.536A>T	N179I
c.537T>A	N179K
c.536A>G	N179S
c.536A>C	N179T
c.535A>T	N179Y
c.541G>T	A181S
c.542C>A	A181E
c.542C>G	A181G
c.544G>A	D182N
c.544G>C	D182H
c.550T>G	Y184D
c.554A>G	K185R
c.557A>G	H186R
c.560T>A	M187K
c.565T>A	L189M
c.566T>G	L189W
c.568G>C	A190P
c.572T>G	L191R
c.574A>T	N192Y
c.575A>T	N192I
c.578G>A	R193K
c.579G>C	R193S
c.584G>C	G195A
c.584G>A	G195D
c.589A>G o c.591C>G o c.591C>A	S197R
c.592A>T	I198F

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.592A>C	I198L
c.593T>A	I198N
c.592A>G	I198V
c.598T>G	Y200D
c.599A>T	Y200F
c.598T>C	Y200H
c.605G>T	C202F
c.604T>G	C202G
c.604T>A	C202S
c.613C>G	P205A
c.614C>A	P205H
c.619T>G	Y207D
c.619T>A	Y207N
c.624G>C	M208I
c.622A>T	M208L
c.623T>C	M208T
c.622A>G	M208V
c.626G>T	W209L
c.626G>C	W209S
c.628C>G	P210A
c.629C>G	P210R
c.631T>A	F211I
c.634C>G	Q212E
c.634C>A	Q212K
c.635A>T	Q212L
c.635A>G	Q212R
c.638A>C	K213T
c.655A>G	I219V
c.658C>G	R220G

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.665A>T	Y222F
c.667T>A o c.668G>C	C223S
c.668G>T	C223F
c.669C>G	C223W
c.672T>A	N224K
c.670A>T	N224Y
c.671A>T	N224I
c.673C>A	H225N
c.673C>T	H225Y
c.674A>C	H225P
c.674A>T	H225L
c.675C>G	H225Q
c.676T>G	W226G
c.677G>C	W226S
c.677G>T	W226L
c.680G>T	R227L
c.682A>T	N228Y
c.684T>A	N228K
c.685T>G	F229V
c.686T>G	F229C
c.688G>T	A230S
c.691G>C	D231H
c.691G>T	D231Y
c.692A>C	D231A
c.693C>G	D231E
c.695T>A	I232N
c.694A>T	I232F
c.697G>A	D233N
c.697G>C	D233H

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.697G>T	D233Y
c.700G>A	D234N
c.700G>C	D234H
c.701A>C	D234A
c.701A>G	D234G
c.703T>C	S235P
c.706T>G	W236G
c.707G>C	W236S
c.709A>G	K237E
c.711A>T	K237N
c.709A>C	K237Q
c.710A>G	K237R
c.710A>C	K237T
c.716T>A	I239K
c.716T>G	I239R
c.715A>G	I239V
c.718A>C	K240Q
c.719A>C	K240T
c.721A>G	S241G
c.722G>A	S241N
c.723T>A	S241R
c.733T>A	W245R
c.734G>C	W245S
c.736A>C	T246P
c.736A>T	T246S
c.742T>A	F248I
c.743T>C	F248S
c.752A>C	E251A
c.753G>C	E251D

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.755G>T	R252I
c.755G>A	R252K
c.756A>T	R252S
c.759T>G	I253M
c.757A>C	I253L
c.760G>A	V254I
c.760G>C	V254L
c.764A>G	D255G
c.766G>T	V256F
c.766G>A	V256I
c.767T>C	V256A
c.773G>C	G258A
c.778G>C o c.778G>A	G260R
c.779G>T	G260V
c.784T>A o c.784T>C	W262R
c.784T>G	W262G
c.785G>C	W262S
c.787A>G	N263D
c.788A>T	N263I
c.789T>A o c.789T>G	N263K
c.787A>T	N263Y
c.792C>G	D264E
c.791A>G	D264G
c.793C>A	P265T
c.797A>G	D266G
c.800T>A	M267K
c.802T>G	L268V
c.806T>G	V269G
c.808A>T	I270F

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.809T>A	I270N
c.811G>C	G271R
c.814A>C	N272H
c.814A>T	N272Y
c.815A>C	N272T
c.815A>T	N272I
c.817T>A	F273I
c.817T>G	F273V
c.818T>C	F273S
c.818T>G	F273C
c.820G>C	G274R
c.820G>T	G274C
c.821G>A	G274D
c.821G>C	G274A
c.824T>C	L275P
c.824T>G	L275R
c.826A>T	S276C
c.827G>T	S276I
c.828C>A o c.828C>G	S276R
c.829T>A	W277R
c.830G>C	W277S
c.832A>C	N278H
c.832A>G	N278D
c.833A>C	N278T
c.833A>G	N278S
c.834T>G o c.834T>A	N278K
c.836A>T	Q279L
c.836A>C	Q279P
c.838C>G	Q280E

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.839A>C	Q280P
c.841G>A	V281I
c.844A>C	T282P
c.847C>A	Q283K
c.851T>G	M284R
c.851T>A	M284K
c.853G>T	A285S
c.856C>A	L286I
c.857T>G	L286R
c.857T>C	L286P
c.860G>C	W287S
c.862G>A	A288T
c.866T>A	I289N
c.867C>G	I289M
c.869T>G	M290R
c.869T>A	M290K
c.872C>A	A291D
c.872C>T	A291V
c.875C>A	A292D
c.878C>G	P293R
c.885C>G	F295L
c.887T>G	M296R
c.887T>A	M296K
c.889T>C	S297P
c.890C>A	S297Y
c.889T>G	S297A
c.892A>T	N298Y
c.896A>C	D299A
c.896A>T	D299V

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.895G>T	D299Y
c.899T>G	L300R
c.905A>C	H302P
c.906C>G	H302Q
c.905A>G	H302R
c.907A>C	I303L
c.909C>G	I303M
c.910A>G	S304G
c.910A>T	S304C
c.912C>G	S304R
c.913C>G	P305A
c.914C>A	P305H
c.914C>T	P305L
c.914C>G	P305R
c.913C>T	P305S
c.913C>A	P305T
c.918A>T	Q306H
c.916C>A	Q306K
c.917A>G	Q306R
c.923A>C	K308T
c.926C>G	A309G
c.925G>T	A309S
c.929T>A	L310H
c.929T>C	L310P
c.932T>A	L311H
c.937G>C	D313H
c.937G>A	D313N
c.938A>C	D313A
c.940A>C	K314Q

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.941A>G	K314R
c.945C>G	D315E
c.953C>G	A318G
c.952G>T	A318S
c.956T>G	I319S
c.955A>C	I319L
c.955A>G	I319V
c.956T>A	I319N
c.958A>G	N320D
c.962A>C	Q321P
c.964G>T	D322Y
c.965A>G	D322G
c.967C>G	P323A
c.968C>A	P323H
c.968C>T	P323L
c.967C>T	P323S
c.970T>A	L324M
c.972G>C	L324F
c.971T>C	L324S
c.980A>G	Q327R
c.986A>C	Y329S
c.989A>T	Q330L
c.991C>A	L331I
c.991C>T	L331F
c.995G>A	R332K
c.999G>C	Q333H
c.997C>A	Q333K
c.1001G>C	G334A
c.1003G>C	D335H

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.1003G>A	D335N
c.1006A>C	N336H
c.1008C>G	N336K
c.1009T>A	F337I
c.1012G>C	E338Q
c.1015G>C	V339L
c.1018T>G	W340G
c.1019G>T	W340L
c.1019G>C	W340S
c.1020G>C	W340C
c.1022A>T	E341V
c.1022A>G	E341G
c.1028C>G	P343R
c.1028C>A	P343H
c.1030C>A	L344I
c.1031T>A	L344H
c.1034C>T	S345L
c.1033T>A	S345T
c.1033T>G	S345A
c.1036G>A	G346S
c.1036G>C	G346R
c.1039T>G	L347V
c.1040T>C	L347S
c.1041A>T	L347F
c.1042G>A	A348T
c.1042G>T	A348S
c.1043C>G	A348G
c.1043C>T	A348V
c.1045T>G	W349G

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.1049C>A	A350D
c.1051G>A	V351I
c.1051G>C	V351L
c.1052T>G	V351G
c.1059G>C	M353I
c.1057A>G	M353V
c.1058T>G	M353R
c.1062A>G	I354M
c.1060A>T	I354L
c.1060A>G	I354V
c.1061T>C	I354T
c.1064A>T	N355I
c.1064A>C	N355T
c.1070A>T	Q357L
c.1070A>C	Q357P
c.1071G>C	Q357H
c.1070A>G	Q357R
c.1069C>A	Q357K
c.1073A>T	E358V
c.1077T>G	I359M
c.1079G>T	G360V
c.1082G>T	G361V
c.1090T>A	S364T
c.1090T>G	S364A
c.1091C>A	S364Y
c.1091C>T	S364F
c.1094A>G	Y365C
c.1093T>C	Y365H
c.1096A>G	T366A

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.1099A>G	I367V
c.1100T>A	I367N
c.1100T>C	I367T
c.1100T>G	I367S
c.1102G>T	A368S
c.1103C>A	A368E
c.1103C>T	A368V
c.1106T>A	V369D
c.1108G>T	A370S
c.1111T>G	S371A
c.1112C>T	S371F
c.1111T>C	S371P
c.1112C>A	S371Y
c.1114C>A	L372M
c.1114C>G	L372V
c.1118G>T	G373V
c.1122A>T	K374N
c.1120A>C	K374Q
c.1124G>T	G375V
c.1127T>C	V376A
c.1130C>T	A377V
c.1133G>T	C378F
c.1132T>G	C378G
c.1134T>G	C378W
c.1135A>C	N379H
c.1136A>G	N379S
c.1135A>T	N379Y
c.1138C>T	P380S
c.1141G>C	A381P

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.1141G>T	A381S
c.1141G>A	A381T
c.1142C>G	A381G
c.1142C>T	A381V
c.1145G>T	C382F
c.1144T>G	C382G
c.1144T>A	C382S
c.1147T>C o c.1149C>G o c.1149C>A	F383L
c.1148T>C	F383S
c.1147T>G	F383V
c.1150A>C	I384L
c.1151T>G	I384S
c.1150A>G	I384V
c.1154C>A	T385K
c.1154C>G	T385R
c.1153A>T	T385S
c.1156C>G	Q386E
c.1157A>G	Q386R
c.1160T>C	L387P
c.1159C>G	L387V
c.1166C>A	P389H
c.1165C>T	P389S
c.1165C>A	P389T
c.1169T>C	V390A
c.1169T>A	V390E
c.1169T>G	V390G
c.1168G>C	V390L
c.1176G>C	R392S
c.1178A>T	K393M

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.1178A>G	K393R
c.1180C>G	L394V
c.1184G>T	G395V
c.1183G>T	G395W
c.1187T>C	F396S
c.1189T>G	Y397D
c.1194A>T	E398D
c.1193A>T	E398V
c.1197G>C	W399C
c.1196G>T	W399L
c.1201T>C	S401P
c.1205G>A	R402K
c.1207T>A	L403I
c.1213A>T	S405C
c.1214G>T	S405I
c.1214G>A	S405N
c.1214G>C	S405T
c.1216C>A	H406N
c.1217A>C	H406P
c.1216C>T	H406Y
c.1223A>T	N408I
c.1224T>A	N408K
c.1223A>G	N408S
c.1226C>A	P409H
c.1226C>G	P409R
c.1229C>G	T410R
c.1231G>C	G411R
c.1238T>C	V413A
c.1238T>A	V413D

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.1237G>C	V413L
c.1240T>A	L414M
c.1241T>G	L414W
c.1244T>G	L415R
c.1243C>G	L415V
c.1246C>A	Q416K
c.1247A>G	Q416R
c.1250T>A	L417Q
c.1249C>G	L417V
c.1253A>T	E418V
c.1255A>C	N419H
c.1257T>A	N419K
c.1258A>G	T420A
c.1259C>T	T420I
c.1264C>G	Q422E
c.1266G>C	Q422H
c.1264C>A	Q422K
c.1265A>T	Q422L
c.1265A>G	Q422R
c.1268T>G	M423R
c.1267A>G	M423V
c.1270T>G	S424A
c.1270T>C	S424P
c.1270T>A	S424T
c.1273T>A	L425I
c.1274T>C	L425S
c.1273T>G	L425V
c.1276A>G	K426E
c.1276A>C	K426Q

Tabla 5

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.1277A>C	K426T
c.1277A>T	K426I
c.1278A>T	K426N
c.1277A>G	K426R
c.1280A>C	D427A
c.1279G>C	D427H
c.1279G>T	D427Y
c.1281C>G	D427E
c.1280A>G	D427G
c.1280A>T	D427V
c.1284A>T	L428F
c.1283T>C	L428S
c.1282T>A	L428I
c.1282T>G	L428V
c.1285C>A	L429I
c.1285C>G	L429V
c.1285C>T	L429F
c.1286T>A	L429H
c.1286T>C	L429P

[00104] Aunque las mutaciones no sensibles presentadas en la Tabla 5 fueron inicialmente mutaciones no sensibles proféticas evaluadas por el ensayo HEK, pacientes identificados más tarde han presentado desde entonces varias de estas mutaciones. En consecuencia, las mutaciones enumeradas en la Tabla 6 son en la actualidad mutaciones sensibles asociadas con pacientes, y de esa manera se confirma que las mutaciones proféticas descritas en el presente documento se pueden presentar más tarde en los pacientes.

Tabla 6

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.47T>G	L16R
c.146G>A	R49H
c.148T>C o c.150C>G o c.150C>A	F50L
c.155G>T	C52F
c.188G>T	C63F
c.206T>C	F69S
c.208A>G	M70V
c.228G>C o c.228G>A o c.228G>T	M76I
c.241T>G	W81G
c.254G>T	G85V
c.338T>G	F113C
c.346G>T	G116W
c.359T>G	L120R
c.383G>T	G128V
c.386T>G	L129R
c.388A>G	K130E
c.389A>C	K130T
c.392T>A	L131Q
c.409G>T	V137F
c.421A>G	T141A
c.424T>A	C142S
c.440G>T	G147V
c.443G>T	S148I
c.476T>C	F159S
c.478G>C	A160P
c.487G>C	G163R
c.497T>C	L166P
c.502A>C	K168Q
c.550T>G	Y184D

Tabla 6

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.574A>T	N192Y
c.605G>T	C202F
c.613C>G	P205A
c.667T>A o c.668G>C	C223S
c.668G>T	C223F
c.674A>C	H225P
c.676T>G	W226G
c.680G>T	R227L
c.685T>G	F229V
c.691G>T	D231Y
c.692A>C	D231A
c.700G>A	D234N
c.701A>G	D234G
c.706T>G	W236G
c.743T>C	F248S
c.778G>C o c.778G>A	G260R
c.784T>A o c.784T>C	W262R
c.785G>C	W262S
c.787A>G	N263D
c.789T>A o c.789T>G	N263K
c.793C>A	P265T
c.797A>G	D266G
c.808A>T	I270F
c.815A>C	N272T
c.815A>T	N272I
c.818T>C	F273S
c.820G>C	G274R
c.820G>T	G274C
c.821G>A	G274D

Tabla 6

Cambio de nucleótido	Cambio de proteína (1 Letra)
c.826A>T	S276C
c.827G>T	S276I
c.828C>A o c.828C>G	S276R
c.834T>G o c.834T>A	N278K
c.857T>C	L286P
c.887T>A	M296K
c.889T>C	S297P
c.890C>A	S297Y
c.896A>T	D299V
c.929T>C	L310P
c.980A>G	Q327R
c.1019G>C	W340S
c.1022A>G	E341G
c.1058T>G	M353R
c.1124G>T	G375V
c.1133G>T	C378F
c.1147T>C o c.1149C>G o c.1149C>A	F383L
c.1160T>C	L387P
c.1165C>T	P389S

[00107] Además, varias realizaciones de la presente invención proporcionan PC para el tratamiento de la enfermedad de Fabry en un paciente que tiene una mutación en el gen que codifica la α -Gal A, donde se ha identificado que el paciente tiene una mutación errónea en una α -Gal A humana codificada mediante una secuencia de ácidos nucleicos definida en la SEQ ID NO: 1 y/o la SEQ ID NO: 3. Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry. En una o más realizaciones, el método comprende administrar a un paciente una dosis terapéuticamente eficaz de una PC de α -Gal A. En realizaciones adicionales, el paciente tiene una mutación errónea en

la secuencia de ácido nucleico que codifica α -Gal A. Otro aspecto de la invención se refiere a un método para mejorar α -Gal A en un paciente diagnosticado o con sospecha de padecer la enfermedad de Fabry. En una o más realizaciones, el método comprende administrar a un paciente una dosis terapéuticamente eficaz de una PC de α -Gal A, en donde el paciente tiene una α -Gal A mutante codificada mediante una secuencia de aminoácidos que tiene una mutación errónea con respecto a SEQ ID NO: 1 y/o la SEQ ID NO: 3. Los detalles y realizaciones adicionales de estos usos y métodos siguen a continuación. Cualquiera de las realizaciones relativas a un método para tratar un paciente con la enfermedad de Fabry, un método para mejorar α -Gal A en un paciente diagnosticado o con sospecha de padecer la enfermedad de Fabry, el uso de una chaperona farmacológica para α -Gal A en la elaboración de un medicamento para tratar un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry o a una chaperona farmacológica para α -Gal A para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry, en donde se ha identificado que el paciente tiene una mutación errónea en una α -Gal A humana codificada mediante una secuencia de ácidos nucleicos definida en la SEQ ID NO: 1 y/o la SEQ ID NO: 3 se puede combinar con cualquiera de las otras realizaciones de la invención, por ejemplo, las realizaciones relativas a las PC y las dosis adecuadas de las mismas.

[00108] En una o más realizaciones, el paciente puede tener otras mutaciones en su gen GLA. Por ejemplo, puede haber mutaciones en la región intrónica que pueden afectar o no a la enzima α -Gal A resultante. Así, en una o más realizaciones, el paciente tiene una α -Gal A mutante codificada mediante una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95, 96, 97, 98, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8 o 99.9% de identidad con la SEQ ID NO: 1. Además, el paciente puede tener una o más mutaciones adicionales en la región codificante del gen GLA. Así, en una o más realizaciones, el paciente tiene una α -Gal A mutante codificada mediante una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95, 96,

97, 98, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8 o 99.9% de identidad con la SEQ ID NO: 3. Además, en una o más realizaciones, el paciente tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 o 30 mutaciones relativas a la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 3. También se indica que algunas mutaciones de ácidos nucleicos en la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 3 pueden no dar como resultado cambios en los aminoácidos de la proteína resultante, ya que varios aminoácidos están codificados por múltiples secuencias de ácidos nucleicos. De nuevo, cualquiera de estas realizaciones se puede combinar con cualquiera de las otras realizaciones de la invención, por ejemplo, realizaciones relativas a las mutaciones sensibles, las PC y las dosis adecuadas de las mismas.

[00109] En varias realizaciones, se proporciona una tabla de referencia farmacológica que incluye una o más de las mutaciones divulgadas en el presente documento. En una o más realizaciones, la tabla de referencia farmacológica incluye una o más de las mutaciones de la Tabla 2. En una o más realizaciones, la tabla de referencia farmacológica incluye todas las mutaciones de la Tabla 2. En una o más realizaciones, la tabla de referencia farmacológica incluye una o más de las mutaciones de la Tabla 1. En una o más realizaciones, la tabla de referencia farmacológica incluye todas las mutaciones de la Tabla 1. En una o más realizaciones, la tabla de referencia farmacológica incluye una o más de las mutaciones de la Tabla 1 y una o más de las mutaciones de la Tabla 2. En una o más realizaciones, la tabla de referencia farmacológica incluye todas las mutaciones de la Tabla 1 y una o más de las mutaciones de la Tabla 2. En una o más realizaciones, la tabla de referencia farmacológica incluye una o más de las mutaciones de la Tabla 1 y todas las mutaciones de la Tabla 2. En una o más realizaciones, la tabla de referencia farmacológica incluye todas las mutaciones de la Tabla 1 y todas las mutaciones de la Tabla 2.

[00110] Como se ha descrito anteriormente, la tabla de referencia farmacológica puede ser cualquier registro escrito o electrónico de acceso público. En una o más realizaciones, la tabla

de referencia farmacológica es un registro escrito. En una o más realizaciones, la tabla de referencia farmacológica se proporciona en una etiqueta de un producto de migalastat, tal como un producto aprobado por una agencia reguladora estadounidense o de otro país para el tratamiento de la enfermedad de Fabry. En una o más realizaciones, la tabla de referencia farmacológica se proporciona en una etiqueta de producto para GALAFOLD®. En una o más realizaciones, la tabla de referencia farmacológica es un registro electrónico. En una o más realizaciones, la tabla de referencia farmacológica se proporciona en un sitio web. En una o más realizaciones, el sitio web está asociado con un producto de migalastat, tal como un producto aprobado por una agencia reguladora estadounidense o de otro país para el tratamiento de la enfermedad de Fabry. En una o más realizaciones, la tabla de referencia farmacológica se proporciona en www.galafoldamenabilitytable.com. En una o más realizaciones, la tabla de referencia farmacológica se proporciona en www.fabrygenevariantsearch.com.

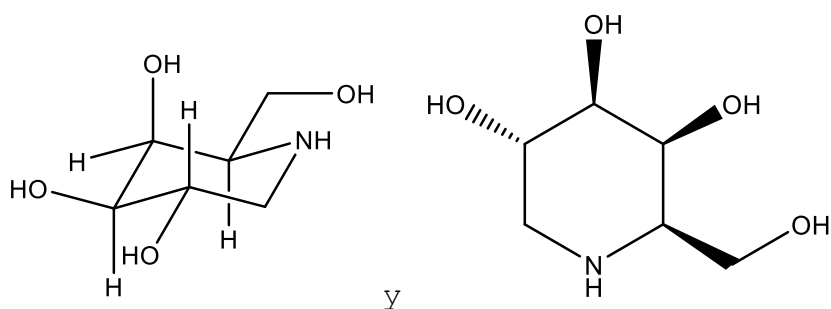
[00111] Diversas realizaciones también se refieren a un depósito de datos que incluye una tabla de referencia farmacológica como se describe en el presente documento. Dicho depósito de datos puede incluir una función de búsqueda electrónica para determinar si una mutación concreta está incluida en la tabla de referencia farmacológica. En una o más realizaciones, el depósito de datos y la función de búsqueda opcional se proporcionan en un sitio web. En una o más realizaciones, el depósito de datos y la función de búsqueda opcional se proporcionan en un medio de almacenamiento electrónico. Los ejemplos de dichos medios de almacenamiento electrónicos incluyen, aunque no de forma limitativa, discos compactos (CD), discos versátiles digitales (DVD), discos duros y discos de memoria flash.

Chaperonas farmacológicas

[00112] La unión de los inhibidores de enzimas de moléculas pequeñas asociadas con LSD puede aumentar la estabilidad de la enzima mutante y también de la correspondiente enzima natural

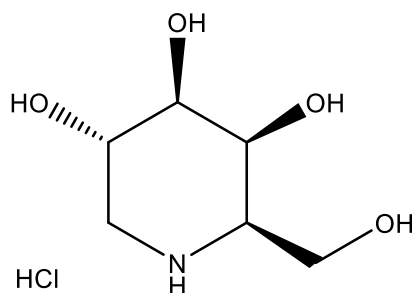
(véanse las patentes de EE.UU. N.º 6,274,597; 6,583,158; 6,589,964; 6,599,919; 6,916,829 y 7,141,582, todas incorporadas como referencia a la presente memoria). En particular, la administración de derivados de molécula pequeña de glucosa y galactosa, que son inhibidores competitivos específicos, selectivos de varias enzimas lisosómicas diana, aumentaba eficazmente la estabilidad de las enzimas en células *in vitro* y, por consiguiente, aumentaba el tránsito de las enzimas al lisosoma. De este modo, al aumentar la cantidad de enzima en el lisosoma, se espera que aumente la hidrólisis de los sustratos enzimáticos. La teoría original detrás de esta estrategia fue la siguiente: puesto que la proteína enzimática mutante es inestable en el ER (Ishii et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1996; 220: 812-815), la proteína enzimática se retrasa en la ruta de transporte normal (RE → aparato de Golgi → endosomas → lisosoma) y se degrada prematuramente. Por lo tanto, un compuesto que se une a una enzima mutante y aumenta su estabilidad puede servir como "chaperona" para la enzima y puede aumentar la cantidad que puede salir del RE y trasladarse hacia los lisosomas. Además, debido a que el plegamiento y el tráfico de algunas proteínas naturales es incompleto, degradándose hasta un 70% de algunas proteínas naturales en algunos casos antes de llegar a su ubicación celular final, pueden utilizarse las chaperonas para estabilizar enzimas naturales y aumentar la cantidad de enzima que puede salir del RE y trasladarse a los lisosomas.

[00113] En una o más realizaciones, la chaperona farmacológica comprende migalastat o una sal del mismo. El compuesto migalastat, también conocido como 1-desoxigalactonojirimicina (1-DGJ) o (2R,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil) piperdina-3,4,5-triol es un compuesto que tiene la siguiente fórmula química:



Base libre de migalastat

[00114] Como se describe en el presente documento, las sales farmacéuticamente aceptables de migalastat también pueden usarse en la presente invención. Cuando se usa una sal de migalastat, la dosificación de la sal se ajustará de manera que la dosis de migalastat recibida por el paciente sea equivalente a la cantidad que debería haber recibido si se hubiese usado la base libre de migalastat. Un ejemplo de una sal farmacéuticamente aceptable de migalastat es Migalastat HCl:



Migalastat HCl

[00115] El migalastat es un iminoazúcar de bajo peso molecular y es un análogo de la galactosa terminal de la GL-3. Los estudios farmacológicos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el migalastat actúa como una chaperona farmacológica, que se une de manera selectiva y reversible, con alta afinidad, al sitio activo de la α -Gal A natural y formas mutantes específicas de α -Gal A. La unión del migalastat estabiliza estas formas mutantes de α -Gal A en el retículo endoplasmático facilitando su tránsito apropiado a los lisosomas donde la disociación del migalastat permite que la α -Gal A reduzca el nivel de GL-3 y otros sustratos.

[00116] En una realización específica, la PC comprende migalastat o una sal del mismo. En realizaciones adicionales, la PC comprende clorhidrato de migalastat.

[00117] Cualquiera de estas PC para α -Gal A se puede usar combinados con cualquiera de las otras realizaciones de la invención, por ejemplo, las realizaciones relativas a un método para tratar un paciente con enfermedad de Fabry, un método para aumentar la α -Gal en un paciente diagnosticado con o con sospecha de padecer la enfermedad de Fabry, uso de una chaperona farmacológica para α -Gal A en la elaboración de un medicamento para tratar un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry o a una chaperona farmacológica para α -Gal A para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry así como realizaciones relacionadas con dosis adecuadas de las PC, mutaciones sensibles y con el tratamiento de un paciente con Fabry que tiene determinadas mutaciones en la secuencia de ácidos nucleicos que codifica α -Gal A.

Dosificación, formulación y administración

[00118] En una o más realizaciones, al paciente con Fabry se le administra migalastat o una sal del mismo a una frecuencia de una en días alternos (también indicado como "QOD"). En varias realizaciones, las dosis que se describen en el presente documento están referidas al clorhidrato de migalastat o una dosis equivalente de migalastat o una sal del mismo distinta de la sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, estas dosis se refieren a la base libre de migalastat. En realizaciones alternativas, estas dosis se refieren a una sal de migalastat. En realizaciones adicionales, la sal de migalastat es clorhidrato de migalastat. La administración de migalastat o una sal de migalastat se indica como "terapia con migalastat" en el presente documento.

[00119] La cantidad eficaz de migalastat o una sal del mismo puede estar en el intervalo entre aproximadamente 100 mg de FBE a aproximadamente 150 mg de FBE. Las dosis ilustrativas incluyen aproximadamente 100 mg de FBE, aproximadamente 105 mg de FBE,

aproximadamente 110 mg de FBE, aproximadamente 115 mg de FBE, aproximadamente 120 mg de FBE, aproximadamente 123 mg de FBE, aproximadamente 125 mg de FBE, aproximadamente 130 mg de FBE, aproximadamente 135 mg de FBE, aproximadamente 140 mg de FBE, aproximadamente 145 mg de FBE o aproximadamente 150 mg de FBE.

[00120] Nuevamente, cabe destacar que 150 mg de clorhidrato de migalastat es equivalente a 123 mg de la forma de base libre de migalastat. Por consiguiente, en una o más realizaciones, la dosis es de 150 mg de clorhidrato de migalastat o una dosis equivalente de migalastat o una sal del mismo distinta de la sal de clorhidrato, que se administra con una frecuencia de una vez en días alternos. Como se ha mencionado anteriormente, esta dosis se denomina 123 mg de FBE de migalastat. En realizaciones adicionales, la dosis es de 150 mg de clorhidrato de migalastat administrado con una frecuencia de una vez en días alternos. En otras realizaciones, la dosis es de 123 mg de la base libre de migalastat administrada a una frecuencia de una vez en días alternos.

[00121] En diferentes realizaciones, la cantidad eficaz es de aproximadamente 122 mg, aproximadamente 128 mg, aproximadamente 134 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 146 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 152 mg, aproximadamente 159 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 171 mg, aproximadamente 177 mg o aproximadamente 183 mg de clorhidrato de migalastat.

[00122] Por lo tanto, en varias realizaciones, la terapia con migalastat incluye administrar 123 mg de FBE con una frecuencia de una vez en días alternos, tal como 150 mg de clorhidrato de migalastat en días alternos.

[00123] La administración de migalastat o sal de mismo puede efectuarse por un período de tiempo determinado. En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante al menos 28 días, tal como en una duración de al menos 30, 60 o 90 días o al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20, 24, 30 o 36 meses o al menos 1, 2, 3, 4 o 5 años. En varias realizaciones,

la terapia con migalastat es una terapia a largo plazo con migalastat de al menos 6 meses, tal como al menos 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20, 24, 30 o 36 meses o al menos 1, 2, 3, 4 o 5 años.

[00124] La administración de migalastat o sal del mismo de acuerdo con la presente invención puede ser como una formulación adecuada para cualquier vía de administración, pero preferiblemente se administra en una forma farmacéutica oral tal como un comprimido, una cápsula o una solución. A modo de ejemplo, al paciente se le administrarán cápsulas por vía oral, conteniendo cada una 150 mg de clorhidrato de migalastat o una dosis equivalente de migalastat o una sal del mismo distinta de la sal de clorhidrato.

[00125] En algunas realizaciones, la PC (por ejemplo, migalastat o una sal del mismo) se administra por vía oral. En una o más realizaciones, la PC (por ejemplo, migalastat o una sal del mismo) se administra mediante inyección. La PC puede estar acompañada de un transportador farmacéuticamente aceptable, que puede depender del método de administración.

[00126] En una o más realizaciones de la invención, la PC (por ejemplo, migalastat o una sal del mismo) se administra en monoterapia, y puede estar en una forma adecuada para cualquier vía de administración, que incluye por ejemplo, la vía oral en la forma de comprimidos o cápsulas o de líquidos, o en una solución acuosa estéril para inyecciones. En otras realizaciones, la PC se proporciona en un polvo liofilizado seco que se agregará a la formulación de la enzima de sustitución durante o inmediatamente después de la reconstitución para prevenir la agregación *in vitro* de la enzima antes de su administración.

[00127] Cuando la PC (por ejemplo, migalastat o una sal del mismo) se formula para su administración por vía oral, los comprimidos o las cápsulas se pueden preparar utilizando medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato ácido de

calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de papa o almidón glicolado de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Estos comprimidos se pueden recubrir mediante métodos muy conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tener la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar utilizando medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales amortiguadoras, saborizantes, colorantes y edulcorantes, según corresponda. Las preparaciones para una administración oral se pueden formular adecuadamente para obtener una liberación controlada del compuesto chaperona activo.

[00128] Las formulaciones farmacéuticas de la PC (por ejemplo, migalastat o una sal del mismo) adecuadas para un uso parenteral/inyectable generalmente incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida de modo que pueda administrarse a través de una jeringa con facilidad. Debe ser estable en las condiciones de elaboración y almacenamiento, y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El transportador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol, y similares),

mezclas apropiadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, utilizando un recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y utilizando tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse con varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, alcohol bencílico, ácido sórbico y similares. En muchos casos, será razonable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede conseguir mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[00129] Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante incorporación de la enzima purificada (si hubiera alguna) y la PC (por ejemplo, migalastat o una sal del mismo) en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los demás ingredientes enumerados antes, según necesidad, seguido por filtración o esterilización terminal. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diferentes principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de entre los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío y la técnica de liofilización, los cuales proporcionan un polvo del principio activo junto con cualquier ingrediente deseado adicional a partir de la solución estéril filtrada previamente de estos.

[00130] La formulación puede contener un excipiente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden incluir en la formulación son soluciones amortiguadoras tales como solución amortiguadora de citrato, solución amortiguadora de fosfato, solución amortiguadora de acetato, solución amortiguadora de bicarbonato, aminoácidos, urea, alcoholes, ácido ascórbico, fosfolípidos; proteínas, tales como albúmina sérica, colágeno y

gelatina; sales tales como EDTA o EGTA, y cloruro de sodio; liposomas; polivinilpirrolidona; azúcares, tales como dextrano, manitol, sorbitol y glicerol; propilenglicol y polietilenglicol (por ejemplo, PEG-4000, PEG-6000); glicerol; glicina u otros aminoácidos; y lípidos. Los sistemas tamponantes que se pueden utilizar con las formulaciones incluyen tampones de citrato, acetato, bicarbonato y fosfato. El tampón fosfato es una realización preferida.

[00131] La vía de administración del compuesto chaperona puede ser oral o parenteral, que incluye la vía intravenosa, subcutánea, intraarterial, intraperitoneal, oftalmológica, intramuscular, bucal, rectal, vaginal, intraorbital, intracerebral, intradérmica, intracraneal, intraespinal, intraventricular, intratecal, intracisternal, intracapsular, intrapulmonar, intranasal, transmucosa, transdérmica o por inhalación.

[00132] La administración de las formulaciones parenterales descritas previamente del compuesto de chaperona puede ser mediante inyecciones periódicas de un bolo de la preparación, o se pueden administrar mediante una administración intravenosa o intraperitoneal desde un depósito que es externo (por ejemplo, una bolsa i.v.) o interno (por ejemplo, un implante bioerosionable).

[00133] Las realizaciones relativas a las formulaciones farmacéuticas y su administración se pueden combinar con cualquiera de las otras realizaciones de la invención, por ejemplo las realizaciones relacionadas con métodos para tratar pacientes con la enfermedad de Fabry, el uso de una chaperona farmacológica para α -Gal A en la elaboración de un medicamento para tratar un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry o a una chaperona farmacológica para α -Gal A para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry así como las realizaciones relacionadas con mutaciones sensibles, las PC y las dosis adecuadas de las mismas.

[00134] En una o más realizaciones, la PC (por ejemplo, migalastat o una sal del mismo) se administra en combinación con una ERT. La ERT aumenta la cantidad de proteína mediante la introducción

exógena una enzima natural o biológicamente funcional mediante infusión. Esta terapia se ha desarrollado para muchos trastornos genéticos, que incluyen los LSD tales como la enfermedad de Fabry, como se ha citado anteriormente. Después de la infusión, se espera que la enzima exógena sea captada por los tejidos por medio de un mecanismo no específico o específico de receptores. En general, la eficacia de captación no es alta, y el tiempo de circulación de la proteína exógena es corto. Además, la proteína exógena es inestable y está sujeta a una rápida degradación intracelular así como tiene el potencial de provocar reacciones inmunitarias adversas con los tratamientos posteriores. En una o más realizaciones, la chaperona se administra al mismo tiempo que la enzima de sustitución (por ejemplo, α -Gal A de sustitución). En algunas realizaciones, la chaperona se coformula con la enzima de sustitución (por ejemplo, α -Gal A de sustitución).

[00135] La referencia a lo largo de esta especificación a "una realización", "ciertas realizaciones", "diversas realizaciones", "una o más realizaciones" o "una realización" significa que un rasgo, estructura, material o característica descrita en relación con la realización se incluye en al menos una realización de la invención. Por lo tanto, las apariciones de expresiones tales como "en una o más realizaciones", "en ciertas realizaciones", "en diversas realizaciones", "en una realización" o "en una realización" en diversos lugares en toda esta especificación no están necesariamente refiriéndose a la misma realización de la invención. Además, los rasgos, estructuras, materiales o características particulares se pueden combinar de cualquier forma adecuada en una o más realizaciones.

[00136] Aunque la invención se ha descrito en el presente documento haciendo referencia a realizaciones particulares, se debe sobreentender que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar varias modificaciones y variaciones en el método y

el aparato de la presente invención sin alejarse de la naturaleza y el alcance de la invención. De este modo, se pretende que la presente invención incluya modificaciones y variaciones que se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

EJEMPLO: Efecto de Migalastat sobre las mutaciones de α -Gal A

[00137] La actividad de α -Gal A se midió en lisados preparados a partir de células HEK-293 transfectadas transitoriamente con la forma mutante indicada de α -Gal A y se incubó en ausencia o presencia de migalastat 10 μ M durante 5 días. La actividad de α -Gal A se expresa como los nmoles de 4-MU libre liberados por miligramo de proteína y hora. La actividad de α -Gal inicial y la actividad de α -Gal tras la incubación con migalastat 10 μ M se expresaron adicionalmente como porcentaje de la activo de la α -Gal A natural inicial (% WT). La actividad de α -Gal A natural que se usó para calcular estos porcentajes fue la actividad promedio medida en los lisados procedente de las células naturales transfectadas, incubadas en ausencia de migalastat, medido en paralelo.

[00138] Los resultados de los ensayos de actividad de α -Gal A para las novedosas mutaciones presentadas en la Tabla 2 se muestra en la Tabla 7 siguiente:

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-GAL A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-GAL A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-GAL A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-GAL A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
N5D	26578 $\pm$ 1944	34661 $\pm$ 1816	0.0017	74.9 $\pm$ 5.1	98.9 $\pm$ 5.5	24.1	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
N5K	22221 $\pm$ 753	27689 $\pm$ 955	0.0002	58.6 $\pm$ 2.6	73 $\pm$ 3.3	14.4	1.3
P6L	18599 $\pm$ 1034	24229 $\pm$ 1870	0.0158	49.2 $\pm$ 3.1	63.4 $\pm$ 5	14.2	1.3
P6Q	17261 $\pm$ 825	22316 $\pm$ 1261	0.0013	49.4 $\pm$ 2.2	64.8 $\pm$ 4.3	15.4	1.3
P6R	24240 $\pm$ 1350	32919 $\pm$ 1593	0.0003	70.1 $\pm$ 4.2	94.1 $\pm$ 3.6	24.0	1.4
P6S	34848 $\pm$ 1440	43046 $\pm$ 1713	0.0009	82 $\pm$ 2.9	101.5 $\pm$ 3.7	19.5	1.2
P6T	30926 $\pm$ 1479	37354 $\pm$ 1577	0.0077	88.3 $\pm$ 3.3	108 $\pm$ 5.1	19.7	1.2
E7D	31325 $\pm$ 1280	39271 $\pm$ 1669	0.0005	77.6 $\pm$ 2.3	97.2 $\pm$ 3	19.6	1.3
E7K	18705 $\pm$ 801	25316 $\pm$ 1403	0.0001	55.2 $\pm$ 3.1	75.4 $\pm$ 5.7	20.2	1.4
E7V	25273 $\pm$ 1376	30825 $\pm$ 1805	0.0193	74.7 $\pm$ 2.8	91.6 $\pm$ 4.3	16.9	1.2
L8I	21345 $\pm$ 1469	26036 $\pm$ 1514	0.0090	67.5 $\pm$ 4.2	82.4 $\pm$ 4.3	14.9	1.2
L8P	19934 $\pm$ 3444	25868 $\pm$ 4321	0.0028	55.1 $\pm$ 6.9	72.3 $\pm$ 8.5	17.2	1.3
L8Q	18234 $\pm$ 1818	22878 $\pm$ 1755	0.0053	57.5 $\pm$ 5.4	72.3 $\pm$ 5.1	14.7	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
H9L	26490 $\pm$ 1295	36318 $\pm$ 2304	0.0003	75.9 $\pm$ 5.5	107.8 $\pm$ 11.2	31.9	1.4
H9Q	20382 $\pm$ 918	27072 $\pm$ 1062	0.0001	57.3 $\pm$ 2.9	78.2 $\pm$ 5.6	20.9	1.3
H9R	21497 $\pm$ 2019	27866 $\pm$ 1854	0.0042	56.2 $\pm$ 4.2	75.2 $\pm$ 5.4	19.0	1.3
H9Y	27713 $\pm$ 2168	33834 $\pm$ 2369	0.0090	81.9 $\pm$ 8.5	101 $\pm$ 10	19.1	1.2
L10M	19028 $\pm$ 958	26110 $\pm$ 1344	0.0001	55.1 $\pm$ 4.1	78.3 $\pm$ 6.8	23.2	1.4
L10P	21054 $\pm$ 1238	26571 $\pm$ 1812	0.0042	68.3 $\pm$ 3.9	85.9 $\pm$ 5.5	17.5	1.3
L10Q	14594 $\pm$ 970	20723 $\pm$ 1583	0.0013	47.8 $\pm$ 3.3	67.3 $\pm$ 5.4	19.5	1.4
L10R	15760 $\pm$ 920	24293 $\pm$ 2170	0.0017	51.9 $\pm$ 3.3	78.9 $\pm$ 7.7	27.0	1.5
L10V	17475 $\pm$ 683	23595 $\pm$ 1256	0.0001	49.5 $\pm$ 2.6	68.8 $\pm$ 6.1	19.3	1.4
G11C	34393 $\pm$ 2207	43933 $\pm$ 3128	0.0049	111.9 $\pm$ 7.3	142.3 $\pm$ 10.3	30.4	1.3
G11D	13315 $\pm$ 1237	18851 $\pm$ 1704	0.0142	43.9 $\pm$ 4.3	61.3 $\pm$ 5.8	17.3	1.4
G11R	32525 $\pm$ 2047	41260 $\pm$ 3644	0.0339	105.2 $\pm$ 6.1	134.3 $\pm$ 12.7	29.1	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
G11S	28169 $\pm$ 1641	38524 $\pm$ 3460	0.0072	91 $\pm$ 4.9	122.9 $\pm$ 10.8	31.9	1.4
G11V	39507 $\pm$ 1757	49059 $\pm$ 1869	0.0010	121.8 $\pm$ 7	153 $\pm$ 9.2	31.3	1.2
C12G	14560 $\pm$ 1307	21780 $\pm$ 2916	0.0234	44.4 $\pm$ 3.1	64.7 $\pm$ 6.9	20.3	1.5
C12R	10869 $\pm$ 1110	16596 $\pm$ 2243	0.0128	32.9 $\pm$ 2.6	49.1 $\pm$ 5.3	16.2	1.5
C12S	15741 $\pm$ 1462	23071 $\pm$ 2829	0.0219	47.6 $\pm$ 3.2	68.6 $\pm$ 6.4	21.0	1.5
C12Y	32218 $\pm$ 2218	38717 $\pm$ 2744	0.0339	99.8 $\pm$ 5.9	118.6 $\pm$ 7.4	18.9	1.2
A13E	16631 $\pm$ 1310	23633 $\pm$ 2424	0.0083	51.2 $\pm$ 3.5	71.5 $\pm$ 6	20.2	1.4
A13G	21739 $\pm$ 1693	27200 $\pm$ 2187	0.0360	67 $\pm$ 4.3	83.6 $\pm$ 5.5	16.6	1.3
L14F	30970 $\pm$ 2383	38206 $\pm$ 2599	0.0283	97.4 $\pm$ 5.3	122.1 $\pm$ 7.4	24.7	1.2
L14H	1316 $\pm$ 125	3166 $\pm$ 428	0.0022	3.8 $\pm$ 0.2	8.8 $\pm$ 1	5.0	2.4
L14V	25550 $\pm$ 1778	31818 $\pm$ 1959	0.0249	82.5 $\pm$ 5.2	101.6 $\pm$ 5.1	19.1	1.3
R17C	33909 $\pm$ 1965	48618 $\pm$ 2267	0.0001	97.2 $\pm$ 5.8	140.5 $\pm$ 8.4	43.3	1.4

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
R17G	40647 $\pm$ 2328	50772 $\pm$ 2273	0.0028	117 $\pm$ 7.1	145.2 $\pm$ 6.2	28.2	1.3
R17H	32181 $\pm$ 2325	47769 $\pm$ 2358	0.0001	91.7 $\pm$ 6	138.1 $\pm$ 8.8	46.4	1.5
R17P	28074 $\pm$ 1526	45995 $\pm$ 2671	0.0001	80.6 $\pm$ 4.7	133.4 $\pm$ 9.9	52.8	1.6
R17S	28809 $\pm$ 1251	42089 $\pm$ 1807	0.0001	82.1 $\pm$ 3.1	121.4 $\pm$ 6.6	39.4	1.5
F18I	38335 $\pm$ 2361	49150 $\pm$ 2675	0.0026	113.3 $\pm$ 8	146.5 $\pm$ 10.7	33.2	1.3
F18L	22788 $\pm$ 1848	27677 $\pm$ 2429	0.0301	79.6 $\pm$ 3.7	97.1 $\pm$ 6.6	17.5	1.2
A20G	8349 $\pm$ 475	10555 $\pm$ 783	0.0067	30.2 $\pm$ 1.5	37.4 $\pm$ 2.4	7.2	1.3
L21H	17203 $\pm$ 1913	23891 $\pm$ 2271	0.0158	47.2 $\pm$ 4.5	66.1 $\pm$ 5.8	19.0	1.4
V22A	15790 $\pm$ 1037	22194 $\pm$ 2010	0.0077	43.9 $\pm$ 2.5	61.2 $\pm$ 5.1	17.3	1.4
V22F	29970 $\pm$ 2021	36745 $\pm$ 2458	0.0339	83.5 $\pm$ 4.6	102.5 $\pm$ 5.7	19.0	1.2
V22I	27969 $\pm$ 1731	43104 $\pm$ 3250	0.0003	75.7 $\pm$ 4.1	116.4 $\pm$ 8.5	40.7	1.5
V22L	27041 $\pm$ 1471	38357 $\pm$ 3293	0.0083	74.7 $\pm$ 3.6	105.8 $\pm$ 8.9	31.1	1.4

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
S23P	28512 $\pm$ 2197	38609 $\pm$ 2917	0.0067	88.2 $\pm$ 3.5	119.1 $\pm$ 5.7	31.0	1.4
S23T	32295 $\pm$ 2128	40230 $\pm$ 2181	0.0057	90.2 $\pm$ 5.1	112.8 $\pm$ 5.4	22.6	1.3
W24S	13019 $\pm$ 845	18420 $\pm$ 1212	0.0001	40 $\pm$ 2.5	56.7 $\pm$ 4	16.7	1.4
D25H	30857 $\pm$ 1142	37503 $\pm$ 1794	0.0053	94.9 $\pm$ 3.9	115.8 $\pm$ 6.5	20.9	1.2
I26N	32979 $\pm$ 2494	44191 $\pm$ 5046	0.0382	75.5 $\pm$ 4.2	97.3 $\pm$ 7.3	21.8	1.3
P27A	19346 $\pm$ 1192	27202 $\pm$ 1150	0.0001	51.9 $\pm$ 3.2	72.6 $\pm$ 2.3	20.7	1.4
P27L	26913 $\pm$ 1947	32775 $\pm$ 1415	0.0030	72.4 $\pm$ 5.4	90 $\pm$ 5.3	17.6	1.2
P27S	28366 $\pm$ 1590	38366 $\pm$ 1767	0.0003	70.4 $\pm$ 3.3	95.3 $\pm$ 3.6	24.9	1.4
P27T	26456 $\pm$ 954	34628 $\pm$ 1113	0.0001	62.4 $\pm$ 2.4	81.9 $\pm$ 3.2	19.5	1.3
G28E	27350 $\pm$ 1663	34034 $\pm$ 2028	0.0024	73.8 $\pm$ 4.5	91.1 $\pm$ 4.6	17.2	1.2
G28R	26315 $\pm$ 1950	32315 $\pm$ 1988	0.0062	71.5 $\pm$ 5.7	87.6 $\pm$ 5.4	16.1	1.2
G28W	27378 $\pm$ 1600	36559 $\pm$ 1783	0.0003	74 $\pm$ 4.4	97.9 $\pm$ 4.2	23.9	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
A29G	15101 $\pm$ 1719	18785 $\pm$ 1854	0.0147	44.5 $\pm$ 4.2	55.1 $\pm$ 4.4	10.6	1.2
A29P	4738 $\pm$ 402	6987 $\pm$ 388	0.0003	14 $\pm$ 1	20.6 $\pm$ 0.6	6.6	1.5
A29V	18656 $\pm$ 1649	22884 $\pm$ 1713	0.0382	55.7 $\pm$ 4.3	68.2 $\pm$ 4.4	12.5	1.2
R30G	21934 $\pm$ 2016	27320 $\pm$ 1888	0.0053	65.4 $\pm$ 5.2	80.7 $\pm$ 4	15.3	1.3
L32M	23345 $\pm$ 1826	30767 $\pm$ 2014	0.0067	66.9 $\pm$ 3.8	89.4 $\pm$ 4.5	22.5	1.3
L32Q	228 $\pm$ 24	5733 $\pm$ 357	0.0001	0.7 $\pm$ 0.1	16.9 $\pm$ 1.1	16.2	25.2
L32R	15594 $\pm$ 1339	24030 $\pm$ 1883	0.0033	45.4 $\pm$ 3.9	70.6 $\pm$ 5.6	25.2	1.5
L32V	17391 $\pm$ 1265	25028 $\pm$ 1678	0.0018	51.2 $\pm$ 3.7	73.7 $\pm$ 4.7	22.5	1.4
D33A	21613 $\pm$ 1926	37153 $\pm$ 2439	0.0001	55.1 $\pm$ 3.5	94.5 $\pm$ 3.5	39.4	1.7
D33E	32178 $\pm$ 2816	44926 $\pm$ 3037	0.0010	81.8 $\pm$ 5.9	116.8 $\pm$ 7.1	34.9	1.4
D33V	8815 $\pm$ 815	28371 $\pm$ 2762	0.0001	22.3 $\pm$ 1.7	71 $\pm$ 4.2	48.7	3.2
L36M	29476 $\pm$ 1787	37839 $\pm$ 2103	0.0030	75.8 $\pm$ 4.5	97.4 $\pm$ 5.7	21.6	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
L36V	32854 $\pm$ 2003	45155 $\pm$ 2152	0.0001	87.7 $\pm$ 8.1	118.1 $\pm$ 7.7	30.4	1.4
A37E	17508 $\pm$ 1781	22216 $\pm$ 922	0.0039	51.1 $\pm$ 3.2	68.6 $\pm$ 3.1	17.5	1.3
A37G	20059 $\pm$ 1634	26374 $\pm$ 1068	0.0011	59.5 $\pm$ 3.1	81.2 $\pm$ 3.3	21.7	1.3
A37S	28548 $\pm$ 1621	36678 $\pm$ 2507	0.0090	68.2 $\pm$ 2.9	87.8 $\pm$ 5.4	19.6	1.3
R38G	20871 $\pm$ 1596	26474 $\pm$ 1182	0.0017	59.2 $\pm$ 3.2	76.8 $\pm$ 3.1	17.5	1.3
R38M	27519 $\pm$ 2289	33201 $\pm$ 1837	0.0104	82.2 $\pm$ 4.6	105.3 $\pm$ 8.7	23.2	1.2
R38W	13728 $\pm$ 1660	19031 $\pm$ 797	0.0026	39.4 $\pm$ 3.1	58.3 $\pm$ 2	18.9	1.4
T39A	14133 $\pm$ 599	22863 $\pm$ 1308	0.0001	58 $\pm$ 2.5	92.9 $\pm$ 4.5	35.0	1.6
T39K	14243 $\pm$ 982	19261 $\pm$ 1065	0.0010	57.9 $\pm$ 3.6	78 $\pm$ 3.4	20.1	1.4
T39M	18868 $\pm$ 1035	29341 $\pm$ 1094	0.0001	42.9 $\pm$ 2.6	66.7 $\pm$ 3.3	23.8	1.6
T39R	16386 $\pm$ 946	19594 $\pm$ 1257	0.0049	66.6 $\pm$ 3.3	79.3 $\pm$ 4.2	12.7	1.2
T39S	22746 $\pm$ 1704	30290 $\pm$ 1697	0.0010	68.8 $\pm$ 3.9	98.5 $\pm$ 10.1	29.6	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
T41A	23027 $\pm$ 1729	35730 $\pm$ 2325	0.0001	93.8 $\pm$ 6.4	144.3 $\pm$ 7.5	50.5	1.6
T41N	15106 $\pm$ 1455	27001 $\pm$ 1828	0.0001	61.7 $\pm$ 5.7	109.4 $\pm$ 6.3	47.7	1.8
T41S	36978 $\pm$ 1637	47987 $\pm$ 2574	0.0001	83 $\pm$ 3.1	108.3 $\pm$ 5.2	25.2	1.3
G43A	547 $\pm$ 39	9152 $\pm$ 903	0.0001	2.1 $\pm$ 0.2	35.6 $\pm$ 4.2	33.6	16.7
L45M	10167 $\pm$ 738	15884 $\pm$ 1038	0.0001	35.4 $\pm$ 3.2	55.3 $\pm$ 4.8	20.0	1.6
L45V	7728 $\pm$ 553	12995 $\pm$ 870	0.0001	27 $\pm$ 2.4	45.5 $\pm$ 4.1	18.5	1.7
H46D	5064 $\pm$ 346	12824 $\pm$ 844	0.0001	17.5 $\pm$ 1.4	44.8 $\pm$ 3.9	27.3	2.5
H46N	4890 $\pm$ 293	16015 $\pm$ 971	0.0001	16.9 $\pm$ 1.3	55.9 $\pm$ 4.6	39.0	3.3
H46Q	5784 $\pm$ 357	12138 $\pm$ 771	0.0001	20 $\pm$ 1.5	42.4 $\pm$ 3.6	22.4	2.1
E48A	1795 $\pm$ 172	7438 $\pm$ 547	0.0001	7.4 $\pm$ 1	29.1 $\pm$ 2.7	21.7	4.1
F50Y	756 $\pm$ 43	15051 $\pm$ 1103	0.0001	2.4 $\pm$ 0.2	46.3 $\pm$ 4.9	43.9	19.9
M51R	14619 $\pm$ 996	18178 $\pm$ 722	0.0039	53.3 $\pm$ 4	65.5 $\pm$ 2.8	12.1	1.2

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
M51T	9539 $\pm$ 615	17742 $\pm$ 498	0.0001	37.8 $\pm$ 2.1	71.1 $\pm$ 2.2	33.3	1.9
M51V	8888 $\pm$ 629	12943 $\pm$ 674	0.0001	34.1 $\pm$ 2.8	49.2 $\pm$ 3.1	15.1	1.5
N53H	4889 $\pm$ 672	10065 $\pm$ 346	0.0001	19.2 $\pm$ 2.3	40.3 $\pm$ 1.4	21.1	2.1
N53I	12636 $\pm$ 1899	20010 $\pm$ 2488	0.0006	35 $\pm$ 3	57.2 $\pm$ 3.8	22.2	1.6
N53S	15799 $\pm$ 1945	25411 $\pm$ 2907	0.0007	47.3 $\pm$ 3.7	75.3 $\pm$ 4.1	28.0	1.6
N53T	16203 $\pm$ 1515	26147 $\pm$ 2763	0.0001	49.4 $\pm$ 3.1	78.4 $\pm$ 4.1	29.0	1.6
L54H	BLD	6158 $\pm$ 377	0.0001	N/A	17.5 $\pm$ 0.8	17.5	NC
L54R	15536 $\pm$ 1823	23973 $\pm$ 743	0.0001	44.4 $\pm$ 4.6	70.1 $\pm$ 3.1	25.8	1.5
L54V	24595 $\pm$ 2022	30741 $\pm$ 1942	0.0045	69.6 $\pm$ 4	87.9 $\pm$ 4.5	18.4	1.3
D55A	16170 $\pm$ 1627	21497 $\pm$ 801	0.0010	47 $\pm$ 4.6	63.3 $\pm$ 3.4	16.3	1.3
D55E	16212 $\pm$ 1607	22237 $\pm$ 896	0.0002	47 $\pm$ 4.3	66.2 $\pm$ 4.6	19.2	1.4
D55H	9076 $\pm$ 1049	16638 $\pm$ 569	0.0001	27.3 $\pm$ 3	50.4 $\pm$ 2.9	23.1	1.8

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
D55Y	2268 $\pm$ 94	9956 $\pm$ 562	0.0001	7.5 $\pm$ 0.6	32.1 $\pm$ 1.9	24.5	4.4
C56W	BLD	1854 $\pm$ 140	0.0001	N/A	5.6 $\pm$ 0.4	5.6	NC
E58K	11757 $\pm$ 839	18105 $\pm$ 1138	0.0001	37.2 $\pm$ 2.7	57.6 $\pm$ 4.2	20.5	1.5
E59A	17204 $\pm$ 1538	21575 $\pm$ 1115	0.0014	47 $\pm$ 3.9	58.9 $\pm$ 2.2	11.9	1.3
E59D	22266 $\pm$ 1484	28238 $\pm$ 1077	0.0005	69.7 $\pm$ 3.8	89.5 $\pm$ 3.5	19.8	1.3
E59G	4551 $\pm$ 506	12357 $\pm$ 924	0.0001	12.4 $\pm$ 0.9	35.1 $\pm$ 1.6	22.7	2.7
E59Q	13611 $\pm$ 1152	18673 $\pm$ 1404	0.0011	42.7 $\pm$ 3.2	58.8 $\pm$ 3.9	16.0	1.4
E59V	2072 $\pm$ 168	7546 $\pm$ 732	0.0001	6.7 $\pm$ 0.6	24.4 $\pm$ 2.8	17.8	3.6
P60A	19972 $\pm$ 1596	26820 $\pm$ 1669	0.0006	54.9 $\pm$ 4	73.2 $\pm$ 3	18.3	1.3
P60Q	15470 $\pm$ 799	26238 $\pm$ 1132	0.0001	48.7 $\pm$ 2	82.7 $\pm$ 2.9	34.0	1.7
P60R	10622 $\pm$ 882	17095 $\pm$ 698	0.0001	30 $\pm$ 2.1	48.8 $\pm$ 2	18.8	1.6
D61E	29588 $\pm$ 1345	37109 $\pm$ 2077	0.0049	97.9 $\pm$ 6	119.2 $\pm$ 5	21.4	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
D61V	15741 $\pm$ 668	21299 $\pm$ 748	0.0001	54.8 $\pm$ 2.9	74.8 $\pm$ 3.9	20.0	1.4
S62A	31726 $\pm$ 1779	38602 $\pm$ 2163	0.0030	95.2 $\pm$ 3.8	115.5 $\pm$ 4.2	20.2	1.2
S62C	12299 $\pm$ 669	16978 $\pm$ 1074	0.0006	41.3 $\pm$ 1.9	58.2 $\pm$ 4.6	16.9	1.4
S62F	10360 $\pm$ 706	15534 $\pm$ 903	0.0002	34.5 $\pm$ 1.7	52.6 $\pm$ 3	18.1	1.5
S62P	245 $\pm$ 39	6945 $\pm$ 844	0.0001	0.7 $\pm$ 0.1	19.3 $\pm$ 1.6	18.6	28.3
S62Y	12108 $\pm$ 1047	19476 $\pm$ 875	0.0001	40 $\pm$ 2.4	66.7 $\pm$ 3.7	26.7	1.6
I64L	229 $\pm$ 32	8452 $\pm$ 484	0.0001	0.7 $\pm$ 0.1	24.3 $\pm$ 1.2	23.6	36.9
I64V	18259 $\pm$ 1030	27706 $\pm$ 637	0.0001	54.5 $\pm$ 3.2	82.7 $\pm$ 2.6	28.2	1.5
S65C	26986 $\pm$ 2021	35417 $\pm$ 2097	0.0022	61.1 $\pm$ 2.3	81 $\pm$ 1.9	19.9	1.3
S65G	19996 $\pm$ 2296	33127 $\pm$ 2448	0.0005	64 $\pm$ 7.4	105.3 $\pm$ 7.1	41.3	1.7
S65R	37555 $\pm$ 2042	45657 $\pm$ 2084	0.0053	87.1 $\pm$ 4	105.7 $\pm$ 2.4	18.5	1.2
E66D	24426 $\pm$ 1399	30874 $\pm$ 1190	0.0007	56.4 $\pm$ 2	72.2 $\pm$ 2.3	15.8	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
E66V	10943 $\pm$ 1124	15435 $\pm$ 1251	0.0007	24.7 $\pm$ 1.7	35.2 $\pm$ 1.7	10.5	1.4
K67E	30290 $\pm$ 1420	46106 $\pm$ 1265	0.0001	70.7 $\pm$ 2.7	108.2 $\pm$ 2.8	37.6	1.5
K67M	22374 $\pm$ 1366	33812 $\pm$ 1237	0.0001	53.3 $\pm$ 2.9	81.1 $\pm$ 2.6	27.8	1.5
K67N	30951 $\pm$ 2447	48271 $\pm$ 1855	0.0001	73.9 $\pm$ 5.6	115.9 $\pm$ 4.1	42.0	1.6
K67Q	33571 $\pm$ 1439	48101 $\pm$ 1363	0.0001	78.2 $\pm$ 2.3	113.2 $\pm$ 3.4	35.0	1.4
K67T	29063 $\pm$ 2114	42744 $\pm$ 1271	0.0001	69.3 $\pm$ 4.9	102.5 $\pm$ 2.6	33.2	1.5
L68I	1191 $\pm$ 125	9012 $\pm$ 534	0.0001	2.8 $\pm$ 0.3	21.5 $\pm$ 1.1	18.7	7.6
F69I	376 $\pm$ 38	10829 $\pm$ 488	0.0001	0.9 $\pm$ 0.1	25.4 $\pm$ 0.8	24.5	28.8
F69Y	1500 $\pm$ 119	18806 $\pm$ 1141	0.0001	3.3 $\pm$ 0.2	40.7 $\pm$ 2.2	37.4	12.5
M70I	24534 $\pm$ 1064	32895 $\pm$ 1518	0.0001	60.7 $\pm$ 2.7	82.2 $\pm$ 4.6	21.5	1.3
M70K	25582 $\pm$ 1732	38457 $\pm$ 1757	0.0001	62.5 $\pm$ 3	94.9 $\pm$ 4.1	32.5	1.5
M70L	26515 $\pm$ 1172	31930 $\pm$ 1211	0.0024	63.9 $\pm$ 1.4	78.4 $\pm$ 3.4	14.5	1.2

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
M70R	27578 $\pm$ 2110	42595 $\pm$ 1951	0.0001	59.4 $\pm$ 4	93 $\pm$ 5	33.6	1.5
E71A	23766 $\pm$ 1537	32700 $\pm$ 1312	0.0001	59.3 $\pm$ 4.5	81.1 $\pm$ 3.6	21.8	1.4
E71D	26962 $\pm$ 1987	36176 $\pm$ 2174	0.0009	61.1 $\pm$ 2.5	82.7 $\pm$ 3.1	21.7	1.3
E71G	22820 $\pm$ 1979	32128 $\pm$ 878	0.0001	54.7 $\pm$ 3	80.3 $\pm$ 3.4	25.6	1.4
E71Q	29109 $\pm$ 1574	37795 $\pm$ 1474	0.0003	70.8 $\pm$ 2.4	93.3 $\pm$ 3.4	22.5	1.3
E71V	25328 $\pm$ 994	33957 $\pm$ 879	0.0001	62.8 $\pm$ 2.8	85.3 $\pm$ 3.8	22.4	1.3
M72L	8208 $\pm$ 664	23988 $\pm$ 1422	0.0001	18.5 $\pm$ 1.1	54.9 $\pm$ 2.1	36.4	2.9
M72T	25205 $\pm$ 1791	32476 $\pm$ 2471	0.0206	57 $\pm$ 2.4	73.4 $\pm$ 3.3	16.5	1.3
A73S	23566 $\pm$ 1631	31993 $\pm$ 1944	0.0033	53.7 $\pm$ 2.9	73.3 $\pm$ 3	19.6	1.4
A73T	23379 $\pm$ 1999	28403 $\pm$ 1642	0.0283	53.6 $\pm$ 3.3	66 $\pm$ 2.2	12.4	1.2
E74D	28411 $\pm$ 1782	39202 $\pm$ 2134	0.0003	69.6 $\pm$ 2.7	96.8 $\pm$ 2.7	27.2	1.4
E74G	23718 $\pm$ 1447	33068 $\pm$ 1675	0.0002	58.8 $\pm$ 2.8	82.9 $\pm$ 3.5	24.2	1.4

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
E74K	23026 $\pm$ 2084	27539 $\pm$ 1592	0.0193	52.4 $\pm$ 4.3	63.1 $\pm$ 2.4	10.6	1.2
E74V	20975 $\pm$ 1489	25386 $\pm$ 1823	0.0234	51.6 $\pm$ 3.1	63.2 $\pm$ 4.1	11.6	1.2
L75F	25253 $\pm$ 1313	30602 $\pm$ 1493	0.0042	63.5 $\pm$ 3.6	76.7 $\pm$ 3.1	13.3	1.2
L75P	4084 $\pm$ 434	5513 $\pm$ 287	0.0111	9.7 $\pm$ 0.9	13.6 $\pm$ 1	3.9	1.4
M76V	11543 $\pm$ 644	20077 $\pm$ 1484	0.0001	30 $\pm$ 1.2	51.3 $\pm$ 2.6	21.3	1.7
V77I	29128 $\pm$ 1593	36588 $\pm$ 2669	0.0360	72 $\pm$ 3.8	87.4 $\pm$ 2.9	15.4	1.3
V77L	29482 $\pm$ 1970	35834 $\pm$ 1940	0.0174	77 $\pm$ 5.5	92.8 $\pm$ 3.2	15.7	1.2
S78L	27575 $\pm$ 1856	34892 $\pm$ 1683	0.0024	68.9 $\pm$ 2.5	89.4 $\pm$ 3.2	20.5	1.3
S78P	2263 $\pm$ 319	3971 $\pm$ 333	0.0014	5.4 $\pm$ 0.7	9.7 $\pm$ 0.5	4.3	1.8
E79A	24732 $\pm$ 1717	33721 $\pm$ 1802	0.0011	72 $\pm$ 4.8	100.2 $\pm$ 6.9	28.3	1.4
E79D	38422 $\pm$ 3185	51309 $\pm$ 3083	0.0008	112.5 $\pm$ 9.3	153.4 $\pm$ 11.9	40.8	1.3
E79G	23729 $\pm$ 2129	34762 $\pm$ 2171	0.0005	68.9 $\pm$ 5.6	104.1 $\pm$ 8.5	35.2	1.5

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
E79K	12002 $\pm$ 931	19360 $\pm$ 953	0.0001	29.9 $\pm$ 1.3	50.5 $\pm$ 3	20.6	1.6
E79Q	31940 $\pm$ 2387	44470 $\pm$ 3000	0.0007	92.6 $\pm$ 6.2	134 $\pm$ 11.8	41.4	1.4
E79V	3360 $\pm$ 551	8915 $\pm$ 565	0.0001	9.8 $\pm$ 1.5	26.3 $\pm$ 1.9	16.6	2.7
G80A	12723 $\pm$ 1236	21243 $\pm$ 1698	0.0001	35.3 $\pm$ 3.2	60.7 $\pm$ 5.7	25.4	1.7
G80C	4279 $\pm$ 732	8085 $\pm$ 487	0.0005	12.5 $\pm$ 2	24 $\pm$ 1.6	11.5	1.9
G80S	14825 $\pm$ 1175	24788 $\pm$ 1376	0.0001	43.2 $\pm$ 3.3	73.8 $\pm$ 5.1	30.6	1.7
W81L	BLD	1190 $\pm$ 99	0.0001	N/A	4.4 $\pm$ 0.3	4.4	NC
K82E	7610 $\pm$ 608	10952 $\pm$ 967	0.0100	30.7 $\pm$ 2.3	43.7 $\pm$ 3.2	12.9	1.4
K82M	19592 $\pm$ 1306	25993 $\pm$ 2122	0.0266	72.6 $\pm$ 4	94.8 $\pm$ 5.2	22.3	1.3
K82N	11724 $\pm$ 855	17397 $\pm$ 1132	0.0005	43.5 $\pm$ 2.6	63.9 $\pm$ 2.5	20.4	1.5
K82R	22252 $\pm$ 1312	27326 $\pm$ 1986	0.0455	83.6 $\pm$ 4.2	101.4 $\pm$ 5.6	17.7	1.2
K82T	13117 $\pm$ 769	17594 $\pm$ 1185	0.0026	49.2 $\pm$ 2.4	65.5 $\pm$ 3.5	16.3	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
D83A	19999 $\pm$ 1698	24545 $\pm$ 1346	0.0067	65.6 $\pm$ 3.9	81 $\pm$ 2.6	15.4	1.2
D83E	26423 $\pm$ 1478	41691 $\pm$ 3309	0.0007	76.3 $\pm$ 3.5	120.2 $\pm$ 9	43.9	1.6
D83G	16734 $\pm$ 1241	21951 $\pm$ 1455	0.0049	54.7 $\pm$ 2.5	72 $\pm$ 3	17.3	1.3
D83V	14758 $\pm$ 1130	25238 $\pm$ 1768	0.0001	45.8 $\pm$ 2.2	78.5 $\pm$ 3.9	32.7	1.7
A84E	9978 $\pm$ 952	16862 $\pm$ 1319	0.0003	27.7 $\pm$ 1.8	48.6 $\pm$ 3.9	20.9	1.7
A84G	9870 $\pm$ 942	18181 $\pm$ 1377	0.0001	28.6 $\pm$ 2.3	52.4 $\pm$ 3.3	23.9	1.8
A84P	180 $\pm$ 47	1255 $\pm$ 141	0.0001	0.6 $\pm$ 0.2	3.9 $\pm$ 0.4	3.3	7.0
A84S	27798 $\pm$ 2763	36913 $\pm$ 2263	0.0042	84.8 $\pm$ 5	116.1 $\pm$ 5.6	31.3	1.3
A84T	16960 $\pm$ 1350	23585 $\pm$ 2022	0.0072	48.8 $\pm$ 2.7	69.3 $\pm$ 6	20.5	1.4
A84V	34751 $\pm$ 2600	41833 $\pm$ 2901	0.0455	94.9 $\pm$ 4.5	115.4 $\pm$ 6	20.5	1.2
G85A	3114 $\pm$ 442	8107 $\pm$ 550	0.0001	7.9 $\pm$ 0.9	20.8 $\pm$ 1.2	12.9	2.6
G85C	926 $\pm$ 66	3079 $\pm$ 427	0.0001	2.4 $\pm$ 0.2	7.5 $\pm$ 0.8	5.1	3.3

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
G85R	9145 $\pm$ 1128	13622 $\pm$ 1053	0.0039	22.5 $\pm$ 2.2	33.7 $\pm$ 1.5	11.2	1.5
Y86F	12275 $\pm$ 707	16114 $\pm$ 468	0.0002	31 $\pm$ 1.7	41 $\pm$ 1.7	10.0	1.3
E87G	16130 $\pm$ 877	20394 $\pm$ 867	0.0008	41 $\pm$ 2.6	52 $\pm$ 3	11.0	1.3
Y88H	11199 $\pm$ 689	16074 $\pm$ 612	0.0001	28.4 $\pm$ 1.3	41.5 $\pm$ 1.6	13.1	1.4
Y88N	5381 $\pm$ 557	7561 $\pm$ 298	0.0001	13.5 $\pm$ 1.1	19.5 $\pm$ 0.9	6.0	1.4
L89V	26558 $\pm$ 1501	33849 $\pm$ 1243	0.0005	63.4 $\pm$ 4.6	80.7 $\pm$ 4.4	17.3	1.3
I91F	353 $\pm$ 36	3846 $\pm$ 338	0.0001	1 $\pm$ 0.1	9.7 $\pm$ 0.5	8.7	10.9
I91L	17057 $\pm$ 1308	28279 $\pm$ 1631	0.0001	54.3 $\pm$ 6	91.4 $\pm$ 9.9	37.0	1.7
I91M	19360 $\pm$ 1837	32190 $\pm$ 1335	0.0001	47.9 $\pm$ 3.4	82.4 $\pm$ 3.8	34.5	1.7
I91S	946 $\pm$ 38	3966 $\pm$ 176	0.0001	2.5 $\pm$ 0.2	10.2 $\pm$ 0.6	7.7	4.2
M96L	24584 $\pm$ 1414	37462 $\pm$ 1866	0.0001	61.8 $\pm$ 2.8	93.8 $\pm$ 3.1	32.0	1.5
M96T	12103 $\pm$ 1633	18415 $\pm$ 1827	0.0033	30.3 $\pm$ 3.3	46.7 $\pm$ 3.4	16.4	1.5

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
A97D	17634 $\pm$ 1789	29319 $\pm$ 4081	0.0039	45 $\pm$ 3.4	74.5 $\pm$ 9.5	29.5	1.7
A97S	21262 $\pm$ 1383	27841 $\pm$ 2335	0.0128	55.7 $\pm$ 3.7	70.9 $\pm$ 4.2	15.1	1.3
A97T	11157 $\pm$ 776	19875 $\pm$ 1502	0.0001	29.4 $\pm$ 2.2	50.9 $\pm$ 2.7	21.4	1.8
P98H	21896 $\pm$ 1232	29920 $\pm$ 1808	0.0013	60.8 $\pm$ 3.1	83.4 $\pm$ 4.6	22.5	1.4
P98L	24223 $\pm$ 1555	31835 $\pm$ 2399	0.0072	69 $\pm$ 5.5	88.5 $\pm$ 6.3	19.6	1.3
P98R	24969 $\pm$ 1730	31289 $\pm$ 2550	0.0405	69.4 $\pm$ 4	85.8 $\pm$ 5.8	16.4	1.3
Q99E	25264 $\pm$ 1668	34635 $\pm$ 3117	0.0104	70.3 $\pm$ 4.1	95.8 $\pm$ 7.9	25.5	1.4
Q99L	23382 $\pm$ 1548	33479 $\pm$ 2746	0.0012	65.9 $\pm$ 5.1	93.4 $\pm$ 7.3	27.4	1.4
Q99P	3034 $\pm$ 340	9885 $\pm$ 794	0.0001	8.8 $\pm$ 1.2	28 $\pm$ 2.4	19.1	3.3
Q99R	32963 $\pm$ 1757	41024 $\pm$ 3001	0.0193	93.4 $\pm$ 6.3	114.8 $\pm$ 8	21.4	1.2
D101A	10144 $\pm$ 1069	14707 $\pm$ 1289	0.0049	23.9 $\pm$ 3	34.1 $\pm$ 3.3	10.2	1.5
D101E	10465 $\pm$ 624	14682 $\pm$ 993	0.0010	23.9 $\pm$ 1.6	34 $\pm$ 2.8	10.1	1.4

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
D101 G	18091 $\pm$ 1103	23672 $\pm$ 1428	0.0033	41.8 $\pm$ 3.1	54.5 $\pm$ 3.8	12.7	1.3
D101 H	7311 $\pm$ 556	10493 $\pm$ 561	0.0002	16.5 $\pm$ 1.2	23.8 $\pm$ 1.3	7.3	1.4
D101 V	3368 $\pm$ 179	7489 $\pm$ 936	0.0001	7.8 $\pm$ 0.5	18 $\pm$ 2.6	10.2	2.2
S102 A	17330 $\pm$ 2084	26790 $\pm$ 1958	0.0018	42.6 $\pm$ 3.5	69.9 $\pm$ 5.1	27.3	1.6
S102 P	27252 $\pm$ 1778	35885 $\pm$ 2754	0.0111	69.4 $\pm$ 3.4	91.7 $\pm$ 5	22.3	1.3
S102 T	22123 $\pm$ 2319	29662 $\pm$ 2559	0.0339	56.4 $\pm$ 5.2	76.9 $\pm$ 6.2	20.5	1.3
G104 A	5271 $\pm$ 397	19670 $\pm$ 1202	0.0001	14.8 $\pm$ 1	55.2 $\pm$ 3	40.4	3.7
G104 D	14123 $\pm$ 1096	24797 $\pm$ 1771	0.0001	39.3 $\pm$ 2.6	69.8 $\pm$ 4.7	30.5	1.8
G104 S	5720 $\pm$ 464	22242 $\pm$ 1000	0.0001	17.9 $\pm$ 1.8	69.8 $\pm$ 5.8	52.0	3.9
R105 G	16513 $\pm$ 681	22993 $\pm$ 1042	0.0001	38 $\pm$ 2.1	53.3 $\pm$ 3.5	15.3	1.4
R105 I	9696 $\pm$ 798	12128 $\pm$ 1157	0.0158	33.4 $\pm$ 2.2	41.6 $\pm$ 3.1	8.2	1.3
R105 K	25495 $\pm$ 1793	31647 $\pm$ 2251	0.0360	76.2 $\pm$ 2.9	96.7 $\pm$ 5.2	20.5	1.2

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
R105 T	12553 $\pm$ 603	17062 $\pm$ 1134	0.0020	44 $\pm$ 2.2	59.6 $\pm$ 3.9	15.6	1.4
L106 H	856 $\pm$ 58	3009 $\pm$ 399	0.0001	3 $\pm$ 0.2	10.2 $\pm$ 1.1	7.3	3.5
L106 I	13485 $\pm$ 1014	20120 $\pm$ 1416	0.0002	46.4 $\pm$ 2.7	70 $\pm$ 4.7	23.6	1.5
L106 P	8835 $\pm$ 878	16075 $\pm$ 1039	0.0001	30.7 $\pm$ 2.7	56.5 $\pm$ 3.9	25.8	1.8
L106 V	15393 $\pm$ 1288	20991 $\pm$ 1611	0.0033	53.6 $\pm$ 4.3	73.4 $\pm$ 5.9	19.8	1.4
Q107 E	13148 $\pm$ 985	16149 $\pm$ 1059	0.0111	45.7 $\pm$ 3.1	56.2 $\pm$ 3.3	10.4	1.2
Q107 H	12307 $\pm$ 487	14822 $\pm$ 384	0.0001	41.7 $\pm$ 1.5	50.8 $\pm$ 2	9.1	1.2
Q107 K	14579 $\pm$ 2689	20402 $\pm$ 3399	0.0128	38.2 $\pm$ 3.9	54.6 $\pm$ 4.8	16.4	1.4
A108 E	11629 $\pm$ 835	15648 $\pm$ 1305	0.0111	38.4 $\pm$ 2.6	52.6 $\pm$ 4.6	14.2	1.4
A108 V	4914 $\pm$ 799	17249 $\pm$ 2284	0.0001	13.3 $\pm$ 1.7	47.7 $\pm$ 4.6	34.4	3.5
D109 A	6345 $\pm$ 1034	13742 $\pm$ 1780	0.0002	17.5 $\pm$ 2.2	38 $\pm$ 3.7	20.4	2.2
D109 E	13839 $\pm$ 1179	16926 $\pm$ 1156	0.0147	41.3 $\pm$ 3.4	50.6 $\pm$ 3.6	9.3	1.2

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
D109H	7540 $\pm$ 684	16483 $\pm$ 1317	0.0001	24.6 $\pm$ 1.7	54.6 $\pm$ 3.5	30.0	2.2
D109N	1475 $\pm$ 83	12358 $\pm$ 973	0.0001	5 $\pm$ 0.3	41.5 $\pm$ 2.8	36.5	8.4
D109Y	212 $\pm$ 30	2530 $\pm$ 415	0.0001	0.7 $\pm$ 0.1	8.2 $\pm$ 1.1	7.5	11.9
P110T	20474 $\pm$ 1528	26745 $\pm$ 1678	0.0049	62.6 $\pm$ 5.9	81.2 $\pm$ 6.5	18.6	1.3
F113V	341 $\pm$ 41	3614 $\pm$ 596	0.0001	1.1 $\pm$ 0.1	10.3 $\pm$ 1	9.2	10.6
F113Y	BLD	1328 $\pm$ 79	0.0001	N/A	4.4 $\pm$ 0.3	4.4	NC
P114L	6229 $\pm$ 901	7973 $\pm$ 626	0.0062	18.3 $\pm$ 2.1	23.7 $\pm$ 1.3	5.4	1.3
H115D	10284 $\pm$ 1141	15258 $\pm$ 1412	0.0028	30.7 $\pm$ 2.9	44.8 $\pm$ 3	14.1	1.5
H115N	13745 $\pm$ 890	23018 $\pm$ 1098	0.0001	44.9 $\pm$ 2.5	75 $\pm$ 2.5	30.1	1.7
G116R	1922 $\pm$ 143	5251 $\pm$ 464	0.0001	5.4 $\pm$ 0.3	15.4 $\pm$ 1.5	9.9	2.7
I117M	20226 $\pm$ 1373	31280 $\pm$ 1153	0.0001	54.2 $\pm$ 3.9	83.5 $\pm$ 3.6	29.4	1.6
I117T	1607 $\pm$ 54	3303 $\pm$ 308	0.0001	4.3 $\pm$ 0.2	9 $\pm$ 0.9	4.7	2.1

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
A121 V	7301 $\pm$ 253	26639 $\pm$ 1124	0.0001	21.5 $\pm$ 1.2	78.2 $\pm$ 4.2	56.7	3.7
Y123 D	15093 $\pm$ 815	18723 $\pm$ 1237	0.0083	43.4 $\pm$ 1.6	53.6 $\pm$ 2.7	10.2	1.2
Y123 F	22066 $\pm$ 1408	33544 $\pm$ 1384	0.0001	63.6 $\pm$ 3.3	97.4 $\pm$ 3.4	33.8	1.5
Y123 N	13817 $\pm$ 816	20466 $\pm$ 846	0.0001	40.9 $\pm$ 3.2	60.6 $\pm$ 4.1	19.7	1.5
Y123 S	14556 $\pm$ 986	21255 $\pm$ 1484	0.0008	41.7 $\pm$ 2.1	61 $\pm$ 3.6	19.3	1.5
V124 I	32074 $\pm$ 1858	43288 $\pm$ 2179	0.0003	80.7 $\pm$ 2	111.3 $\pm$ 4.5	30.6	1.4
H125 D	995 $\pm$ 106	3282 $\pm$ 375	0.0001	2.3 $\pm$ 0.2	8.8 $\pm$ 1.4	6.5	3.3
H125 N	14162 $\pm$ 994	20228 $\pm$ 1240	0.0006	33.5 $\pm$ 1.8	48.4 $\pm$ 2.7	14.9	1.4
H125 R	14738 $\pm$ 699	24004 $\pm$ 987	0.0001	36 $\pm$ 1.2	59.1 $\pm$ 1.9	23.0	1.6
S126 C	7046 $\pm$ 488	10050 $\pm$ 554	0.0004	16.9 $\pm$ 1.1	24.5 $\pm$ 1.5	7.5	1.4
S126 I	28685 $\pm$ 1923	35340 $\pm$ 2027	0.0234	69.8 $\pm$ 5.1	85.9 $\pm$ 5.3	16.0	1.2
K127 E	8968 $\pm$ 519	11003 $\pm$ 768	0.0147	25.8 $\pm$ 1.1	32.2 $\pm$ 2.3	6.4	1.2

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
G128 A	8484 $\pm$ 872	10204 $\pm$ 703	0.0319	20.8 $\pm$ 2	25.9 $\pm$ 2.3	5.1	1.2
L129 V	12614 $\pm$ 1265	19488 $\pm$ 1603	0.0012	31.8 $\pm$ 3.3	48.1 $\pm$ 4.5	16.4	1.5
K130 M	12335 $\pm$ 890	16496 $\pm$ 921	0.0020	30.5 $\pm$ 2.1	41.4 $\pm$ 2.6	10.9	1.3
K130 N	8597 $\pm$ 678	12595 $\pm$ 989	0.0017	21.5 $\pm$ 1.9	31.5 $\pm$ 3	10.1	1.5
K130 Q	11880 $\pm$ 450	16001 $\pm$ 701	0.0001	35.8 $\pm$ 2.6	47.8 $\pm$ 3.1	12.0	1.4
L131 V	18644 $\pm$ 1664	24913 $\pm$ 3151	0.0319	40.5 $\pm$ 2.8	53.2 $\pm$ 5.3	12.7	1.3
I133 L	24431 $\pm$ 1181	31550 $\pm$ 1420	0.0004	60.7 $\pm$ 2.7	78.2 $\pm$ 3.1	17.5	1.3
I133 T	4362 $\pm$ 397	10255 $\pm$ 335	0.0001	10.8 $\pm$ 1	25.8 $\pm$ 1.1	15.0	2.4
I133 V	38738 $\pm$ 1624	47299 $\pm$ 1885	0.0007	96.2 $\pm$ 3.7	118.1 $\pm$ 5.1	21.9	1.2
A135 E	10143 $\pm$ 752	12954 $\pm$ 678	0.0045	25.1 $\pm$ 1.5	32.5 $\pm$ 1.6	7.4	1.3
A135 G	29959 $\pm$ 2193	36552 $\pm$ 2309	0.0206	73.9 $\pm$ 3.8	90 $\pm$ 3.6	16.1	1.2
A135 S	16777 $\pm$ 897	21383 $\pm$ 1125	0.0020	45.6 $\pm$ 2.9	57.9 $\pm$ 3.2	12.2	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
A135 T	7906 $\pm$ 694	18890 $\pm$ 2092	0.0001	17.4 $\pm$ 1.3	40.5 $\pm$ 3.4	23.2	2.4
D136 A	8054 $\pm$ 482	12166 $\pm$ 927	0.0001	20.4 $\pm$ 1.1	29.8 $\pm$ 1	9.4	1.5
D136 N	5079 $\pm$ 248	9827 $\pm$ 630	0.0001	13 $\pm$ 0.8	24.2 $\pm$ 0.9	11.2	1.9
D136 V	17164 $\pm$ 1203	47647 $\pm$ 3779	0.0001	42.2 $\pm$ 1.7	116.4 $\pm$ 5.5	74.2	2.8
V137 A	22393 $\pm$ 1429	40016 $\pm$ 2785	0.0001	61.1 $\pm$ 4.6	106.6 $\pm$ 5.9	45.4	1.8
V137 D	516 $\pm$ 80	4757 $\pm$ 618	0.0001	1.4 $\pm$ 0.2	13 $\pm$ 1.6	11.6	9.2
V137 G	16515 $\pm$ 1170	36258 $\pm$ 1701	0.0001	45.9 $\pm$ 4.2	98.2 $\pm$ 5	52.4	2.2
V137 I	12148 $\pm$ 597	21313 $\pm$ 987	0.0001	32.8 $\pm$ 1.6	57.4 $\pm$ 2.5	24.7	1.8
V137 L	15359 $\pm$ 656	19794 $\pm$ 1475	0.0045	41.6 $\pm$ 2.1	53.3 $\pm$ 3.7	11.7	1.3
G138 A	4768 $\pm$ 480	11112 $\pm$ 732	0.0001	14.4 $\pm$ 1.1	34.5 $\pm$ 1.5	20.1	2.3
N139 H	29115 $\pm$ 2336	40678 $\pm$ 3158	0.0024	73.1 $\pm$ 5.4	101.2 $\pm$ 7.1	28.1	1.4
N139 I	17180 $\pm$ 1455	26326 $\pm$ 1627	0.0001	51.8 $\pm$ 5.1	78.3 $\pm$ 4.5	26.4	1.5

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
N139 K	33797 $\pm$ 2244	45090 $\pm$ 2667	0.0022	93.6 $\pm$ 5.8	127.4 $\pm$ 8.8	33.8	1.3
N139 Y	19998 $\pm$ 1682	24303 $\pm$ 2079	0.0405	52.3 $\pm$ 3.8	64 $\pm$ 5.2	11.7	1.2
K140 E	26053 $\pm$ 1925	46670 $\pm$ 2685	0.0001	72.6 $\pm$ 5.8	132.1 $\pm$ 9	59.5	1.8
K140 I	15415 $\pm$ 1294	32440 $\pm$ 2092	0.0001	42.7 $\pm$ 3.3	92.1 $\pm$ 7.1	49.4	2.1
K140 N	40575 $\pm$ 2928	54681 $\pm$ 3030	0.0013	113.8 $\pm$ 9.5	154.1 $\pm$ 11.1	40.3	1.4
K140 Q	42995 $\pm$ 3236	59162 $\pm$ 3600	0.0009	123.2 $\pm$ 12.1	165.7 $\pm$ 9.7	42.5	1.4
K140 R	50348 $\pm$ 3558	62820 $\pm$ 3401	0.0120	141.5 $\pm$ 12	180.9 $\pm$ 15	39.4	1.3
T141 S	22602 $\pm$ 2254	34806 $\pm$ 2770	0.0018	63.8 $\pm$ 7.1	98.2 $\pm$ 9.1	34.4	1.5
A143 E	7681 $\pm$ 439	11458 $\pm$ 884	0.0015	25.9 $\pm$ 1.5	37.3 $\pm$ 1.8	11.4	1.5
A143 G	20419 $\pm$ 1260	36821 $\pm$ 2997	0.0001	67.8 $\pm$ 3.4	119.7 $\pm$ 5.9	51.9	1.8
G144 A	20304 $\pm$ 1590	27268 $\pm$ 1039	0.0011	44.9 $\pm$ 3.6	60.4 $\pm$ 2.8	15.5	1.3
G144 C	759 $\pm$ 69	2988 $\pm$ 262	0.0001	2.5 $\pm$ 0.2	9.5 $\pm$ 0.8	7.1	3.9

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
G144 R	10574 $\pm$ 838	21406 $\pm$ 1764	0.0001	35.7 $\pm$ 2.8	73.4 $\pm$ 6.5	37.7	2.0
G144 S	14190 $\pm$ 967	23153 $\pm$ 1847	0.0003	47.6 $\pm$ 2.4	78 $\pm$ 5.6	30.4	1.6
F145 C	768 $\pm$ 54	11083 $\pm$ 678	0.0001	2.1 $\pm$ 0.2	27.8 $\pm$ 0.8	25.7	14.4
F145 L	5455 $\pm$ 412	29794 $\pm$ 1799	0.0001	13.9 $\pm$ 0.8	75.7 $\pm$ 2.9	61.8	5.5
F145 V	BLD	2359 $\pm$ 333	0.0001	N/A	5.7 $\pm$ 0.6	5.7	NC
F145 Y	41985 $\pm$ 2942	51524 $\pm$ 2970	0.0147	108.1 $\pm$ 6.2	131.7 $\pm$ 5.1	23.5	1.2
P146 A	15393 $\pm$ 1271	25029 $\pm$ 1628	0.0002	38.7 $\pm$ 2.5	64.1 $\pm$ 4.4	25.4	1.6
P146 H	3220 $\pm$ 211	11903 $\pm$ 844	0.0001	8.5 $\pm$ 0.7	30.2 $\pm$ 2.1	21.8	3.7
P146 L	9940 $\pm$ 899	14540 $\pm$ 903	0.0009	24.7 $\pm$ 1.8	37.1 $\pm$ 2.2	12.4	1.5
P146 T	13711 $\pm$ 1154	24123 $\pm$ 2081	0.0004	33.6 $\pm$ 1.5	58.6 $\pm$ 2.4	25.0	1.8
G147 A	BLD	1159 $\pm$ 74	0.0001	N/A	3 $\pm$ 0.2	3.0	NC
S148 C	11927 $\pm$ 1020	19343 $\pm$ 919	0.0001	30.2 $\pm$ 2.2	49.5 $\pm$ 2	19.3	1.6

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
S148 G	435 $\pm$ 55	4879 $\pm$ 263	0.0001	1.1 $\pm$ 0.1	12.9 $\pm$ 1	11.8	11.2
S148 T	24827 $\pm$ 1221	30620 $\pm$ 813	0.0006	66.5 $\pm$ 3.8	82.4 $\pm$ 3.7	15.9	1.2
F149 C	15198 $\pm$ 1188	19032 $\pm$ 1272	0.0301	47 $\pm$ 4.4	60.9 $\pm$ 6.4	13.9	1.3
G150 E	18804 $\pm$ 1070	22710 $\pm$ 1059	0.0120	61.5 $\pm$ 6.6	73.8 $\pm$ 7	12.3	1.2
G150 V	1080 $\pm$ 63	4639 $\pm$ 361	0.0001	2.9 $\pm$ 0.1	12.1 $\pm$ 0.7	9.2	4.3
Y151 C	11271 $\pm$ 579	15859 $\pm$ 752	0.0001	32.4 $\pm$ 1.5	45.6 $\pm$ 2	13.2	1.4
Y151 D	10673 $\pm$ 604	15196 $\pm$ 1025	0.0006	29.3 $\pm$ 1.7	40.8 $\pm$ 2.2	11.5	1.4
Y151 S	30047 $\pm$ 1943	37527 $\pm$ 2003	0.0067	84.8 $\pm$ 4.2	107 $\pm$ 4.9	22.2	1.3
Y152 F	18675 $\pm$ 907	23612 $\pm$ 1095	0.0013	45.4 $\pm$ 2.6	56.8 $\pm$ 2.7	11.4	1.3
Y152 S	9917 $\pm$ 917	16642 $\pm$ 1218	0.0002	27.1 $\pm$ 1.7	46.7 $\pm$ 2.6	19.6	1.7
D153 A	22606 $\pm$ 1445	30854 $\pm$ 1997	0.0028	60.1 $\pm$ 2.4	81.6 $\pm$ 2.3	21.6	1.4
D153 H	23578 $\pm$ 1741	31052 $\pm$ 1774	0.0030	60.5 $\pm$ 2.2	81 $\pm$ 2.1	20.5	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
D153 N	29386 $\pm$ 1518	39338 $\pm$ 1551	0.0001	65.6 $\pm$ 2.8	89.7 $\pm$ 4.4	24.1	1.3
D153 V	7357 $\pm$ 1139	16301 $\pm$ 766	0.0001	17.4 $\pm$ 2	42.4 $\pm$ 1.6	25.0	2.2
D153 Y	12609 $\pm$ 1299	22535 $\pm$ 1174	0.0001	29.1 $\pm$ 3.1	52.4 $\pm$ 2.8	23.3	1.8
A156 G	17406 $\pm$ 1187	23415 $\pm$ 1710	0.0033	46.7 $\pm$ 2.7	63.6 $\pm$ 4.3	16.9	1.4
Q157 E	28269 $\pm$ 1306	37204 $\pm$ 2126	0.0007	77.4 $\pm$ 4.1	101.5 $\pm$ 6.1	24.1	1.3
Q157 K	9815 $\pm$ 1083	31331 $\pm$ 2428	0.0001	24.1 $\pm$ 1.8	79.7 $\pm$ 5	55.6	3.2
Q157 L	5734 $\pm$ 700	28942 $\pm$ 2013	0.0001	14.3 $\pm$ 1.5	74.4 $\pm$ 4.3	60.2	5.1
Q157 P	3887 $\pm$ 487	20888 $\pm$ 1527	0.0001	9 $\pm$ 1	49.6 $\pm$ 3.4	40.6	5.4
T158 A	14835 $\pm$ 1107	25678 $\pm$ 1673	0.0001	38.6 $\pm$ 2.5	67.3 $\pm$ 3.1	28.7	1.7
T158 I	17360 $\pm$ 1159	24097 $\pm$ 1695	0.0042	49 $\pm$ 2.7	67.8 $\pm$ 3.4	18.8	1.4
T158 N	1906 $\pm$ 106	5991 $\pm$ 499	0.0001	5.4 $\pm$ 0.2	18.2 $\pm$ 2	12.8	3.1
T158 S	31043 $\pm$ 2073	39060 $\pm$ 2937	0.0169	79.3 $\pm$ 4	99.1 $\pm$ 5.6	19.8	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
F159 I	21543 $\pm$ 1754	29402 $\pm$ 1960	0.0057	64.7 $\pm$ 3.5	89.3 $\pm$ 4.2	24.6	1.4
F159 L	22840 $\pm$ 1245	31357 $\pm$ 1408	0.0001	75.6 $\pm$ 8.4	103.6 $\pm$ 10.7	28.0	1.4
F159 V	16474 $\pm$ 1048	26241 $\pm$ 1907	0.0001	50.9 $\pm$ 2.9	80.7 $\pm$ 4.8	29.8	1.6
F159 Y	2573 $\pm$ 301	10052 $\pm$ 825	0.0001	7.7 $\pm$ 0.7	30.1 $\pm$ 1.7	22.4	3.9
A160 G	13634 $\pm$ 2705	19647 $\pm$ 3137	0.0017	35.1 $\pm$ 3.7	54.1 $\pm$ 5.3	19.0	1.4
A160 S	18308 $\pm$ 685	27775 $\pm$ 1478	0.0001	56 $\pm$ 3.1	85.9 $\pm$ 6.3	29.9	1.5
A160 T	20193 $\pm$ 1713	29082 $\pm$ 1980	0.0001	59.6 $\pm$ 3.5	90.9 $\pm$ 8.1	31.3	1.4
A160 V	15511 $\pm$ 1847	22124 $\pm$ 1885	0.0013	44.1 $\pm$ 2.7	66 $\pm$ 4.8	21.9	1.4
D161 H	21949 $\pm$ 2587	26457 $\pm$ 2512	0.0026	61.5 $\pm$ 2.9	77 $\pm$ 3.8	15.5	1.2
D161 N	19553 $\pm$ 2838	24298 $\pm$ 3201	0.0062	54.5 $\pm$ 4.3	68.7 $\pm$ 4.9	14.1	1.2
D161 V	13728 $\pm$ 1344	19117 $\pm$ 2241	0.0057	43.7 $\pm$ 1.7	59.7 $\pm$ 2.7	16.0	1.4
D161 Y	11060 $\pm$ 1571	21231 $\pm$ 2136	0.0001	31 $\pm$ 2.5	63.1 $\pm$ 4.6	32.1	1.9

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
W162S	653 $\pm$ 38	3019 $\pm$ 210	0.0001	2.6 $\pm$ 0.2	11.8 $\pm$ 0.8	9.2	4.6
V164A	6491 $\pm$ 691	8468 $\pm$ 832	0.0147	24.5 $\pm$ 1.8	32 $\pm$ 2.2	7.5	1.3
V164I	12164 $\pm$ 1271	23219 $\pm$ 2640	0.0003	45.1 $\pm$ 3.4	87.1 $\pm$ 8.2	41.9	1.9
V164L	22055 $\pm$ 1619	36486 $\pm$ 1952	0.0001	51.2 $\pm$ 3.8	86.2 $\pm$ 5.2	35.0	1.7
D165A	271 $\pm$ 30	1397 $\pm$ 86	0.0001	1 $\pm$ 0.1	5.4 $\pm$ 0.3	4.4	5.2
D165E	1442 $\pm$ 43	6279 $\pm$ 288	0.0001	5.4 $\pm$ 0.2	23.8 $\pm$ 1.6	18.4	4.4
L166M	15603 $\pm$ 1630	27922 $\pm$ 1578	0.0001	55.2 $\pm$ 4.5	104 $\pm$ 7.3	48.8	1.8
L166Q	5656 $\pm$ 325	14720 $\pm$ 616	0.0001	18.4 $\pm$ 1.2	47.6 $\pm$ 1.9	29.2	2.6
L167I	14763 $\pm$ 942	22948 $\pm$ 1321	0.0001	46.8 $\pm$ 2.2	72.9 $\pm$ 2.7	26.1	1.6
F169C	6861 $\pm$ 977	16396 $\pm$ 1516	0.0001	18.1 $\pm$ 2	44.9 $\pm$ 2.3	26.9	2.4
F169L	15588 $\pm$ 1463	26527 $\pm$ 1806	0.0001	47.8 $\pm$ 2.9	82.3 $\pm$ 3.2	34.5	1.7
F169V	2870 $\pm$ 239	16145 $\pm$ 1680	0.0001	10.2 $\pm$ 0.9	53 $\pm$ 2.1	42.8	5.6

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
F169Y	14358 $\pm$ 1768	23459 $\pm$ 2391	0.0003	45.3 $\pm$ 2.8	75.5 $\pm$ 3.6	30.2	1.6
G171A	19081 $\pm$ 1801	27514 $\pm$ 2486	0.0030	57.6 $\pm$ 2.8	84 $\pm$ 5.7	26.4	1.4
G171V	856 $\pm$ 62	3111 $\pm$ 411	0.0001	2.8 $\pm$ 0.2	9.2 $\pm$ 0.9	6.4	3.6
Y173C	17669 $\pm$ 1240	27924 $\pm$ 1225	0.0001	51.1 $\pm$ 3.6	80.5 $\pm$ 3.3	29.3	1.6
Y173F	26479 $\pm$ 1523	33158 $\pm$ 657	0.0004	76.5 $\pm$ 4.2	97.7 $\pm$ 4.7	21.2	1.3
Y173H	21234 $\pm$ 879	27455 $\pm$ 1147	0.0002	61.9 $\pm$ 3.4	80.2 $\pm$ 4.6	18.3	1.3
Y173S	21751 $\pm$ 1625	26270 $\pm$ 994	0.0007	61.4 $\pm$ 3.3	76.2 $\pm$ 3.3	14.8	1.2
D175G	23065 $\pm$ 2315	28273 $\pm$ 1968	0.0128	74.7 $\pm$ 6.7	92.8 $\pm$ 6.2	18.1	1.2
D175H	18529 $\pm$ 1174	26201 $\pm$ 994	0.0001	60.7 $\pm$ 3.4	87.1 $\pm$ 3.9	26.4	1.4
D175V	10430 $\pm$ 915	16384 $\pm$ 1039	0.0001	33.7 $\pm$ 2.2	53.5 $\pm$ 2.5	19.7	1.6
D175Y	8991 $\pm$ 838	15923 $\pm$ 778	0.0001	29.4 $\pm$ 2.4	52.3 $\pm$ 1.9	22.9	1.8
S176C	20097 $\pm$ 1126	24777 $\pm$ 960	0.0067	63.3 $\pm$ 3.9	79.5 $\pm$ 5.1	16.2	1.2

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
S176R	22675 $\pm$ 886	30159 $\pm$ 1226	0.0001	66.3 $\pm$ 2	88.3 $\pm$ 3.3	22.0	1.3
L177F	15605 $\pm$ 911	28893 $\pm$ 1210	0.0001	45.3 $\pm$ 2.1	84 $\pm$ 2.3	38.7	1.9
L177M	23730 $\pm$ 946	33080 $\pm$ 829	0.0001	69.5 $\pm$ 2.3	97.4 $\pm$ 2.7	27.9	1.4
L177S	17445 $\pm$ 533	29868 $\pm$ 1909	0.0001	51.4 $\pm$ 1.7	87.2 $\pm$ 4.5	35.9	1.7
L177V	23616 $\pm$ 1282	31347 $\pm$ 1132	0.0001	68.9 $\pm$ 3.2	91.8 $\pm$ 2.8	22.9	1.3
L177W	17321 $\pm$ 1025	30075 $\pm$ 867	0.0001	50.5 $\pm$ 2.6	88.2 $\pm$ 2	37.6	1.7
E178A	23910 $\pm$ 1511	29125 $\pm$ 2326	0.0481	70.3 $\pm$ 4.9	84.8 $\pm$ 6.8	14.5	1.2
E178G	17470 $\pm$ 2323	26566 $\pm$ 4263	0.0219	43.1 $\pm$ 4.7	61.7 $\pm$ 6.4	18.6	1.5
E178K	25584 $\pm$ 1225	31222 $\pm$ 1660	0.0077	74.5 $\pm$ 3.4	90.9 $\pm$ 4.8	16.4	1.2
E178Q	23272 $\pm$ 1501	29671 $\pm$ 1733	0.0062	68.1 $\pm$ 4.5	86.4 $\pm$ 5	18.3	1.3
L180M	35987 $\pm$ 2266	47587 $\pm$ 2132	0.0002	93.4 $\pm$ 6.6	122.9 $\pm$ 5.5	29.5	1.3
L180S	5625 $\pm$ 604	18335 $\pm$ 964	0.0001	15.4 $\pm$ 1.5	50.9 $\pm$ 2.3	35.5	3.3

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
A181 P	10948 $\pm$ 725	21274 $\pm$ 1279	0.0001	31.7 $\pm$ 2	61.5 $\pm$ 3.3	29.8	1.9
A181 T	17946 $\pm$ 1002	24490 $\pm$ 1576	0.0012	52.1 $\pm$ 2.7	71.3 $\pm$ 4.6	19.2	1.4
A181 V	26667 $\pm$ 1945	32358 $\pm$ 2863	0.0339	79.1 $\pm$ 3.5	93.2 $\pm$ 5.3	14.2	1.2
D182 A	33673 $\pm$ 2886	44436 $\pm$ 3828	0.0096	101.5 $\pm$ 5.7	133.3 $\pm$ 8.2	31.8	1.3
D182 E	28082 $\pm$ 2023	38956 $\pm$ 2806	0.0011	84.8 $\pm$ 4	117.1 $\pm$ 4.5	32.3	1.4
D182 V	26881 $\pm$ 2166	42107 $\pm$ 3524	0.0005	80.2 $\pm$ 4.2	124.8 $\pm$ 6.9	44.7	1.6
D182 Y	28377 $\pm$ 2226	39247 $\pm$ 3250	0.0062	84.7 $\pm$ 4.1	116.5 $\pm$ 6.4	31.9	1.4
Y184 F	26088 $\pm$ 1334	36815 $\pm$ 2009	0.0002	77.9 $\pm$ 4.4	109.7 $\pm$ 5.8	31.8	1.4
Y184 H	10980 $\pm$ 867	17894 $\pm$ 1145	0.0001	30.2 $\pm$ 2.9	48.6 $\pm$ 3.5	18.4	1.6
Y184 S	5213 $\pm$ 371	13965 $\pm$ 799	0.0001	15.4 $\pm$ 1	40.6 $\pm$ 1.6	25.2	2.7
K185 M	33484 $\pm$ 2151	44387 $\pm$ 2696	0.0014	75.1 $\pm$ 4.6	102.9 $\pm$ 9	27.8	1.3
K185 N	833 $\pm$ 38	10540 $\pm$ 618	0.0001	1.9 $\pm$ 0.1	24.4 $\pm$ 1.9	22.5	12.7

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
K185 Q	14992 $\pm$ 947	25543 $\pm$ 1463	0.0001	43.6 $\pm$ 2.2	74.5 $\pm$ 2.9	30.9	1.7
K185 T	32028 $\pm$ 1167	39805 $\pm$ 2259	0.0024	73.6 $\pm$ 4.4	92.6 $\pm$ 7.8	19.0	1.2
H186 D	26924 $\pm$ 2047	34055 $\pm$ 1657	0.0067	60 $\pm$ 4.1	78.2 $\pm$ 5.2	18.2	1.3
H186 L	31615 $\pm$ 1833	42145 $\pm$ 2540	0.0009	70.4 $\pm$ 3.4	97.5 $\pm$ 8.2	27.1	1.3
H186 N	28175 $\pm$ 1462	39509 $\pm$ 1885	0.0001	63.5 $\pm$ 3.1	90.3 $\pm$ 5.8	26.8	1.4
H186 Q	28845 $\pm$ 2365	38865 $\pm$ 2966	0.0120	76.9 $\pm$ 4.3	105.3 $\pm$ 7	28.5	1.4
H186 Y	37644 $\pm$ 2421	53613 $\pm$ 2581	0.0001	83.8 $\pm$ 4.5	123.6 $\pm$ 8.9	39.8	1.4
M187 L	1924 $\pm$ 64	12810 $\pm$ 929	0.0001	5.3 $\pm$ 0.2	34.5 $\pm$ 1.9	29.2	6.7
S188 A	22589 $\pm$ 1833	32197 $\pm$ 2515	0.0072	60.6 $\pm$ 4	86.3 $\pm$ 4.9	25.7	1.4
S188 C	18465 $\pm$ 1552	25569 $\pm$ 2083	0.0033	50.1 $\pm$ 3.7	68.6 $\pm$ 4.3	18.5	1.4
S188 F	7746 $\pm$ 839	21273 $\pm$ 1477	0.0001	20.7 $\pm$ 2	57.1 $\pm$ 2.8	36.4	2.8
S188 P	BLD	1159 $\pm$ 61	0.0001	N/A	3.2 $\pm$ 0.2	3.2	NC

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
S188 T	17041 $\pm$ 1389	26198 $\pm$ 2461	0.0004	45.4 $\pm$ 2.5	69.5 $\pm$ 4.5	24.0	1.5
S188 Y	12244 $\pm$ 1167	23849 $\pm$ 1725	0.0001	32.6 $\pm$ 2.6	64.1 $\pm$ 3.5	31.5	2.0
L189 S	23204 $\pm$ 1213	29510 $\pm$ 1181	0.0007	72.6 $\pm$ 3.1	92.7 $\pm$ 3.2	20.1	1.3
L189 V	25544 $\pm$ 1758	32031 $\pm$ 1633	0.0049	79.9 $\pm$ 5.1	100.1 $\pm$ 3.9	20.2	1.3
A190 D	7141 $\pm$ 423	15887 $\pm$ 1308	0.0001	22.1 $\pm$ 1	49 $\pm$ 3.4	26.9	2.2
A190 G	24299 $\pm$ 2173	34126 $\pm$ 2992	0.0030	70.5 $\pm$ 7.3	97.9 $\pm$ 9.8	27.4	1.4
A190 S	27316 $\pm$ 1369	35787 $\pm$ 2235	0.0026	84.5 $\pm$ 3.2	110.6 $\pm$ 5.5	26.1	1.3
A190 T	8600 $\pm$ 733	18373 $\pm$ 795	0.0001	26.3 $\pm$ 2	57 $\pm$ 1.9	30.7	2.1
A190 V	12542 $\pm$ 1642	27078 $\pm$ 2910	0.0001	36.8 $\pm$ 5.1	77.9 $\pm$ 9.5	41.2	2.2
L191 M	19968 $\pm$ 2010	34977 $\pm$ 3072	0.0001	58.4 $\pm$ 6.6	100.2 $\pm$ 9.8	41.7	1.8
L191 V	24068 $\pm$ 1533	37342 $\pm$ 2569	0.0001	71.1 $\pm$ 4.7	110.2 $\pm$ 7.9	39.1	1.6
N192 D	9035 $\pm$ 886	28923 $\pm$ 1892	0.0001	25.9 $\pm$ 3	81.5 $\pm$ 6.7	55.6	3.2

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
N192H	3103 $\pm$ 402	8765 $\pm$ 935	0.0001	8.6 $\pm$ 1.1	24.9 $\pm$ 3	16.4	2.8
N192K	8005 $\pm$ 776	22845 $\pm$ 1943	0.0001	26.3 $\pm$ 1.7	76.8 $\pm$ 5.6	50.5	2.9
N192S	2470 $\pm$ 217	4712 $\pm$ 843	0.0003	8.3 $\pm$ 0.6	15 $\pm$ 1.9	6.6	1.9
N192T	3756 $\pm$ 319	8326 $\pm$ 1268	0.0001	10.1 $\pm$ 0.7	23.5 $\pm$ 4	13.4	2.2
R193G	20819 $\pm$ 1615	32498 $\pm$ 2580	0.0009	64.7 $\pm$ 4.1	102.7 $\pm$ 7.8	38.0	1.6
R193M	27533 $\pm$ 2087	34818 $\pm$ 2049	0.0077	68.2 $\pm$ 2.7	89.4 $\pm$ 5.4	21.2	1.3
R193T	27863 $\pm$ 1953	38519 $\pm$ 2880	0.0053	70.7 $\pm$ 3.6	99.1 $\pm$ 7.6	28.4	1.4
R193W	10407 $\pm$ 919	21063 $\pm$ 1562	0.0001	32 $\pm$ 2.4	66.6 $\pm$ 4.6	34.6	2.0
T194N	753 $\pm$ 80	5923 $\pm$ 816	0.0001	2.2 $\pm$ 0.2	17.3 $\pm$ 2.2	15.1	7.9
T194P	951 $\pm$ 71	8134 $\pm$ 602	0.0001	2.6 $\pm$ 0.3	21.2 $\pm$ 1.6	18.6	8.6
T194S	27831 $\pm$ 2308	44208 $\pm$ 2889	0.0001	69.5 $\pm$ 3.9	112.1 $\pm$ 6.2	42.6	1.6
G195C	8165 $\pm$ 500	13240 $\pm$ 568	0.0001	24.6 $\pm$ 2.4	39.6 $\pm$ 3	15.0	1.6

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
G195R	15572 $\pm$ 893	30415 $\pm$ 1008	0.0001	46 $\pm$ 3.5	89.4 $\pm$ 4.8	43.4	2.0
G195S	20112 $\pm$ 883	25947 $\pm$ 1235	0.0001	60.5 $\pm$ 5	78 $\pm$ 6.6	17.5	1.3
R196I	12764 $\pm$ 1241	25303 $\pm$ 3386	0.0003	30.6 $\pm$ 1.8	59.6 $\pm$ 5	29.0	2.0
R196K	27718 $\pm$ 2086	38090 $\pm$ 2117	0.0009	69.8 $\pm$ 2.9	97.6 $\pm$ 3.2	27.8	1.4
S197C	4181 $\pm$ 151	7035 $\pm$ 598	0.0002	11.7 $\pm$ 0.8	18.3 $\pm$ 1	6.5	1.7
S197G	27255 $\pm$ 1639	33018 $\pm$ 1986	0.0249	72.3 $\pm$ 2.1	88.4 $\pm$ 3.7	16.1	1.2
S197I	9277 $\pm$ 581	18272 $\pm$ 1006	0.0001	25.2 $\pm$ 1.3	49.5 $\pm$ 2.1	24.3	2.0
S197N	23664 $\pm$ 1103	30051 $\pm$ 1440	0.0006	56.9 $\pm$ 2.5	72.1 $\pm$ 3.3	15.2	1.3
S197T	24022 $\pm$ 1698	33425 $\pm$ 1713	0.0001	57.6 $\pm$ 3.9	79.9 $\pm$ 3.6	22.3	1.4
I198M	29416 $\pm$ 1526	41174 $\pm$ 2420	0.0002	82.3 $\pm$ 6.7	113.7 $\pm$ 8	31.4	1.4
I198S	1296 $\pm$ 63	8455 $\pm$ 513	0.0001	3.6 $\pm$ 0.3	22.8 $\pm$ 1.3	19.2	6.5
V199E	5470 $\pm$ 293	15458 $\pm$ 855	0.0001	15.2 $\pm$ 1.1	41.5 $\pm$ 1.9	26.2	2.8

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
V199L	23090 $\pm$ 1117	41654 $\pm$ 2281	0.0001	64.4 $\pm$ 4.6	113.2 $\pm$ 6.6	48.8	1.8
Y200N	3364 $\pm$ 193	17117 $\pm$ 1368	0.0001	9.5 $\pm$ 0.8	46.8 $\pm$ 3.5	37.3	5.1
Y200S	514 $\pm$ 47	8573 $\pm$ 601	0.0001	1.4 $\pm$ 0.1	24.4 $\pm$ 1.5	22.9	16.7
S201A	37974 $\pm$ 2291	47325 $\pm$ 1754	0.0024	90.6 $\pm$ 5	113.1 $\pm$ 3.3	22.5	1.3
S201C	10947 $\pm$ 594	23033 $\pm$ 1510	0.0001	33.3 $\pm$ 2	71.2 $\pm$ 6	37.9	2.1
S201T	21522 $\pm$ 1510	43648 $\pm$ 2695	0.0001	60.5 $\pm$ 3.4	122.5 $\pm$ 4.4	62.0	2.0
E203A	2061 $\pm$ 101	4400 $\pm$ 185	0.0001	8.2 $\pm$ 0.5	17.3 $\pm$ 0.8	9.1	2.1
E203G	12576 $\pm$ 575	21197 $\pm$ 865	0.0001	48.9 $\pm$ 1.9	83.7 $\pm$ 4.4	34.8	1.7
E203Q	612 $\pm$ 36	2639 $\pm$ 161	0.0001	1.9 $\pm$ 0.1	8.2 $\pm$ 0.7	6.3	4.3
W204S	355 $\pm$ 31	7926 $\pm$ 612	0.0001	1.4 $\pm$ 0.1	30.8 $\pm$ 2.2	29.4	22.3
L206F	17666 $\pm$ 1621	30374 $\pm$ 2385	0.0001	62.9 $\pm$ 3.5	111.6 $\pm$ 7.6	48.7	1.7
L206H	8805 $\pm$ 1133	11278 $\pm$ 619	0.0011	26.9 $\pm$ 3.5	34.2 $\pm$ 1.8	7.4	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
L206 I	7337 $\pm$ 1182	18864 $\pm$ 2437	0.0002	25 $\pm$ 3.2	66.7 $\pm$ 7.2	41.7	2.6
L206 R	3629 $\pm$ 311	4495 $\pm$ 188	0.0104	12.7 $\pm$ 1.1	15.8 $\pm$ 0.8	3.1	1.2
L206 V	16753 $\pm$ 1106	30218 $\pm$ 1706	0.0001	61.1 $\pm$ 2.7	113.7 $\pm$ 7.9	52.6	1.8
Y207 F	1499 $\pm$ 68	3459 $\pm$ 412	0.0001	4.8 $\pm$ 0.2	10.2 $\pm$ 0.9	5.4	2.3
M208 K	1899 $\pm$ 80	14453 $\pm$ 1319	0.0001	6.6 $\pm$ 0.3	48.4 $\pm$ 3.1	41.9	7.6
W209 C	11982 $\pm$ 1623	18442 $\pm$ 991	0.0001	33.3 $\pm$ 4.1	52.8 $\pm$ 4.1	19.5	1.5
W209 G	27639 $\pm$ 2262	35592 $\pm$ 1340	0.0005	77.9 $\pm$ 6.3	101.9 $\pm$ 6.7	24.0	1.3
P210 H	20611 $\pm$ 1077	32983 $\pm$ 1037	0.0001	63.4 $\pm$ 2.6	102.9 $\pm$ 4	39.5	1.6
P210 T	17748 $\pm$ 2301	21988 $\pm$ 829	0.0077	53.5 $\pm$ 6	69.5 $\pm$ 3.7	16.0	1.2
F211 C	15289 $\pm$ 1161	22737 $\pm$ 1182	0.0001	44.4 $\pm$ 3.3	65.9 $\pm$ 3.1	21.4	1.5
F211 L	27936 $\pm$ 2981	44713 $\pm$ 1823	0.0001	65 $\pm$ 5.8	106.5 $\pm$ 3.4	41.5	1.6
F211 S	22923 $\pm$ 1035	34359 $\pm$ 1783	0.0001	68 $\pm$ 4.4	100.9 $\pm$ 5.9	32.9	1.5

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
F211 V	24843 $\pm$ 2001	35355 $\pm$ 1742	0.0003	72.7 $\pm$ 5.9	103.8 $\pm$ 5.7	31.1	1.4
F211 Y	28160 $\pm$ 2206	35233 $\pm$ 1670	0.0049	83.4 $\pm$ 7.5	104.3 $\pm$ 6.5	20.9	1.3
Q212 H	32993 $\pm$ 2051	40381 $\pm$ 2380	0.0049	87.6 $\pm$ 4.3	108.6 $\pm$ 6	21.0	1.2
Q212 P	14401 $\pm$ 1189	19918 $\pm$ 903	0.0003	37.1 $\pm$ 3.5	53.1 $\pm$ 3.7	15.9	1.4
K213 E	16620 $\pm$ 1446	20792 $\pm$ 1647	0.0096	37.7 $\pm$ 1.9	48.1 $\pm$ 2.8	10.4	1.3
K213 Q	20448 $\pm$ 1811	26374 $\pm$ 2372	0.0033	47.1 $\pm$ 2.8	60.8 $\pm$ 4	13.7	1.3
P214 A	18022 $\pm$ 1147	36961 $\pm$ 1888	0.0001	54.1 $\pm$ 4.3	110.2 $\pm$ 6.9	56.1	2.1
P214 H	1652 $\pm$ 116	16179 $\pm$ 1128	0.0001	4.8 $\pm$ 0.4	46.9 $\pm$ 4	42.1	9.8
P214 R	25368 $\pm$ 1515	46719 $\pm$ 2717	0.0001	74.9 $\pm$ 4.7	137.3 $\pm$ 7.8	62.4	1.8
P214 T	14899 $\pm$ 1328	36244 $\pm$ 2498	0.0001	43.4 $\pm$ 4.5	103.9 $\pm$ 8.4	60.5	2.4
N215 H	7453 $\pm$ 631	18621 $\pm$ 1170	0.0001	22.2 $\pm$ 2.2	55.6 $\pm$ 4.2	33.3	2.5
N215 K	10660 $\pm$ 1166	20220 $\pm$ 1700	0.0001	31.6 $\pm$ 2.4	61.4 $\pm$ 3.3	29.7	1.9

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
N215 T	5392 $\pm$ 425	13007 $\pm$ 910	0.0001	16.6 $\pm$ 1	40 $\pm$ 1.7	23.4	2.4
N215 Y	2599 $\pm$ 259	12737 $\pm$ 1218	0.0001	7.4 $\pm$ 0.6	36.2 $\pm$ 2.8	28.8	4.9
Y216 F	30024 $\pm$ 2106	37273 $\pm$ 1708	0.0026	94.3 $\pm$ 6.3	118.9 $\pm$ 6.6	24.6	1.2
Y216 H	17014 $\pm$ 764	27689 $\pm$ 1530	0.0001	53.3 $\pm$ 1.9	86.7 $\pm$ 4.1	33.4	1.6
Y216 N	2280 $\pm$ 162	19311 $\pm$ 1513	0.0001	7 $\pm$ 0.6	56.2 $\pm$ 3	49.2	8.5
T217 A	18943 $\pm$ 1372	26939 $\pm$ 2043	0.0026	57.8 $\pm$ 3.9	81.4 $\pm$ 5.2	23.7	1.4
T217 I	16049 $\pm$ 1284	23470 $\pm$ 1933	0.0026	48.1 $\pm$ 3.2	70.4 $\pm$ 4.8	22.3	1.5
T217 K	23428 $\pm$ 1823	33844 $\pm$ 2556	0.0024	71 $\pm$ 4.9	101.9 $\pm$ 6.3	30.9	1.4
T217 P	16181 $\pm$ 1175	22379 $\pm$ 1763	0.0120	49.2 $\pm$ 3.4	67.2 $\pm$ 4.1	18.0	1.4
T217 R	17019 $\pm$ 1476	25272 $\pm$ 1907	0.0013	51 $\pm$ 3.8	75.7 $\pm$ 4.5	24.8	1.5
T217 S	22763 $\pm$ 1515	30767 $\pm$ 1213	0.0001	71.8 $\pm$ 4.6	98.3 $\pm$ 5.3	26.5	1.4
E218 A	25638 $\pm$ 2941	39175 $\pm$ 3493	0.0022	76 $\pm$ 7.5	116.7 $\pm$ 8.1	40.7	1.5

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
E218 D	33776 $\pm$ 2840	43841 $\pm$ 3581	0.0072	93.6 $\pm$ 8.3	122.7 $\pm$ 11.5	29.1	1.3
E218 G	7563 $\pm$ 677	26769 $\pm$ 3204	0.0001	19.9 $\pm$ 1.3	68 $\pm$ 4.3	48.2	3.5
E218 K	12974 $\pm$ 1017	27016 $\pm$ 2228	0.0001	39.3 $\pm$ 2.8	82.1 $\pm$ 6	42.8	2.1
E218 Q	30758 $\pm$ 2592	42487 $\pm$ 3621	0.0169	92.7 $\pm$ 7	128 $\pm$ 9.5	35.3	1.4
E218 V	26041 $\pm$ 1888	36278 $\pm$ 2419	0.0013	71.4 $\pm$ 5.3	101.7 $\pm$ 8.6	30.3	1.4
I219 F	5506 $\pm$ 561	29184 $\pm$ 2616	0.0001	14.9 $\pm$ 1.5	80.6 $\pm$ 7.3	65.6	5.3
I219 M	8627 $\pm$ 769	26166 $\pm$ 1736	0.0001	23.6 $\pm$ 2.1	71.5 $\pm$ 4.3	47.9	3.0
I219 S	154 $\pm$ 20	3592 $\pm$ 274	0.0001	0.4 $\pm$ 0.1	10.3 $\pm$ 1.1	9.8	23.3
R220 L	18399 $\pm$ 1213	27014 $\pm$ 1455	0.0001	49.7 $\pm$ 2.9	73.7 $\pm$ 3.6	24.0	1.5
Q221 E	30425 $\pm$ 2264	37571 $\pm$ 2598	0.0360	86.7 $\pm$ 6.1	109.5 $\pm$ 8.8	22.8	1.2
Q221 H	31494 $\pm$ 2714	40085 $\pm$ 3310	0.0111	87.8 $\pm$ 6.6	113.5 $\pm$ 8.3	25.7	1.3
Q221 K	33217 $\pm$ 2944	42352 $\pm$ 3561	0.0319	93.5 $\pm$ 7.4	122.5 $\pm$ 10.4	29.0	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
Q221 L	31279 $\pm$ 2821	39379 $\pm$ 3245	0.0158	87.6 $\pm$ 7	112.4 $\pm$ 8.8	24.9	1.3
Q221 R	29462 $\pm$ 2455	38738 $\pm$ 3284	0.0283	82.1 $\pm$ 5.8	110.5 $\pm$ 8.7	28.4	1.3
Y222 C	21231 $\pm$ 1470	32597 $\pm$ 1888	0.0001	52.6 $\pm$ 2.9	83.5 $\pm$ 6.1	30.9	1.5
Y222 D	1393 $\pm$ 93	12177 $\pm$ 1005	0.0001	3.9 $\pm$ 0.2	34.5 $\pm$ 2.5	30.6	8.7
Y222 H	31229 $\pm$ 1985	41680 $\pm$ 2577	0.0020	87.2 $\pm$ 4.4	118.6 $\pm$ 6.8	31.4	1.3
Y222 N	25948 $\pm$ 1953	37634 $\pm$ 2615	0.0007	72.1 $\pm$ 4.4	107.8 $\pm$ 7.2	35.6	1.5
Y222 S	22757 $\pm$ 1745	35534 $\pm$ 2237	0.0001	63.4 $\pm$ 4.1	101.2 $\pm$ 6.1	37.9	1.6
N224 H	26013 $\pm$ 2235	42176 $\pm$ 3315	0.0006	64.6 $\pm$ 5.1	109.2 $\pm$ 10.4	44.6	1.6
R227 G	1392 $\pm$ 71	5084 $\pm$ 651	0.0001	3.4 $\pm$ 0.1	11.9 $\pm$ 1.3	8.5	3.7
N228 H	23110 $\pm$ 1663	37026 $\pm$ 2206	0.0001	56.1 $\pm$ 3.7	90.8 $\pm$ 5.2	34.7	1.6
N228 I	42680 $\pm$ 3934	65879 $\pm$ 4049	0.0002	102 $\pm$ 7.8	158.6 $\pm$ 6.1	56.6	1.5
N228 T	47321 $\pm$ 3640	57308 $\pm$ 3851	0.0405	122.7 $\pm$ 8.2	149.8 $\pm$ 8.1	27.1	1.2

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
F229 I	26139 $\pm$ 2203	31786 $\pm$ 1919	0.0301	63.2 $\pm$ 4.6	77.3 $\pm$ 3.6	14.1	1.2
F229 S	55992 $\pm$ 4881	67601 $\pm$ 4129	0.0360	134 $\pm$ 9.1	163.4 $\pm$ 7.6	29.4	1.2
F229 Y	45676 $\pm$ 3431	56301 $\pm$ 4108	0.0319	110.8 $\pm$ 6.6	135.1 $\pm$ 7.9	24.3	1.2
A230 D	19022 $\pm$ 1950	25008 $\pm$ 2188	0.0283	62.5 $\pm$ 4.5	84 $\pm$ 4.8	21.5	1.3
A230 G	34550 $\pm$ 3372	51722 $\pm$ 3294	0.0008	123.1 $\pm$ 9.6	189 $\pm$ 9.5	65.9	1.5
A230 P	18686 $\pm$ 1606	27571 $\pm$ 2579	0.0072	63.2 $\pm$ 4.9	92.7 $\pm$ 7.3	29.5	1.5
A230 V	30702 $\pm$ 2050	40168 $\pm$ 2422	0.0039	81.3 $\pm$ 4.2	106.6 $\pm$ 3.6	25.3	1.3
I232 L	1031 $\pm$ 81	7224 $\pm$ 945	0.0001	2.7 $\pm$ 0.2	17.5 $\pm$ 1.6	14.9	7.0
I232 M	15493 $\pm$ 1384	41190 $\pm$ 2297	0.0001	38.6 $\pm$ 2.2	109.4 $\pm$ 8.9	70.8	2.7
I232 V	44901 $\pm$ 3412	63373 $\pm$ 3592	0.0003	113.8 $\pm$ 5.7	162.7 $\pm$ 7.7	48.9	1.4
D233 A	23075 $\pm$ 1494	33219 $\pm$ 2019	0.0002	59.1 $\pm$ 3.1	86.1 $\pm$ 5.7	27.0	1.4
D233 E	17676 $\pm$ 758	23493 $\pm$ 924	0.0001	51 $\pm$ 2.4	67.3 $\pm$ 2.5	16.4	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
D233 G	15091 $\pm$ 776	21651 $\pm$ 773	0.0001	41.5 $\pm$ 1.9	60 $\pm$ 2.4	18.6	1.4
D233 V	14655 $\pm$ 833	22394 $\pm$ 944	0.0001	42.1 $\pm$ 2.3	64.1 $\pm$ 2.5	22.0	1.5
S235 A	1594 $\pm$ 58	10500 $\pm$ 653	0.0001	4.4 $\pm$ 0.1	28.1 $\pm$ 1.1	23.7	6.6
S235 T	630 $\pm$ 54	4696 $\pm$ 235	0.0001	1.8 $\pm$ 0.1	13.4 $\pm$ 0.7	11.6	7.5
K237 I	27059 $\pm$ 1342	40071 $\pm$ 1794	0.0001	79.4 $\pm$ 2.6	119 $\pm$ 5	39.6	1.5
S238 C	4369 $\pm$ 302	13891 $\pm$ 677	0.0001	12.6 $\pm$ 0.9	39 $\pm$ 1.3	26.4	3.2
S238 I	1456 $\pm$ 58	11704 $\pm$ 556	0.0001	4.3 $\pm$ 0.3	33.8 $\pm$ 1.9	29.5	8.0
S238 T	22557 $\pm$ 1256	32589 $\pm$ 1426	0.0001	64.7 $\pm$ 4	93.7 $\pm$ 4.6	29.0	1.4
I239 L	15008 $\pm$ 905	26331 $\pm$ 1039	0.0001	42.7 $\pm$ 2.5	75.4 $\pm$ 3.3	32.7	1.8
K240 E	34180 $\pm$ 2424	41878 $\pm$ 3056	0.0455	105.2 $\pm$ 5.1	130.6 $\pm$ 7.9	25.4	1.2
K240 M	20450 $\pm$ 2148	32367 $\pm$ 2715	0.0010	62.4 $\pm$ 5.2	99.6 $\pm$ 6.2	37.2	1.6
K240 R	15131 $\pm$ 1420	22482 $\pm$ 1791	0.0030	46.8 $\pm$ 3.7	70.8 $\pm$ 5.5	23.9	1.5

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
S241 C	19490 $\pm$ 1584	24585 $\pm$ 1839	0.0283	60.5 $\pm$ 4.1	75.9 $\pm$ 4	15.5	1.3
S241 I	18643 $\pm$ 1223	39204 $\pm$ 2588	0.0001	53.8 $\pm$ 2.4	113.8 $\pm$ 5.7	60.0	2.1
S241 T	29172 $\pm$ 2586	38406 $\pm$ 3223	0.0057	82.6 $\pm$ 4.4	108.9 $\pm$ 5.2	26.2	1.3
I242 L	20179 $\pm$ 1224	33317 $\pm$ 2686	0.0001	58.5 $\pm$ 2.7	96.2 $\pm$ 5.7	37.7	1.7
I242 M	2184 $\pm$ 180	4826 $\pm$ 337	0.0001	6.4 $\pm$ 0.5	13.9 $\pm$ 0.9	7.5	2.2
I242 S	1533 $\pm$ 62	15351 $\pm$ 937	0.0001	4.8 $\pm$ 0.5	44.9 $\pm$ 2.5	40.1	10.0
L243 M	24772 $\pm$ 1493	36055 $\pm$ 2526	0.0004	72.7 $\pm$ 3.7	104.7 $\pm$ 5.3	31.9	1.5
L243 S	7839 $\pm$ 489	21312 $\pm$ 1381	0.0001	23.6 $\pm$ 1.8	61.7 $\pm$ 2.9	38.1	2.7
L243 V	23758 $\pm$ 1553	32500 $\pm$ 2227	0.0020	68.4 $\pm$ 2.7	94.1 $\pm$ 4.9	25.7	1.4
D244 A	10530 $\pm$ 850	20925 $\pm$ 1168	0.0001	28.3 $\pm$ 1.6	57.5 $\pm$ 2.6	29.2	2.0
D244 E	16889 $\pm$ 1765	31657 $\pm$ 1775	0.0001	45.1 $\pm$ 3.7	86.8 $\pm$ 3.7	41.7	1.9
D244 G	9983 $\pm$ 848	23926 $\pm$ 1422	0.0001	26.8 $\pm$ 1.6	64.6 $\pm$ 2.2	37.8	2.4

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
D244 V	983 $\pm$ 99	7446 $\pm$ 537	0.0001	2.8 $\pm$ 0.3	20.2 $\pm$ 1	17.4	7.6
D244 Y	5983 $\pm$ 586	15554 $\pm$ 1191	0.0001	15.7 $\pm$ 1.2	42 $\pm$ 2.3	26.3	2.6
W245 C	23353 $\pm$ 1993	33826 $\pm$ 2561	0.0015	63.8 $\pm$ 4.2	93.4 $\pm$ 6.6	29.7	1.5
T246 A	20184 $\pm$ 1516	26581 $\pm$ 909	0.0001	67.4 $\pm$ 5.2	89.3 $\pm$ 5.1	21.9	1.3
T246 I	18702 $\pm$ 1095	29303 $\pm$ 1319	0.0001	61.2 $\pm$ 3.1	98.8 $\pm$ 6.8	37.6	1.6
T246 K	BLD	4118 $\pm$ 265	0.0001	N/A	14 $\pm$ 1.2	14.0	NC
T246 R	BLD	1009 $\pm$ 64	0.0001	N/A	3.5 $\pm$ 0.4	3.5	NC
S247 A	24276 $\pm$ 1509	29111 $\pm$ 1498	0.0045	80 $\pm$ 4.9	97.9 $\pm$ 7.1	18.0	1.2
S247 F	7957 $\pm$ 848	18686 $\pm$ 1093	0.0001	25.3 $\pm$ 2.1	62.6 $\pm$ 4.7	37.3	2.4
S247 T	16039 $\pm$ 1152	22511 $\pm$ 1461	0.0003	53.2 $\pm$ 3.9	74.8 $\pm$ 5.2	21.6	1.4
S247 Y	7433 $\pm$ 798	18101 $\pm$ 1419	0.0001	23.5 $\pm$ 2	60.3 $\pm$ 4.9	36.8	2.4
F248 C	20087 $\pm$ 2973	27351 $\pm$ 4250	0.0283	57.9 $\pm$ 3.3	77.1 $\pm$ 5	19.2	1.4

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
F248 L	21360 $\pm$ 3675	28268 $\pm$ 4495	0.0072	59.8 $\pm$ 4.4	79.5 $\pm$ 5.2	19.8	1.3
F248 V	20424 $\pm$ 2940	27075 $\pm$ 4121	0.0429	58.6 $\pm$ 3.1	76.7 $\pm$ 5	18.1	1.3
F248 Y	25850 $\pm$ 2314	31204 $\pm$ 1758	0.0018	86.6 $\pm$ 4.9	107.8 $\pm$ 6.1	21.2	1.2
N249 D	9050 $\pm$ 1262	19080 $\pm$ 2665	0.0001	26.6 $\pm$ 1.7	55.7 $\pm$ 2.8	29.0	2.1
N249 H	25157 $\pm$ 2681	32119 $\pm$ 3556	0.0028	76.1 $\pm$ 2.2	96.2 $\pm$ 2.9	20.1	1.3
N249 I	1864 $\pm$ 80	3353 $\pm$ 340	0.0014	7.1 $\pm$ 0.4	13.1 $\pm$ 1.8	6.0	1.8
N249 S	7395 $\pm$ 926	12077 $\pm$ 977	0.0018	26.2 $\pm$ 2.9	45.1 $\pm$ 4.6	18.9	1.6
N249 T	13923 $\pm$ 1557	21314 $\pm$ 2561	0.0022	42.4 $\pm$ 2.8	64.4 $\pm$ 3.7	21.9	1.5
N249 Y	16445 $\pm$ 2008	22166 $\pm$ 2504	0.0018	49.4 $\pm$ 3.1	66.8 $\pm$ 2.5	17.3	1.4
Q250 E	8159 $\pm$ 688	14252 $\pm$ 1068	0.0001	30.2 $\pm$ 1.6	52.9 $\pm$ 2.4	22.8	1.8
Q250 L	2088 $\pm$ 234	7820 $\pm$ 877	0.0001	7.6 $\pm$ 0.6	28.9 $\pm$ 3	21.4	3.8
E251 G	11980 $\pm$ 1124	16458 $\pm$ 1113	0.0064	46.1 $\pm$ 3.6	64.1 $\pm$ 3.3	18.0	1.4

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
E251 K	16089 $\pm$ 1970	21714 $\pm$ 2048	0.0339	58.7 $\pm$ 6	80.8 $\pm$ 6.4	22.0	1.4
E251 Q	11708 $\pm$ 1222	16261 $\pm$ 1537	0.0147	43.2 $\pm$ 3.6	60.8 $\pm$ 4.9	17.6	1.4
E251 V	18585 $\pm$ 562	24051 $\pm$ 593	0.0001	61.6 $\pm$ 2.2	81.1 $\pm$ 3.9	19.5	1.3
R252 G	18020 $\pm$ 692	23372 $\pm$ 803	0.0001	60.5 $\pm$ 3.5	77.9 $\pm$ 3.4	17.4	1.3
I253 F	21127 $\pm$ 1055	26426 $\pm$ 1084	0.0018	71.2 $\pm$ 3	89 $\pm$ 2.7	17.8	1.3
I253 N	1319 $\pm$ 62	8202 $\pm$ 357	0.0001	4.9 $\pm$ 0.2	30.6 $\pm$ 1.3	25.7	6.2
I253 V	28837 $\pm$ 2142	37575 $\pm$ 3353	0.0053	83.9 $\pm$ 5.7	105.4 $\pm$ 4.3	21.5	1.3
V254 A	23186 $\pm$ 1352	30783 $\pm$ 1376	0.0006	86.2 $\pm$ 4.9	114.5 $\pm$ 5	28.3	1.3
V254 D	9616 $\pm$ 701	17536 $\pm$ 1256	0.0001	36.2 $\pm$ 2.9	65.7 $\pm$ 4.9	29.5	1.8
V254 F	17887 $\pm$ 792	25725 $\pm$ 1079	0.0001	67 $\pm$ 3.5	96.5 $\pm$ 4.9	29.5	1.4
V254 G	16438 $\pm$ 761	23014 $\pm$ 1190	0.0001	63.8 $\pm$ 3.3	88.3 $\pm$ 4	24.5	1.4
D255 A	25626 $\pm$ 616	30916 $\pm$ 1369	0.0020	83.5 $\pm$ 2.1	100.1 $\pm$ 3.7	16.6	1.2

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
D255E	23441 $\pm$ 971	28215 $\pm$ 1532	0.0077	75.6 $\pm$ 2.1	90 $\pm$ 3	14.4	1.2
D255H	28982 $\pm$ 1416	35899 $\pm$ 1244	0.0005	93.8 $\pm$ 3.8	117 $\pm$ 4.2	23.1	1.2
D255N	17034 $\pm$ 769	22522 $\pm$ 1285	0.0011	66.2 $\pm$ 3.3	86.9 $\pm$ 4.8	20.7	1.3
D255V	12495 $\pm$ 504	17974 $\pm$ 1031	0.0002	40.2 $\pm$ 0.9	57.4 $\pm$ 2.2	17.2	1.4
D255Y	20319 $\pm$ 836	25724 $\pm$ 1133	0.0004	65.8 $\pm$ 2	83.2 $\pm$ 2.9	17.5	1.3
V256D	22272 $\pm$ 1410	31742 $\pm$ 1047	0.0001	77.2 $\pm$ 4.4	110.7 $\pm$ 3.2	33.5	1.4
V256G	21683 $\pm$ 942	30389 $\pm$ 884	0.0001	75.2 $\pm$ 2.4	106.6 $\pm$ 3.8	31.4	1.4
V256L	24022 $\pm$ 935	31507 $\pm$ 1624	0.0028	77.3 $\pm$ 1.7	100.9 $\pm$ 3.2	23.6	1.3
A257S	23677 $\pm$ 1041	30608 $\pm$ 983	0.0001	82.7 $\pm$ 3.4	107.4 $\pm$ 4	24.7	1.3
G258E	17926 $\pm$ 1400	26780 $\pm$ 1366	0.0001	62.6 $\pm$ 4.8	93.7 $\pm$ 4.9	31.1	1.5
P259A	19721 $\pm$ 1213	32585 $\pm$ 3063	0.0001	57 $\pm$ 2.4	91.7 $\pm$ 4.4	34.7	1.7
P259T	10040 $\pm$ 780	20286 $\pm$ 925	0.0001	34.6 $\pm$ 2.3	71.2 $\pm$ 3.4	36.6	2.0

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
G260W	155 $\pm$ 55	1188 $\pm$ 98	0.0001	0.4 $\pm$ 0.1	3.4 $\pm$ 0.2	3.0	7.7
G261A	27318 $\pm$ 2249	34233 $\pm$ 3145	0.0382	79.5 $\pm$ 5.9	96.4 $\pm$ 4.5	16.9	1.3
N263H	7205 $\pm$ 590	22283 $\pm$ 1252	0.0001	25.4 $\pm$ 2	78.9 $\pm$ 4.7	53.6	3.1
N263T	527 $\pm$ 54	4649 $\pm$ 207	0.0001	1.8 $\pm$ 0.2	17.2 $\pm$ 1.5	15.4	8.8
D264H	407 $\pm$ 21	4188 $\pm$ 439	0.0001	1.5 $\pm$ 0.1	15.4 $\pm$ 2.2	14.0	10.3
D264N	18857 $\pm$ 1196	31010 $\pm$ 1310	0.0001	66 $\pm$ 4.1	110.4 $\pm$ 5.7	44.4	1.6
P265A	35589 $\pm$ 1537	47153 $\pm$ 2302	0.0001	86.9 $\pm$ 7.1	114 $\pm$ 8.6	27.1	1.3
P265Q	8975 $\pm$ 521	31993 $\pm$ 1540	0.0001	21 $\pm$ 1.1	76.8 $\pm$ 5.2	55.8	3.6
M267L	2982 $\pm$ 411	9684 $\pm$ 760	0.0001	8.4 $\pm$ 1.1	26.8 $\pm$ 1.3	18.4	3.3
M267V	13852 $\pm$ 1513	17656 $\pm$ 1363	0.0219	39 $\pm$ 3.8	50.2 $\pm$ 3.5	11.2	1.3
L268F	BLD	3139 $\pm$ 435	0.0001	N/A	8 $\pm$ 1.1	8.0	NC
L268I	30462 $\pm$ 1925	36529 $\pm$ 2102	0.0411	74 $\pm$ 4.1	90.1 $\pm$ 5.3	16.1	1.2

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
V269L	429 $\pm$ 36	4675 $\pm$ 523	0.0001	1 $\pm$ 0.1	11.7 $\pm$ 1.3	10.6	10.9
I270L	36361 $\pm$ 2544	46689 $\pm$ 3106	0.0104	87.4 $\pm$ 3.4	113.7 $\pm$ 5.2	26.2	1.3
I270S	274 $\pm$ 39	7634 $\pm$ 573	0.0001	0.7 $\pm$ 0.1	21.3 $\pm$ 1.8	20.6	27.9
I270V	30682 $\pm$ 2319	37467 $\pm$ 2651	0.0301	73.6 $\pm$ 3.5	90.3 $\pm$ 3.6	16.8	1.2
N272D	28459 $\pm$ 2692	39327 $\pm$ 2685	0.0024	68.5 $\pm$ 4.5	95.9 $\pm$ 4.5	27.4	1.4
F273Y	35815 $\pm$ 3175	45321 $\pm$ 3511	0.0319	82.3 $\pm$ 5.6	105.8 $\pm$ 6.6	23.5	1.3
L275I	5669 $\pm$ 420	22341 $\pm$ 1943	0.0001	13.1 $\pm$ 0.6	52.8 $\pm$ 3.9	39.6	3.9
W277L	28295 $\pm$ 2855	37190 $\pm$ 3059	0.0234	62 $\pm$ 5.8	86.8 $\pm$ 10.3	24.9	1.3
N278I	471 $\pm$ 67	7024 $\pm$ 774	0.0001	1.1 $\pm$ 0.1	16.7 $\pm$ 1.7	15.6	14.9
Q280L	454 $\pm$ 64	8041 $\pm$ 943	0.0001	1 $\pm$ 0.1	19.2 $\pm$ 2.2	18.1	17.7
Q280R	1165 $\pm$ 139	10482 $\pm$ 1406	0.0001	2.7 $\pm$ 0.2	24.8 $\pm$ 3.3	22.2	9.0
V281A	27793 $\pm$ 1110	45870 $\pm$ 2186	0.0001	58.6 $\pm$ 3.1	97.1 $\pm$ 5.7	38.4	1.7

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
V281 E	23351 $\pm$ 783	37701 $\pm$ 1194	0.0001	53.1 $\pm$ 1.3	85.8 $\pm$ 1.9	32.6	1.6
V281 G	8729 $\pm$ 380	17662 $\pm$ 959	0.0001	18.3 $\pm$ 0.9	37.4 $\pm$ 2.4	19.2	2.0
V281 L	30655 $\pm$ 1494	38560 $\pm$ 1647	0.0007	64.1 $\pm$ 3.3	81 $\pm$ 4.2	16.9	1.3
T282 S	16612 $\pm$ 753	25105 $\pm$ 1005	0.0001	37.7 $\pm$ 1.3	57 $\pm$ 1.5	19.3	1.5
Q283 E	366 $\pm$ 31	6195 $\pm$ 415	0.0001	0.8 $\pm$ 0.1	13.4 $\pm$ 1.2	12.6	16.9
Q283 H	32420 $\pm$ 1104	44815 $\pm$ 1903	0.0001	74.1 $\pm$ 2.4	101.7 $\pm$ 3.1	27.6	1.4
Q283 L	160 $\pm$ 25	7906 $\pm$ 977	0.0001	0.4 $\pm$ 0.1	21.3 $\pm$ 1.9	20.9	49.5
M284 I	24698 $\pm$ 1943	35578 $\pm$ 2125	0.0011	58.6 $\pm$ 3.7	85.3 $\pm$ 3.7	26.7	1.4
M284 L	28797 $\pm$ 1915	36282 $\pm$ 1676	0.0008	65.4 $\pm$ 3.7	83.8 $\pm$ 4.1	18.4	1.3
A285 G	21580 $\pm$ 1326	29210 $\pm$ 1510	0.0006	51.9 $\pm$ 2.5	70.1 $\pm$ 2.4	18.2	1.4
A285 T	20186 $\pm$ 1322	32504 $\pm$ 2023	0.0001	45.5 $\pm$ 2.4	73.5 $\pm$ 3.7	28.0	1.6
A285 V	23407 $\pm$ 861	32500 $\pm$ 1568	0.0001	55.1 $\pm$ 2.1	76.5 $\pm$ 3.6	21.4	1.4

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
L286 F	29390 $\pm$ 1225	39732 $\pm$ 2859	0.0004	64.5 $\pm$ 2.8	87.7 $\pm$ 7.3	23.2	1.4
L286 H	359 $\pm$ 52	7960 $\pm$ 1511	0.0001	0.8 $\pm$ 0.1	16.2 $\pm$ 2.5	15.4	22.2
L286 V	28713 $\pm$ 3734	41335 $\pm$ 3422	0.0030	66 $\pm$ 5.1	98.9 $\pm$ 4.3	32.9	1.4
A288 G	22208 $\pm$ 1755	30458 $\pm$ 2381	0.0057	56.8 $\pm$ 6.3	76.7 $\pm$ 7.4	19.9	1.4
A288 S	45790 $\pm$ 3395	55988 $\pm$ 2609	0.0206	114.6 $\pm$ 10.6	140.4 $\pm$ 10.5	25.8	1.2
A288 V	32777 $\pm$ 3168	45501 $\pm$ 4634	0.0193	82.5 $\pm$ 9	114.2 $\pm$ 12.4	31.7	1.4
I289 L	37941 $\pm$ 3208	49640 $\pm$ 3368	0.0077	96.9 $\pm$ 10.5	124.4 $\pm$ 11.3	27.5	1.3
I289 T	15033 $\pm$ 1450	29673 $\pm$ 2480	0.0001	38.6 $\pm$ 4.8	75.3 $\pm$ 7.9	36.7	2.0
I289 V	25845 $\pm$ 1706	31489 $\pm$ 1397	0.0039	61.2 $\pm$ 3.2	74.8 $\pm$ 2.7	13.6	1.2
A291 G	6953 $\pm$ 474	16073 $\pm$ 954	0.0001	26.6 $\pm$ 1.5	61.5 $\pm$ 2.6	34.9	2.3
A292 G	12091 $\pm$ 652	19406 $\pm$ 1361	0.0001	41.1 $\pm$ 2.2	65.3 $\pm$ 4	24.3	1.6
A292 S	18002 $\pm$ 1127	23779 $\pm$ 1584	0.0077	68.6 $\pm$ 2.9	89.9 $\pm$ 3.4	21.3	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
L294 F	10147 $\pm$ 971	23486 $\pm$ 2100	0.0001	29.6 $\pm$ 3	68.4 $\pm$ 6.5	38.8	2.3
L294 I	8345 $\pm$ 717	26761 $\pm$ 1915	0.0001	24.8 $\pm$ 2.4	78.4 $\pm$ 6	53.6	3.2
L294 V	1452 $\pm$ 71	13038 $\pm$ 880	0.0001	4.4 $\pm$ 0.3	38.2 $\pm$ 2.7	33.8	9.0
F295 I	26687 $\pm$ 1470	35634 $\pm$ 2203	0.0013	78.3 $\pm$ 4.5	104.1 $\pm$ 6.6	25.7	1.3
F295 S	230 $\pm$ 45	3847 $\pm$ 309	0.0001	0.6 $\pm$ 0.1	11.1 $\pm$ 0.9	10.5	16.8
F295 V	24973 $\pm$ 1752	41782 $\pm$ 2877	0.0001	73.4 $\pm$ 5.7	121.5 $\pm$ 7.7	48.0	1.7
F295 Y	21452 $\pm$ 1929	34502 $\pm$ 2504	0.0003	62.9 $\pm$ 6.1	99.2 $\pm$ 6.5	36.3	1.6
S297 T	BLD	3178 $\pm$ 327	0.0001	N/A	9.7 $\pm$ 0.8	9.7	NC
N298 D	795 $\pm$ 56	7645 $\pm$ 388	0.0001	2.5 $\pm$ 0.2	24.2 $\pm$ 1.2	21.7	9.6
N298 I	2942 $\pm$ 262	13906 $\pm$ 535	0.0001	9.2 $\pm$ 0.7	44.1 $\pm$ 1.8	34.9	4.7
N298 T	20581 $\pm$ 1736	25249 $\pm$ 1705	0.0033	61.2 $\pm$ 4.7	75.4 $\pm$ 4.3	14.2	1.2
D299 H	358 $\pm$ 36	8424 $\pm$ 875	0.0001	1 $\pm$ 0.1	23.1 $\pm$ 2.4	22.1	23.5

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
D299N	11973 $\pm$ 1961	14668 $\pm$ 809	0.0005	29.2 $\pm$ 4.7	37.1 $\pm$ 2.9	7.8	1.2
L300I	7328 $\pm$ 448	19317 $\pm$ 757	0.0001	20.7 $\pm$ 0.9	55.1 $\pm$ 2	34.4	2.6
L300V	406 $\pm$ 48	5354 $\pm$ 203	0.0001	1.3 $\pm$ 0.2	15.3 $\pm$ 0.6	14.0	13.2
H302D	32677 $\pm$ 1437	41716 $\pm$ 1847	0.0008	95.1 $\pm$ 5.8	120.8 $\pm$ 6.6	25.8	1.3
H302L	24188 $\pm$ 1797	34251 $\pm$ 1760	0.0001	60.7 $\pm$ 5.1	85.3 $\pm$ 4.7	24.6	1.4
H302N	31958 $\pm$ 1777	42296 $\pm$ 2028	0.0003	91.2 $\pm$ 4.3	121.4 $\pm$ 6.2	30.2	1.3
H302Y	22554 $\pm$ 1372	31688 $\pm$ 1241	0.0001	59 $\pm$ 3.5	84.2 $\pm$ 5.2	25.3	1.4
I303S	BLD	1496 $\pm$ 117	0.0001	N/A	3.8 $\pm$ 0.3	3.8	NC
S304I	11675 $\pm$ 939	17257 $\pm$ 1837	0.0072	30.6 $\pm$ 1.4	44.6 $\pm$ 2.4	13.9	1.5
Q306E	31745 $\pm$ 2212	39019 $\pm$ 2405	0.0169	82 $\pm$ 2.8	101.7 $\pm$ 4.2	19.7	1.2
Q306L	19792 $\pm$ 1899	26515 $\pm$ 1960	0.0147	56.9 $\pm$ 4	76.4 $\pm$ 3.4	19.6	1.3
Q306P	19933 $\pm$ 1648	29495 $\pm$ 1671	0.0004	57.4 $\pm$ 2.8	87.5 $\pm$ 4.8	30.0	1.5

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
A307D	42522 $\pm$ 2430	54502 $\pm$ 3031	0.0026	126 $\pm$ 5.7	161.9 $\pm$ 8.6	35.9	1.3
A307G	17871 $\pm$ 1029	26053 $\pm$ 1631	0.0006	52.9 $\pm$ 2.5	76.3 $\pm$ 3.1	23.4	1.5
A307P	11388 $\pm$ 905	15572 $\pm$ 1124	0.0072	32.8 $\pm$ 1.7	45.2 $\pm$ 2.1	12.3	1.4
A307S	29300 $\pm$ 2037	38558 $\pm$ 2274	0.0026	85.9 $\pm$ 4.5	113.6 $\pm$ 5.2	27.7	1.3
A307V	11478 $\pm$ 1200	25989 $\pm$ 2015	0.0001	27.5 $\pm$ 2	62.2 $\pm$ 3.3	34.7	2.3
K308I	19195 $\pm$ 1555	29251 $\pm$ 2026	0.0005	48.6 $\pm$ 3.9	72.7 $\pm$ 3.6	24.2	1.5
K308Q	24208 $\pm$ 1996	35663 $\pm$ 2680	0.0022	59.1 $\pm$ 3.8	89.1 $\pm$ 5.5	30.0	1.5
K308R	27103 $\pm$ 1767	35824 $\pm$ 2438	0.0057	68.9 $\pm$ 4.3	89.1 $\pm$ 4.5	20.3	1.3
A309D	31696 $\pm$ 3036	38325 $\pm$ 2376	0.0077	78.3 $\pm$ 5.2	95.8 $\pm$ 3.7	17.6	1.2
A309T	29214 $\pm$ 1907	36228 $\pm$ 1841	0.0067	74.1 $\pm$ 4.6	92.7 $\pm$ 4.8	18.6	1.2
L310I	31871 $\pm$ 2599	40310 $\pm$ 3345	0.0266	72.8 $\pm$ 3.6	92.4 $\pm$ 5.1	19.6	1.3
L311I	4020 $\pm$ 235	11558 $\pm$ 781	0.0001	12.1 $\pm$ 0.8	35.3 $\pm$ 3.1	23.2	2.9

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
Q312 E	1365 $\pm$ 57	6331 $\pm$ 466	0.0001	4.1 $\pm$ 0.2	19.2 $\pm$ 1.7	15.1	4.6
Q312 K	6733 $\pm$ 510	11934 $\pm$ 624	0.0001	19.7 $\pm$ 1.4	35.2 $\pm$ 1.8	15.5	1.8
Q312 L	16986 $\pm$ 1428	23967 $\pm$ 1400	0.0011	50.1 $\pm$ 4.1	71.5 $\pm$ 4.6	21.3	1.4
D313 E	14321 $\pm$ 1579	18273 $\pm$ 1330	0.0014	42.5 $\pm$ 2.3	55.7 $\pm$ 1.9	13.2	1.3
D313 V	894 $\pm$ 33	3480 $\pm$ 580	0.0001	2.9 $\pm$ 0.2	9.6 $\pm$ 0.9	6.7	3.9
K314 E	13026 $\pm$ 1767	16765 $\pm$ 2098	0.0033	37.7 $\pm$ 2.5	48.7 $\pm$ 2.8	11.0	1.3
K314 M	18231 $\pm$ 2878	23043 $\pm$ 2838	0.0014	50.9 $\pm$ 3.8	66.8 $\pm$ 3.8	15.9	1.3
K314 N	14205 $\pm$ 2418	17364 $\pm$ 2225	0.0022	39.1 $\pm$ 3.4	49.9 $\pm$ 2.6	10.8	1.2
K314 T	25162 $\pm$ 2701	30501 $\pm$ 2332	0.0036	75.9 $\pm$ 4.4	93.8 $\pm$ 4.5	17.9	1.2
D315 A	18519 $\pm$ 1370	24758 $\pm$ 1512	0.0036	68.3 $\pm$ 4.8	93.4 $\pm$ 7	25.1	1.3
D315 G	13326 $\pm$ 859	19115 $\pm$ 1697	0.0042	49.7 $\pm$ 3.7	73.3 $\pm$ 8	23.6	1.4
D315 H	9791 $\pm$ 1077	14136 $\pm$ 1573	0.0030	35.7 $\pm$ 2.8	53.2 $\pm$ 5.5	17.4	1.4

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
D315 N	8553 $\pm$ 425	13037 $\pm$ 869	0.0001	34.1 $\pm$ 1.7	52.1 $\pm$ 3.7	17.9	1.5
D315 V	8191 $\pm$ 717	14580 $\pm$ 1235	0.0001	31.2 $\pm$ 3.6	56 $\pm$ 6	24.8	1.8
D315 Y	9198 $\pm$ 1179	12674 $\pm$ 1008	0.0206	34.5 $\pm$ 3.5	48.7 $\pm$ 2.4	14.2	1.4
V316 A	13166 $\pm$ 1029	18908 $\pm$ 1577	0.0033	48.8 $\pm$ 4.1	71.5 $\pm$ 7.1	22.7	1.4
V316 L	12854 $\pm$ 958	21812 $\pm$ 1450	0.0001	47.4 $\pm$ 3.9	81.3 $\pm$ 6.3	33.9	1.7
I317 L	14780 $\pm$ 1222	18770 $\pm$ 1141	0.0199	54.4 $\pm$ 4.9	70.9 $\pm$ 5.6	16.5	1.3
I317 M	340 $\pm$ 29	3988 $\pm$ 177	0.0001	1 $\pm$ 0.1	11.2 $\pm$ 0.8	10.2	11.7
I317 V	14885 $\pm$ 1495	19927 $\pm$ 1565	0.0147	55 $\pm$ 6.1	73.6 $\pm$ 5.5	18.6	1.3
A318 D	15357 $\pm$ 1499	20838 $\pm$ 1817	0.0012	42.5 $\pm$ 3.6	59.4 $\pm$ 5.3	16.9	1.4
A318 P	526 $\pm$ 42	2799 $\pm$ 174	0.0001	1.5 $\pm$ 0.2	8 $\pm$ 0.8	6.5	5.3
A318 T	16954 $\pm$ 1483	22296 $\pm$ 1232	0.0009	45.2 $\pm$ 2.8	62.9 $\pm$ 4.6	17.7	1.3
A318 V	14603 $\pm$ 1377	19658 $\pm$ 1108	0.0022	37.9 $\pm$ 2.1	54.4 $\pm$ 3.5	16.5	1.4

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
I319M	12191 $\pm$ 433	14802 $\pm$ 727	0.0047	47.4 $\pm$ 2.2	56.8 $\pm$ 2.3	9.4	1.2
N320S	21562 $\pm$ 1285	28097 $\pm$ 1522	0.0022	82.9 $\pm$ 4.5	106.7 $\pm$ 3.9	23.9	1.3
N320T	5597 $\pm$ 442	11276 $\pm$ 658	0.0001	21.6 $\pm$ 1.5	43.3 $\pm$ 1.9	21.8	2.0
Q321K	7590 $\pm$ 520	16046 $\pm$ 870	0.0001	29.2 $\pm$ 2	61.2 $\pm$ 2.4	32.0	2.1
D322A	1908 $\pm$ 139	6170 $\pm$ 310	0.0001	6.8 $\pm$ 0.4	22.2 $\pm$ 1	15.3	3.2
D322V	714 $\pm$ 53	3989 $\pm$ 217	0.0001	2.6 $\pm$ 0.2	14.3 $\pm$ 0.6	11.7	5.6
L324V	17027 $\pm$ 1167	20866 $\pm$ 1331	0.0090	57.2 $\pm$ 2.1	70.2 $\pm$ 2	13.0	1.2
L324W	20623 $\pm$ 721	25772 $\pm$ 1045	0.0004	73.5 $\pm$ 1.8	93.3 $\pm$ 4.5	19.8	1.3
G325A	18183 $\pm$ 1254	27523 $\pm$ 1456	0.0001	64.9 $\pm$ 3.8	99.2 $\pm$ 5.4	34.4	1.5
G325C	14482 $\pm$ 695	23873 $\pm$ 1021	0.0001	51.4 $\pm$ 1.7	85.9 $\pm$ 4	34.5	1.7
G325V	572 $\pm$ 30	5333 $\pm$ 294	0.0001	2.2 $\pm$ 0.2	19.3 $\pm$ 1.1	17.1	9.3
K326E	15541 $\pm$ 832	22340 $\pm$ 828	0.0001	55.6 $\pm$ 2.6	80.9 $\pm$ 3.9	25.3	1.4

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
K326 M	8482 $\pm$ 500	31204 $\pm$ 1979	0.0001	24.4 $\pm$ 1.6	87.6 $\pm$ 3.5	63.2	3.7
K326 Q	22075 $\pm$ 1209	29168 $\pm$ 1869	0.0010	78 $\pm$ 3	104.1 $\pm$ 5.7	26.1	1.3
K326 R	17744 $\pm$ 923	31690 $\pm$ 1112	0.0001	61.7 $\pm$ 3.4	109.7 $\pm$ 2.9	48.0	1.8
K326 T	19442 $\pm$ 739	26653 $\pm$ 877	0.0001	69.6 $\pm$ 2.4	96 $\pm$ 3.7	26.4	1.4
Q327 H	BLD	2197 $\pm$ 226	0.0001	N/A	7.4 $\pm$ 0.7	7.4	NC
Q327 P	7775 $\pm$ 561	18612 $\pm$ 1075	0.0001	26.2 $\pm$ 1.8	62.6 $\pm$ 3.1	36.4	2.4
Y329 C	9148 $\pm$ 414	11442 $\pm$ 480	0.0011	31.2 $\pm$ 1.5	38.9 $\pm$ 1.6	7.8	1.3
Y329 D	1249 $\pm$ 66	4917 $\pm$ 181	0.0001	4.2 $\pm$ 0.2	16.7 $\pm$ 0.6	12.5	3.9
Y329 F	10368 $\pm$ 646	15566 $\pm$ 603	0.0001	30.6 $\pm$ 1.5	47.1 $\pm$ 2.8	16.6	1.5
Y329 H	13757 $\pm$ 963	18672 $\pm$ 772	0.0002	47.2 $\pm$ 3.8	63.4 $\pm$ 2.6	16.2	1.4
Y329 N	6448 $\pm$ 436	11035 $\pm$ 429	0.0001	21.8 $\pm$ 1.5	37.4 $\pm$ 1.2	15.6	1.7
Q330 E	7500 $\pm$ 345	13086 $\pm$ 589	0.0001	26.4 $\pm$ 1.5	46.4 $\pm$ 2.6	19.9	1.7

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
Q330H	9296 $\pm$ 649	20752 $\pm$ 592	0.0001	33.1 $\pm$ 2.8	73.9 $\pm$ 3.6	40.8	2.2
Q330K	20289 $\pm$ 720	26149 $\pm$ 1074	0.0001	71 $\pm$ 2.7	92.1 $\pm$ 4.2	21.1	1.3
L331H	11743 $\pm$ 634	19003 $\pm$ 791	0.0001	42 $\pm$ 3.2	67.9 $\pm$ 4.3	25.9	1.6
L331P	157 $\pm$ 20	1029 $\pm$ 32	0.0001	0.6 $\pm$ 0.1	3.7 $\pm$ 0.2	3.1	6.5
L331R	9725 $\pm$ 634	15841 $\pm$ 639	0.0001	33.2 $\pm$ 1.5	56.5 $\pm$ 3.2	23.3	1.6
L331V	25163 $\pm$ 801	33050 $\pm$ 967	0.0001	89.4 $\pm$ 4.5	117.4 $\pm$ 5.6	28.0	1.3
R332G	33043 $\pm$ 1431	42737 $\pm$ 1959	0.0002	78.8 $\pm$ 2.7	102.3 $\pm$ 4.6	23.4	1.3
R332I	24614 $\pm$ 1678	41550 $\pm$ 2461	0.0001	63.3 $\pm$ 4.5	106.6 $\pm$ 6.4	43.2	1.7
R332S	33936 $\pm$ 2528	41700 $\pm$ 2778	0.0193	87.6 $\pm$ 6.6	108.1 $\pm$ 8.4	20.5	1.2
R332T	26141 $\pm$ 1254	39363 $\pm$ 2176	0.0001	73.3 $\pm$ 2.9	109.5 $\pm$ 4.7	36.2	1.5
Q333E	30291 $\pm$ 2094	38709 $\pm$ 2428	0.0067	77.8 $\pm$ 5.3	101.3 $\pm$ 7.6	23.5	1.3
Q333L	25450 $\pm$ 2094	33727 $\pm$ 1965	0.0042	68.6 $\pm$ 2.9	93.3 $\pm$ 4.1	24.7	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
Q333P	11819 $\pm$ 1039	22746 $\pm$ 1255	0.0001	30.3 $\pm$ 1.7	61.3 $\pm$ 3.9	31.0	1.9
G334R	25886 $\pm$ 3237	31174 $\pm$ 2016	0.0429	58.9 $\pm$ 4.6	76.4 $\pm$ 2.7	17.5	1.2
G334V	31991 $\pm$ 2390	38301 $\pm$ 2744	0.0219	68.4 $\pm$ 3.2	82.1 $\pm$ 3.8	13.7	1.2
D335A	21055 $\pm$ 1662	33829 $\pm$ 4641	0.0120	57.9 $\pm$ 3	85.6 $\pm$ 6.9	27.7	1.6
D335E	30532 $\pm$ 1962	39124 $\pm$ 2722	0.0053	68.7 $\pm$ 4.8	86.5 $\pm$ 4.5	17.7	1.3
D335G	22766 $\pm$ 1355	30341 $\pm$ 3325	0.0234	51.3 $\pm$ 2.8	67 $\pm$ 5.6	15.7	1.3
D335V	7938 $\pm$ 336	16557 $\pm$ 929	0.0001	18.1 $\pm$ 0.6	37.5 $\pm$ 1.6	19.4	2.1
D335Y	19469 $\pm$ 982	24732 $\pm$ 2214	0.0147	43 $\pm$ 1.7	54.1 $\pm$ 3.5	11.0	1.3
N336D	23869 $\pm$ 1072	39534 $\pm$ 2519	0.0001	53.7 $\pm$ 2.8	88.1 $\pm$ 4.9	34.3	1.7
N336I	8544 $\pm$ 1083	18303 $\pm$ 1404	0.0001	20.7 $\pm$ 2.7	43.8 $\pm$ 1.6	23.0	2.1
N336S	32974 $\pm$ 2396	40651 $\pm$ 2487	0.0169	79.7 $\pm$ 3.8	98.4 $\pm$ 3.1	18.7	1.2
N336T	12743 $\pm$ 709	25898 $\pm$ 1374	0.0001	28.9 $\pm$ 1.3	58.6 $\pm$ 2.3	29.7	2.0

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
N336 Y	29615 $\pm$ 1640	37475 $\pm$ 2540	0.0045	66.3 $\pm$ 3.7	83 $\pm$ 4.4	16.6	1.3
F337 C	9557 $\pm$ 452	17991 $\pm$ 960	0.0001	21.7 $\pm$ 0.8	40.7 $\pm$ 1.6	19.0	1.9
F337 L	23197 $\pm$ 2254	31963 $\pm$ 2641	0.0022	57.8 $\pm$ 4.8	78.6 $\pm$ 3.1	20.8	1.4
F337 V	29582 $\pm$ 2747	42718 $\pm$ 2776	0.0007	65.9 $\pm$ 4.1	97 $\pm$ 4.6	31.1	1.4
F337 Y	21577 $\pm$ 1930	30991 $\pm$ 2695	0.0023	52.3 $\pm$ 4.2	73.9 $\pm$ 3.2	21.6	1.4
E338 A	15626 $\pm$ 769	25719 $\pm$ 1376	0.0001	39.5 $\pm$ 2.3	64.3 $\pm$ 3	24.8	1.7
E338 D	25700 $\pm$ 1958	31632 $\pm$ 1825	0.0033	65.7 $\pm$ 4.9	80.9 $\pm$ 4.6	15.2	1.2
E338 G	6415 $\pm$ 391	12588 $\pm$ 538	0.0001	17.1 $\pm$ 1.1	33.9 $\pm$ 1.8	16.8	2.0
V339 M	26113 $\pm$ 1116	33867 $\pm$ 2526	0.0030	63.5 $\pm$ 2.9	81.7 $\pm$ 5	18.2	1.3
E341 A	1444 $\pm$ 159	5855 $\pm$ 690	0.0001	3.8 $\pm$ 0.4	15.4 $\pm$ 1.3	11.6	4.1
E341 Q	20802 $\pm$ 2164	28411 $\pm$ 2891	0.0294	55.5 $\pm$ 3.7	75.2 $\pm$ 4.1	19.7	1.4
P343 A	25254 $\pm$ 2385	32890 $\pm$ 2292	0.0062	69.5 $\pm$ 4.9	90.7 $\pm$ 3.7	21.2	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
P343S	22132 $\pm$ 1243	29289 $\pm$ 2351	0.0147	62.1 $\pm$ 2.7	81.1 $\pm$ 4.6	19.0	1.3
L344F	217 $\pm$ 25	3629 $\pm$ 614	0.0001	0.6 $\pm$ 0.1	9.6 $\pm$ 1.4	9.0	16.7
L344R	4983 $\pm$ 848	11592 $\pm$ 1593	0.0006	10.9 $\pm$ 1.4	26.2 $\pm$ 2.6	15.3	2.3
L344V	13586 $\pm$ 1026	19262 $\pm$ 903	0.0002	40.6 $\pm$ 3.2	57.5 $\pm$ 2.5	16.8	1.4
G346A	23263 $\pm$ 1479	31948 $\pm$ 1306	0.0001	58.3 $\pm$ 3.3	80.4 $\pm$ 2.8	22.0	1.4
G346C	18258 $\pm$ 1054	22856 $\pm$ 1772	0.0206	39.5 $\pm$ 1.9	49.2 $\pm$ 2.9	9.7	1.3
G346D	31327 $\pm$ 3822	46560 $\pm$ 3904	0.0053	67.5 $\pm$ 6.4	103.3 $\pm$ 6	35.8	1.5
G346V	11683 $\pm$ 1406	20902 $\pm$ 2356	0.0012	28.8 $\pm$ 2.4	51.4 $\pm$ 3.9	22.7	1.8
L347I	26815 $\pm$ 2533	33517 $\pm$ 2802	0.0429	65 $\pm$ 3.8	82.4 $\pm$ 5	17.4	1.3
A348D	21682 $\pm$ 817	26025 $\pm$ 1129	0.0030	41.6 $\pm$ 1.5	50 $\pm$ 2.2	8.4	1.2
W349C	17800 $\pm$ 1182	23210 $\pm$ 1299	0.0009	41.5 $\pm$ 2.6	53.7 $\pm$ 2.5	12.3	1.3
W349L	18128 $\pm$ 742	24184 $\pm$ 1517	0.0013	35 $\pm$ 1.6	46.8 $\pm$ 3.2	11.8	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
A350G	21459 $\pm$ 695	26360 $\pm$ 1002	0.0012	41 $\pm$ 0.9	50.5 $\pm$ 1.7	9.5	1.2
A350S	26493 $\pm$ 1291	34474 $\pm$ 1484	0.0004	62.9 $\pm$ 4.2	80.5 $\pm$ 3.6	17.6	1.3
A350T	20227 $\pm$ 1499	26484 $\pm$ 1189	0.0013	47.4 $\pm$ 3.7	61.7 $\pm$ 2.7	14.4	1.3
A350V	12786 $\pm$ 654	22855 $\pm$ 1012	0.0001	27.9 $\pm$ 0.9	50.2 $\pm$ 1.6	22.3	1.8
V351A	24009 $\pm$ 1662	30218 $\pm$ 1531	0.0053	56.9 $\pm$ 4.7	71.1 $\pm$ 4.1	14.2	1.3
V351E	4760 $\pm$ 281	7910 $\pm$ 348	0.0001	10.5 $\pm$ 0.5	17.7 $\pm$ 1	7.2	1.7
A352S	23476 $\pm$ 1901	28397 $\pm$ 1310	0.0169	52.8 $\pm$ 3.7	64.9 $\pm$ 2.5	12.1	1.2
A352T	15803 $\pm$ 777	29351 $\pm$ 1532	0.0001	37.2 $\pm$ 2.1	68.2 $\pm$ 3.2	31.0	1.9
M353K	13638 $\pm$ 804	19335 $\pm$ 946	0.0003	30.3 $\pm$ 1.8	43.4 $\pm$ 2.6	13.0	1.4
M353L	30347 $\pm$ 1572	36987 $\pm$ 1768	0.0083	66.6 $\pm$ 2.7	81.2 $\pm$ 2.7	14.6	1.2
M353T	15631 $\pm$ 1026	21953 $\pm$ 937	0.0001	46.4 $\pm$ 2.8	65.6 $\pm$ 3	19.2	1.4
I354R	9157 $\pm$ 633	21854 $\pm$ 1398	0.0001	20.1 $\pm$ 1.2	47.9 $\pm$ 2.6	27.8	2.4

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
N355D	3366 $\pm$ 241	11004 $\pm$ 832	0.0001	7.3 $\pm$ 0.4	24 $\pm$ 1.6	16.7	3.3
N355H	1822 $\pm$ 81	6399 $\pm$ 338	0.0001	4 $\pm$ 0.2	13.9 $\pm$ 0.6	9.9	3.5
N355S	11397 $\pm$ 817	24820 $\pm$ 1396	0.0001	25.9 $\pm$ 1.6	56.7 $\pm$ 2.8	30.8	2.2
N355Y	5994 $\pm$ 461	16930 $\pm$ 1745	0.0001	15.2 $\pm$ 1	41.8 $\pm$ 3.3	26.6	2.8
R356L	10680 $\pm$ 518	29548 $\pm$ 2017	0.0001	24.4 $\pm$ 1	68.1 $\pm$ 4.6	43.7	2.8
Q357E	15264 $\pm$ 877	28922 $\pm$ 1194	0.0001	42.8 $\pm$ 2.1	84.3 $\pm$ 6.3	41.5	1.9
I359F	6138 $\pm$ 568	13144 $\pm$ 1091	0.0001	13 $\pm$ 1	27 $\pm$ 1.6	14.1	2.1
I359L	16254 $\pm$ 909	26791 $\pm$ 1713	0.0001	39.1 $\pm$ 1.8	64.7 $\pm$ 3.9	25.6	1.7
I359N	10862 $\pm$ 655	17332 $\pm$ 879	0.0001	20.8 $\pm$ 1.2	33.3 $\pm$ 1.8	12.5	1.6
I359S	37737 $\pm$ 2594	48055 $\pm$ 2727	0.0067	101.6 $\pm$ 6.3	131.2 $\pm$ 8.4	29.6	1.3
I359V	20990 $\pm$ 1174	34265 $\pm$ 1528	0.0001	51.5 $\pm$ 3.4	83.1 $\pm$ 3.3	31.6	1.6
P362A	35322 $\pm$ 3087	49809 $\pm$ 2721	0.0007	100.8 $\pm$ 9.5	140.9 $\pm$ 8.5	40.1	1.4

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
P362H	3713 $\pm$ 377	14620 $\pm$ 531	0.0001	11.2 $\pm$ 1	44.6 $\pm$ 1.9	33.4	3.9
P362R	8745 $\pm$ 1176	15971 $\pm$ 1019	0.0001	25 $\pm$ 3.1	48.9 $\pm$ 4.1	23.9	1.8
P362S	25234 $\pm$ 2794	45209 $\pm$ 4138	0.0003	71.2 $\pm$ 7.7	125 $\pm$ 9	53.8	1.8
R363G	13990 $\pm$ 1613	37837 $\pm$ 2998	0.0001	41.8 $\pm$ 5.1	114.4 $\pm$ 10.7	72.6	2.7
R363L	8123 $\pm$ 869	27997 $\pm$ 2485	0.0001	23.2 $\pm$ 1.9	85.4 $\pm$ 9.5	62.2	3.5
R363S	16400 $\pm$ 1695	44621 $\pm$ 3266	0.0001	50.1 $\pm$ 5.9	136.7 $\pm$ 12.4	86.6	2.7
S364C	41263 $\pm$ 2389	53912 $\pm$ 3067	0.0020	127 $\pm$ 10.6	167 $\pm$ 14.8	40.0	1.3
S364P	48193 $\pm$ 4573	66731 $\pm$ 4698	0.0062	143.2 $\pm$ 13.7	206.4 $\pm$ 20	63.1	1.4
Y365D	9119 $\pm$ 1027	14664 $\pm$ 1311	0.0013	31.3 $\pm$ 2.7	51 $\pm$ 3.5	19.7	1.6
Y365F	19631 $\pm$ 2010	25395 $\pm$ 2160	0.0266	67.7 $\pm$ 5.1	88.8 $\pm$ 5.3	21.1	1.3
Y365N	19111 $\pm$ 869	26514 $\pm$ 1978	0.0002	59.7 $\pm$ 1.7	82.2 $\pm$ 4.5	22.5	1.4
Y365S	14346 $\pm$ 1563	19484 $\pm$ 1899	0.0180	49.4 $\pm$ 4.1	67.8 $\pm$ 4.9	18.4	1.4

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
T366 I	18539 $\pm$ 1165	24814 $\pm$ 1897	0.0045	57.8 $\pm$ 2.5	77.8 $\pm$ 5.3	20.0	1.3
T366 N	24650 $\pm$ 1756	30947 $\pm$ 1867	0.0137	78.1 $\pm$ 5.3	98.5 $\pm$ 5.4	20.4	1.3
T366 P	13407 $\pm$ 1462	16910 $\pm$ 1608	0.0455	46.2 $\pm$ 4	59.5 $\pm$ 5.1	13.4	1.3
T366 S	20731 $\pm$ 2170	24885 $\pm$ 1760	0.0301	70.6 $\pm$ 4.9	86.7 $\pm$ 3.6	16.2	1.2
I367 F	15728 $\pm$ 1680	22178 $\pm$ 1794	0.0020	48.3 $\pm$ 3.7	69.9 $\pm$ 5.7	21.6	1.4
I367 L	25211 $\pm$ 1640	31257 $\pm$ 2256	0.0339	79 $\pm$ 4	101 $\pm$ 9.3	21.9	1.2
I367 M	28430 $\pm$ 1769	36008 $\pm$ 2249	0.0104	76.7 $\pm$ 3.9	99 $\pm$ 6.7	22.3	1.3
A368 G	31616 $\pm$ 2552	42198 $\pm$ 2923	0.0111	83.9 $\pm$ 4.7	114.8 $\pm$ 7.8	30.9	1.3
A368 P	26402 $\pm$ 926	33525 $\pm$ 1803	0.0001	91.7 $\pm$ 4.6	117.4 $\pm$ 8.7	25.7	1.3
V369 A	23968 $\pm$ 1797	35925 $\pm$ 2462	0.0006	77.6 $\pm$ 5	116.2 $\pm$ 6.3	38.6	1.5
V369 F	11912 $\pm$ 1197	18282 $\pm$ 1960	0.0137	37.7 $\pm$ 2.8	57.3 $\pm$ 4.8	19.6	1.5
V369 G	803 $\pm$ 59	2628 $\pm$ 291	0.0001	2.6 $\pm$ 0.2	8.1 $\pm$ 0.7	5.5	3.3

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
V369 I	30094 $\pm$ 3211	36630 $\pm$ 2373	0.0206	79.7 $\pm$ 6.8	99.3 $\pm$ 5.5	19.6	1.2
V369 L	27680 $\pm$ 1912	38458 $\pm$ 2367	0.0014	74.2 $\pm$ 3.7	104.5 $\pm$ 5.6	30.3	1.4
A370 D	27098 $\pm$ 2504	33279 $\pm$ 2473	0.0405	87.5 $\pm$ 6.1	109.8 $\pm$ 6.8	22.4	1.2
A370 G	24835 $\pm$ 2637	31805 $\pm$ 3001	0.0382	78.1 $\pm$ 4.4	101 $\pm$ 5.4	22.9	1.3
A370 P	10431 $\pm$ 975	15618 $\pm$ 1776	0.0020	33.9 $\pm$ 2.8	50.7 $\pm$ 5.4	16.9	1.5
A370 T	25024 $\pm$ 1951	30276 $\pm$ 2364	0.0481	79.9 $\pm$ 4.3	97.5 $\pm$ 6.1	17.6	1.2
A370 V	15754 $\pm$ 1222	24151 $\pm$ 1591	0.0003	40.1 $\pm$ 3.1	60.7 $\pm$ 3.5	20.6	1.5
S371 C	10189 $\pm$ 1078	14546 $\pm$ 1141	0.0022	23.5 $\pm$ 1.3	34.7 $\pm$ 1.6	11.1	1.4
S371 T	27962 $\pm$ 2785	37065 $\pm$ 2351	0.0028	65 $\pm$ 3.3	91.1 $\pm$ 5	26.1	1.3
G373 A	14426 $\pm$ 630	18622 $\pm$ 1289	0.0011	40.8 $\pm$ 1.5	53.2 $\pm$ 3.7	12.4	1.3
G373 C	1744 $\pm$ 92	5543 $\pm$ 547	0.0001	4.3 $\pm$ 0.2	13 $\pm$ 0.9	8.7	3.2
K374 E	19699 $\pm$ 1718	24879 $\pm$ 2423	0.0429	49.9 $\pm$ 3.6	64 $\pm$ 5.7	14.1	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
K374 I	8194 $\pm$ 506	16076 $\pm$ 936	0.0001	22.3 $\pm$ 1.3	44.2 $\pm$ 2.9	21.9	2.0
K374 R	27984 $\pm$ 2321	34403 $\pm$ 2426	0.0147	74.3 $\pm$ 4.8	92.2 $\pm$ 4.9	17.9	1.2
K374 T	16418 $\pm$ 1050	26614 $\pm$ 1659	0.0001	46.1 $\pm$ 2.8	76.2 $\pm$ 5.7	30.2	1.6
G375 R	15302 $\pm$ 1157	22033 $\pm$ 1442	0.0015	41.7 $\pm$ 1.9	60.4 $\pm$ 2.1	18.7	1.4
V376 E	22992 $\pm$ 924	30929 $\pm$ 1635	0.0003	74 $\pm$ 4.6	95.9 $\pm$ 3.8	21.9	1.4
V376 G	33903 $\pm$ 2255	44774 $\pm$ 2982	0.0036	93.9 $\pm$ 4.6	122.9 $\pm$ 5.6	28.9	1.3
V376 L	27275 $\pm$ 1181	34152 $\pm$ 1845	0.0062	82.4 $\pm$ 3.4	102.3 $\pm$ 4.2	19.9	1.3
V376 M	27547 $\pm$ 1431	34563 $\pm$ 1762	0.0024	79.3 $\pm$ 2.7	99.4 $\pm$ 3.2	20.1	1.3
A377 G	26583 $\pm$ 1072	32517 $\pm$ 981	0.0006	71.6 $\pm$ 2.5	87.7 $\pm$ 2.3	16.1	1.2
A377 P	21842 $\pm$ 930	28189 $\pm$ 1292	0.0004	59.4 $\pm$ 2.6	76.6 $\pm$ 3.5	17.2	1.3
A377 S	17737 $\pm$ 860	22793 $\pm$ 999	0.0004	48.1 $\pm$ 2.3	61.8 $\pm$ 2.7	13.7	1.3
A377 T	15839 $\pm$ 802	20817 $\pm$ 838	0.0003	42.5 $\pm$ 1.9	56.1 $\pm$ 2	13.5	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
N379D	4128 $\pm$ 1118	5604 $\pm$ 979	0.0339	9.4 $\pm$ 2.2	13.1 $\pm$ 1.9	3.8	1.4
N379I	13128 $\pm$ 1712	17862 $\pm$ 1825	0.0057	28.7 $\pm$ 2.7	40 $\pm$ 2.8	11.4	1.4
N379K	31962 $\pm$ 2268	40568 $\pm$ 2417	0.0083	74.6 $\pm$ 3.3	95 $\pm$ 2.7	20.4	1.3
N379T	18827 $\pm$ 1525	23023 $\pm$ 1524	0.0266	43.2 $\pm$ 2.7	52.9 $\pm$ 2.7	9.8	1.2
P380A	9820 $\pm$ 705	17454 $\pm$ 1133	0.0001	23.2 $\pm$ 1.7	40.7 $\pm$ 2.3	17.5	1.8
P380H	10463 $\pm$ 941	17759 $\pm$ 1310	0.0001	23.7 $\pm$ 1.4	41.1 $\pm$ 2.2	17.4	1.7
P380R	14432 $\pm$ 1315	21330 $\pm$ 1744	0.0083	37.8 $\pm$ 5	52.4 $\pm$ 3.4	14.6	1.5
P380T	10544 $\pm$ 669	13919 $\pm$ 666	0.0013	24.2 $\pm$ 1.1	32.2 $\pm$ 1	8.0	1.3
A381D	20587 $\pm$ 1974	30666 $\pm$ 2629	0.0015	46.7 $\pm$ 3	71.4 $\pm$ 5	24.7	1.5
F383C	22779 $\pm$ 2557	29945 $\pm$ 3409	0.0339	59.6 $\pm$ 4.6	79 $\pm$ 6.8	19.3	1.3
F383I	31554 $\pm$ 2813	39170 $\pm$ 2761	0.0169	81.7 $\pm$ 5.6	104.2 $\pm$ 8	22.6	1.2
F383Y	28986 $\pm$ 2572	39286 $\pm$ 2306	0.0057	73.7 $\pm$ 3.8	105.1 $\pm$ 6	31.4	1.4

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
I384 F	4673 $\pm$ 750	7946 $\pm$ 807	0.0012	11.1 $\pm$ 1.3	19.7 $\pm$ 1.6	8.6	1.7
I384 M	15481 $\pm$ 1665	20745 $\pm$ 1623	0.0036	39.7 $\pm$ 3	54.5 $\pm$ 3.7	14.8	1.3
I384 T	4755 $\pm$ 673	8160 $\pm$ 1059	0.0062	12.3 $\pm$ 1.6	20.5 $\pm$ 2.4	8.2	1.7
T385 I	18236 $\pm$ 2074	23597 $\pm$ 1843	0.0018	43.4 $\pm$ 3.3	56.1 $\pm$ 2.4	12.7	1.3
Q386 H	1148 $\pm$ 70	2424 $\pm$ 353	0.0002	4.1 $\pm$ 0.3	8.1 $\pm$ 0.9	3.9	2.1
Q386 K	7135 $\pm$ 749	9850 $\pm$ 1061	0.0219	17.2 $\pm$ 1.6	23.1 $\pm$ 1.8	5.9	1.4
Q386 L	7326 $\pm$ 646	9698 $\pm$ 839	0.0219	17.8 $\pm$ 1.4	23.1 $\pm$ 1.5	5.3	1.3
L387 F	17188 $\pm$ 1822	21003 $\pm$ 1547	0.0234	59.1 $\pm$ 4.9	72.6 $\pm$ 4.5	13.5	1.2
L387 H	16827 $\pm$ 1557	23648 $\pm$ 1827	0.0030	58.8 $\pm$ 4.7	81.3 $\pm$ 4.6	22.5	1.4
L387 I	28707 $\pm$ 3510	36657 $\pm$ 3056	0.0062	95.8 $\pm$ 6.8	123.7 $\pm$ 5.1	28.0	1.3
L387 R	11133 $\pm$ 1516	15211 $\pm$ 1727	0.0249	28.2 $\pm$ 3.6	39.4 $\pm$ 4.4	11.2	1.4
L388 F	12563 $\pm$ 1654	17583 $\pm$ 1509	0.0030	32.1 $\pm$ 4.2	45 $\pm$ 3.4	12.9	1.4

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
L388H	1354 $\pm$ 89	7341 $\pm$ 518	0.0001	3.2 $\pm$ 0.2	17.2 $\pm$ 1	13.9	5.4
L388I	18562 $\pm$ 2245	24746 $\pm$ 2326	0.0249	46.6 $\pm$ 5.2	64.2 $\pm$ 6	17.6	1.3
L388R	1833 $\pm$ 101	5072 $\pm$ 627	0.0001	4.4 $\pm$ 0.3	12.2 $\pm$ 1.5	7.8	2.8
L388V	15962 $\pm$ 1927	25028 $\pm$ 2179	0.0018	39.3 $\pm$ 3.6	65 $\pm$ 5.6	25.7	1.6
K391I	1544 $\pm$ 98	5343 $\pm$ 587	0.0001	4.3 $\pm$ 0.3	14.1 $\pm$ 1.4	9.9	3.5
K391N	23114 $\pm$ 1999	30489 $\pm$ 2411	0.0111	60.5 $\pm$ 5.2	78.3 $\pm$ 5.4	17.9	1.3
K391Q	20154 $\pm$ 2061	30714 $\pm$ 2783	0.0028	51.5 $\pm$ 4.6	76.6 $\pm$ 4.7	25.2	1.5
K391R	26395 $\pm$ 2258	33349 $\pm$ 2491	0.0158	69.1 $\pm$ 6	85.9 $\pm$ 4.8	16.8	1.3
R392G	21151 $\pm$ 1706	26480 $\pm$ 2033	0.0249	59.1 $\pm$ 5.3	72.1 $\pm$ 5	13.0	1.3
R392K	33729 $\pm$ 2386	42707 $\pm$ 2665	0.0057	98.7 $\pm$ 6.6	125.9 $\pm$ 8.5	27.2	1.3
R392M	32856 $\pm$ 2534	41635 $\pm$ 1964	0.0042	97.2 $\pm$ 6.1	125.2 $\pm$ 5.2	27.9	1.3
R392W	17580 $\pm$ 1671	22596 $\pm$ 1839	0.0219	46.9 $\pm$ 4.8	58.2 $\pm$ 4.1	11.4	1.3

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
K393E	16648 $\pm$ 1284	32275 $\pm$ 1905	0.0001	50.5 $\pm$ 3.8	98.3 $\pm$ 6.2	47.9	1.9
K393N	23262 $\pm$ 1719	30064 $\pm$ 1959	0.0007	68.3 $\pm$ 7.8	86.6 $\pm$ 8.7	18.3	1.3
K393Q	19722 $\pm$ 1445	32686 $\pm$ 1866	0.0001	60.3 $\pm$ 4.6	99.9 $\pm$ 6.6	39.6	1.7
K393T	18084 $\pm$ 1183	23886 $\pm$ 1214	0.0009	55.7 $\pm$ 4.1	73.6 $\pm$ 4.8	17.9	1.3
L394I	30400 $\pm$ 2425	41644 $\pm$ 3334	0.0067	98.5 $\pm$ 13	135.5 $\pm$ 17.6	37.0	1.4
L394Q	11635 $\pm$ 1091	17701 $\pm$ 1268	0.0006	36.5 $\pm$ 5.1	57 $\pm$ 6.8	20.5	1.5
L394R	16836 $\pm$ 1562	25594 $\pm$ 1826	0.0005	53.6 $\pm$ 6.9	83 $\pm$ 10.3	29.4	1.5
G395R	2850 $\pm$ 220	5995 $\pm$ 589	0.0001	8 $\pm$ 0.8	17.4 $\pm$ 2.4	9.4	2.1
F396C	11516 $\pm$ 725	15447 $\pm$ 607	0.0001	45.5 $\pm$ 2.6	61.5 $\pm$ 2.3	16.0	1.3
F396I	12835 $\pm$ 938	20028 $\pm$ 1684	0.0001	51.3 $\pm$ 4	80.2 $\pm$ 7.2	28.9	1.6
F396L	16519 $\pm$ 1148	29921 $\pm$ 1158	0.0001	65 $\pm$ 3.8	119.2 $\pm$ 4.7	54.3	1.8
F396V	20066 $\pm$ 1220	24860 $\pm$ 1682	0.0193	79.5 $\pm$ 4.6	99.3 $\pm$ 7.1	19.7	1.2

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
Y397C	4930 $\pm$ 944	11372 $\pm$ 1534	0.0001	18.4 $\pm$ 4.2	41.1 $\pm$ 7.1	22.7	2.3
Y397F	20498 $\pm$ 833	26411 $\pm$ 932	0.0001	71.3 $\pm$ 2.5	92.6 $\pm$ 3.8	21.3	1.3
Y397H	14821 $\pm$ 1007	21935 $\pm$ 1308	0.0002	51.1 $\pm$ 2.4	76.7 $\pm$ 3.8	25.5	1.5
Y397N	3438 $\pm$ 291	6232 $\pm$ 402	0.0001	13.5 $\pm$ 1	24.8 $\pm$ 1.7	11.4	1.8
Y397S	4624 $\pm$ 362	9056 $\pm$ 406	0.0001	16 $\pm$ 1	31.6 $\pm$ 1.4	15.7	2.0
E398G	12507 $\pm$ 771	15528 $\pm$ 885	0.0057	43.4 $\pm$ 2.3	54.9 $\pm$ 3.8	11.5	1.2
E398Q	22163 $\pm$ 1206	26967 $\pm$ 1243	0.0018	76.7 $\pm$ 3.2	94.4 $\pm$ 4.7	17.6	1.2
W399G	21476 $\pm$ 1276	28481 $\pm$ 1315	0.0007	74.8 $\pm$ 4.2	99.2 $\pm$ 4.3	24.3	1.3
W399R	15451 $\pm$ 1268	23299 $\pm$ 1725	0.0002	53.6 $\pm$ 3.9	81.2 $\pm$ 5.4	27.6	1.5
T400A	12742 $\pm$ 1056	26604 $\pm$ 1720	0.0001	41.8 $\pm$ 3.5	86.2 $\pm$ 5	44.4	2.1
T400I	8922 $\pm$ 851	14017 $\pm$ 1295	0.0001	28.3 $\pm$ 1.6	44 $\pm$ 2.2	15.7	1.6
T400N	21166 $\pm$ 1602	31312 $\pm$ 1522	0.0001	68.6 $\pm$ 4	103.1 $\pm$ 5.7	34.5	1.5

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
T400 P	8423 $\pm$ 755	28286 $\pm$ 2670	0.0001	27.5 $\pm$ 2.1	89 $\pm$ 6.1	61.4	3.4
T400 S	17855 $\pm$ 1480	27106 $\pm$ 1992	0.0004	59 $\pm$ 5.6	86.8 $\pm$ 5	27.8	1.5
S401 A	18412 $\pm$ 2150	23425 $\pm$ 1714	0.0045	56.4 $\pm$ 3.2	74.9 $\pm$ 3.9	18.5	1.3
S401 L	8799 $\pm$ 918	15148 $\pm$ 1020	0.0002	33.1 $\pm$ 3.6	57.3 $\pm$ 3.5	24.2	1.7
S401 T	13582 $\pm$ 1242	23965 $\pm$ 1621	0.0001	43.3 $\pm$ 2.8	75.7 $\pm$ 3.9	32.4	1.8
R402 G	19518 $\pm$ 1866	31224 $\pm$ 2455	0.0004	74.8 $\pm$ 8.3	121.1 $\pm$ 11.4	46.3	1.6
R402 M	23649 $\pm$ 2051	33639 $\pm$ 1954	0.0013	87.4 $\pm$ 6.3	131.8 $\pm$ 10.8	44.4	1.4
R402 S	25974 $\pm$ 2272	32424 $\pm$ 2592	0.0266	96.9 $\pm$ 8.1	128.7 $\pm$ 13.4	31.7	1.3
R402 T	22606 $\pm$ 1743	30958 $\pm$ 2697	0.0083	81.4 $\pm$ 6.4	106.4 $\pm$ 4.9	25.0	1.4
R402 W	14605 $\pm$ 1371	21501 $\pm$ 1053	0.0004	56.7 $\pm$ 6.4	83 $\pm$ 4.8	26.3	1.5
L403 F	30710 $\pm$ 1843	37991 $\pm$ 1546	0.0004	91.4 $\pm$ 3.2	115 $\pm$ 4.6	23.6	1.2
L403 V	26390 $\pm$ 767	32130 $\pm$ 807	0.0001	80.3 $\pm$ 3.2	98.8 $\pm$ 4.6	18.5	1.2

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
R404 G	22301 $\pm$ 810	32168 $\pm$ 1138	0.0001	68.4 $\pm$ 3.3	98.7 $\pm$ 4.8	30.3	1.4
R404 I	33222 $\pm$ 1740	44883 $\pm$ 3650	0.0015	99.7 $\pm$ 4.3	134.4 $\pm$ 9.5	34.7	1.4
R404 K	30197 $\pm$ 1649	39268 $\pm$ 2115	0.0002	90.1 $\pm$ 3.4	118.5 $\pm$ 5.8	28.4	1.3
R404 S	33060 $\pm$ 1443	42020 $\pm$ 2092	0.0002	100.3 $\pm$ 4.5	128 $\pm$ 6.9	27.7	1.3
R404 T	28304 $\pm$ 1734	37173 $\pm$ 1791	0.0001	85 $\pm$ 4.5	112.7 $\pm$ 5.4	27.8	1.3
S405 G	17071 $\pm$ 2013	21938 $\pm$ 1964	0.0158	49.4 $\pm$ 4.6	64.7 $\pm$ 4.6	15.3	1.3
H406 D	36477 $\pm$ 2031	46168 $\pm$ 3080	0.0072	94.2 $\pm$ 3.9	118 $\pm$ 5.6	23.8	1.3
H406 L	19135 $\pm$ 1127	23089 $\pm$ 1299	0.0283	81.5 $\pm$ 3.6	99.4 $\pm$ 5.2	17.9	1.2
H406 Q	23925 $\pm$ 1238	30984 $\pm$ 1471	0.0007	99.3 $\pm$ 3.5	130.4 $\pm$ 6.2	31.1	1.3
I407 L	9275 $\pm$ 775	14136 $\pm$ 1118	0.0009	37.8 $\pm$ 2.6	58.9 $\pm$ 4.7	21.1	1.5
I407 M	6020 $\pm$ 370	12673 $\pm$ 641	0.0001	24.9 $\pm$ 1.2	53 $\pm$ 2.5	28.1	2.1
I407 T	5565 $\pm$ 419	9751 $\pm$ 458	0.0001	23.1 $\pm$ 1.5	40.8 $\pm$ 1.7	17.7	1.8

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
N408 D	15729 $\pm$ 571	23783 $\pm$ 870	0.0001	65.8 $\pm$ 1.8	99.8 $\pm$ 3.3	34.0	1.5
N408 H	4294 $\pm$ 289	5224 $\pm$ 232	0.0042	17.8 $\pm$ 0.9	22 $\pm$ 1	4.2	1.2
N408 T	25401 $\pm$ 1693	33264 $\pm$ 1531	0.0007	97.2 $\pm$ 6	129 $\pm$ 6.2	31.8	1.3
P409 L	5691 $\pm$ 1184	11404 $\pm$ 1867	0.0007	19.9 $\pm$ 3.5	41.1 $\pm$ 5.2	21.2	2.0
T410 S	13723 $\pm$ 1986	28944 $\pm$ 3416	0.0001	47.1 $\pm$ 6	99.1 $\pm$ 9.6	52.0	2.1
G411 A	9911 $\pm$ 610	15641 $\pm$ 698	0.0001	34.3 $\pm$ 2.1	54.1 $\pm$ 2.3	19.8	1.6
G411 C	9940 $\pm$ 492	13530 $\pm$ 529	0.0001	34 $\pm$ 1.3	46.6 $\pm$ 1.4	12.5	1.4
G411 V	428 $\pm$ 38	4594 $\pm$ 128	0.0001	1.6 $\pm$ 0.2	16.2 $\pm$ 0.8	14.6	10.7
T412 A	11226 $\pm$ 412	20104 $\pm$ 484	0.0001	39.5 $\pm$ 2.3	70.5 $\pm$ 3.1	31.0	1.8
T412 I	4553 $\pm$ 335	13268 $\pm$ 538	0.0001	15 $\pm$ 0.9	44 $\pm$ 1.4	29.0	2.9
T412 S	14822 $\pm$ 1059	20447 $\pm$ 906	0.0003	51.5 $\pm$ 4	70.4 $\pm$ 2.7	18.9	1.4
V413 F	6626 $\pm$ 534	9755 $\pm$ 657	0.0013	21.6 $\pm$ 1.4	32 $\pm$ 1.6	10.3	1.5

Tabla 7

Forma mutante de α -Gal A	Referencia Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α -Gal A (% WT)	Migalastat 10 μ M Actividad de α -Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
V413 G	1065 $\pm$ 60	2930 $\pm$ 303	0.0001	3.6 $\pm$ 0.2	9.5 $\pm$ 0.9	5.9	2.8
V413 I	26821 $\pm$ 1450	33410 $\pm$ 2091	0.0014	93.8 $\pm$ 6.9	117.2 $\pm$ 9.7	23.3	1.3
L414 F	16323 $\pm$ 958	25092 $\pm$ 844	0.0001	56.7 $\pm$ 3.5	87 $\pm$ 2.6	30.3	1.5
L414 V	9522 $\pm$ 515	14805 $\pm$ 636	0.0001	31.4 $\pm$ 1.3	49.1 $\pm$ 1.7	17.7	1.6
L415 H	11323 $\pm$ 474	14204 $\pm$ 528	0.0001	39.1 $\pm$ 1.3	49.2 $\pm$ 1.5	10.0	1.3
L415 I	26954 $\pm$ 887	32699 $\pm$ 1144	0.0004	93.6 $\pm$ 3.1	113.1 $\pm$ 3	19.4	1.2
Q416 E	22022 $\pm$ 886	27625 $\pm$ 1201	0.0009	76.4 $\pm$ 2.9	95.7 $\pm$ 3.9	19.3	1.3
Q416 H	29518 $\pm$ 1787	41306 $\pm$ 2269	0.0001	96.6 $\pm$ 3.7	136.2 $\pm$ 6.1	39.7	1.4
Q416 L	31088 $\pm$ 1385	38168 $\pm$ 1637	0.0024	107.5 $\pm$ 4.2	132.2 $\pm$ 5.4	24.7	1.2
L417 I	29869 $\pm$ 2186	36566 $\pm$ 1460	0.0013	98.1 $\pm$ 5.4	122 $\pm$ 5	24.0	1.2
E418 A	25155 $\pm$ 910	33780 $\pm$ 1103	0.0001	84.1 $\pm$ 3.2	112.8 $\pm$ 3.9	28.7	1.3
E418 D	26797 $\pm$ 1152	32116 $\pm$ 1602	0.0096	79.6 $\pm$ 3.5	97.2 $\pm$ 6.5	17.5	1.2

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
E418K	10503 $\pm$ 452	16154 $\pm$ 633	0.0001	35.2 $\pm$ 1.7	54 $\pm$ 2.3	18.8	1.5
E418Q	25651 $\pm$ 1049	31249 $\pm$ 1099	0.0009	85.8 $\pm$ 3.6	103.9 $\pm$ 3.3	18.1	1.2
N419I	12161 $\pm$ 966	16825 $\pm$ 757	0.0001	36.1 $\pm$ 2.8	51 $\pm$ 3.3	14.9	1.4
N419S	26543 $\pm$ 1425	35911 $\pm$ 2777	0.0013	69.5 $\pm$ 3.6	93.3 $\pm$ 5.8	23.9	1.4
N419T	24406 $\pm$ 1544	35654 $\pm$ 2884	0.0001	64.6 $\pm$ 4.4	92.7 $\pm$ 6.3	28.2	1.5
N419Y	12788 $\pm$ 858	19160 $\pm$ 838	0.0001	37.9 $\pm$ 2.4	57.8 $\pm$ 3.3	19.9	1.5
T420K	20374 $\pm$ 1876	27866 $\pm$ 1129	0.0007	60.6 $\pm$ 3.8	86.6 $\pm$ 4.1	26.1	1.4
T420P	17155 $\pm$ 1546	26139 $\pm$ 851	0.0001	51.6 $\pm$ 3.4	82.1 $\pm$ 4.3	30.5	1.5
T420R	15732 $\pm$ 1356	26243 $\pm$ 771	0.0001	48.1 $\pm$ 3.4	82.4 $\pm$ 4.3	34.3	1.7
T420S	23505 $\pm$ 1306	32465 $\pm$ 897	0.0001	71.4 $\pm$ 2.6	101.5 $\pm$ 4.6	30.1	1.4
M421I	19000 $\pm$ 943	33949 $\pm$ 1412	0.0001	65.7 $\pm$ 2.5	118.9 $\pm$ 6	53.2	1.8
M421K	36942 $\pm$ 3086	45754 $\pm$ 1808	0.0004	123.9 $\pm$ 4.9	159.6 $\pm$ 6.2	35.7	1.2

Tabla 7

Forma mutante de α-Gal A	Referencia Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (nmol/mg/h)	Valor p de Mann-Whitney U	Referencia Actividad de α-Gal A (% WT)	Migalastat 10 μM Actividad de α-Gal A (% WT)	Incremento absoluto (% WT)	Incremento relativo
M421 L	21513 $\pm$ 1479	28263 $\pm$ 1128	0.0001	65.6 $\pm$ 3.4	87.5 $\pm$ 3.7	21.9	1.3
M421 R	27913 $\pm$ 817	36429 $\pm$ 989	0.0001	87.1 $\pm$ 3.8	114.2 $\pm$ 5.5	27.1	1.3
M421 T	14666 $\pm$ 828	21185 $\pm$ 707	0.0001	44.6 $\pm$ 1.8	66.2 $\pm$ 3.1	21.6	1.4
Q422 P	27059 $\pm$ 2022	45170 $\pm$ 1440	0.0001	93.5 $\pm$ 5.9	157.3 $\pm$ 4.4	63.8	1.7
M423 I	20857 $\pm$ 918	25268 $\pm$ 1106	0.0036	70.3 $\pm$ 3.6	85.8 $\pm$ 5.3	15.4	1.2
M423 K	18352 $\pm$ 1047	24240 $\pm$ 993	0.0002	61.8 $\pm$ 3.8	81.4 $\pm$ 3.8	19.7	1.3
M423 L	16037 $\pm$ 874	22114 $\pm$ 1324	0.0011	53.6 $\pm$ 2.8	73.3 $\pm$ 3.8	19.7	1.4
M423 T	19669 $\pm$ 956	26392 $\pm$ 1093	0.0001	66.1 $\pm$ 3.5	88.6 $\pm$ 4.2	22.5	1.3
S424 L	27072 $\pm$ 1966	33333 $\pm$ 1634	0.0120	69.2 $\pm$ 4.7	88.1 $\pm$ 6.7	18.9	1.2
L425 F	26370 $\pm$ 948	36447 $\pm$ 3394	0.0001	91.5 $\pm$ 4.6	125.1 $\pm$ 11.1	33.6	1.4
D427 N	33454 $\pm$ 4593	49103 $\pm$ 5890	0.0249	82.4 $\pm$ 7.8	116.6 $\pm$ 7.7	34.2	1.5
L429 R	29098 $\pm$ 1230	35876 $\pm$ 1241	0.0004	99.6 $\pm$ 5.3	123.3 $\pm$ 6	23.7	1.2

[00139] En la Tabla 7, se calcularon los valores de la media $\pm$ error estándar de la media (SEM). Nmol/mg/h indica "nmoles de 4-MU liberado por mg de proteína y hora". WT indica "tipo natural". NC indica "no calculable". N/A indica "no aplicable".

[00140] **Actividad de α -Gal A inicial y para migalastat 10 μ M:** Se determinaron las diferencias en la actividad de α -Gal A entre lisados incubados en ausencia y presencia de migalastat 10 μ M utilizando un test de la U de Mann Whitney monolateral; se consideró significativo un aumento para migalastat 10 μ M con un $p < 0.05$. "BLD" indica que la media de actividad de α -Gal A estaba por debajo del límite de detección (< 142 nmol/mg/h).

[00141] **Actividad de α -Gal A inicial (% de WT)** = (actividad de α -Gal A en lisados celulares transfectados con mutantes sin migalastat $\div$ actividad de α -Gal A en lisados celulares transfectados con el tipo natural sin migalastat) $\times 100$.

[00142] **Actividad de α -Gal A para migalastat 10 μ M (% de WT)** = (actividad de α -Gal A en lisados celulares transfectados con mutantes incubados con migalastat 10 μ M $\div$ actividad de α -Gal A en lisados celulares transfectados con el tipo natural sin migalastat) $\times 100$.

[00143] **Aumento absoluto (% de WT)** = es la actividad de α -Gal A para migalastat 10 μ M (% de WT) menos la actividad inicial de α -Gal A (% de WT).

[00144] **Aumento relativo** es la actividad de α -Gal A para migalastat 10 μ M en lisados celulares transfectados con mutantes $\div$ actividad inicial de α -Gal A en lisados celulares transfectados con mutantes incubados sin migalastat.

[00145] Como puede observarse en la Tabla 7, las novedosas mutaciones α -Gal A relacionadas en la Tabla 2, demostraron una respuesta *in vitro* a la incubación con migalastat que cumple con los criterios de susceptibilidad. Por consiguiente, se espera que los pacientes con estas mutaciones se puedan tratar con terapia con migalastat como se describe en el presente documento.

[00146] En algunos casos, un conjunto de componentes electrónicos puede comunicarse para determinar un resultado previsto de utilizar migalastat o una sal de migalastat basándose en los datos de mutaciones que representan una o más mutaciones. El resultado previsto puede basarse en, por ejemplo, si una mutación representada en los datos de la mutación está identificada en un depósito de datos y/o cuyo valor o valores de datos están asociados con la identificación en el depósito de datos.

[00147] La Fig. 4 muestra un sistema de interacción 400 ilustrativo para generar las clasificaciones del tratamiento según los datos de mutaciones. Los componentes representados (por ejemplo, sistemas) pueden comunicarse entre sí sobre una o más redes (por ejemplo, Internet, una red de área amplia, una red de área local, Internet o una conexión de alcance corto).

[00148] El sistema 400 de interacción puede incluir un sistema 405 proveedor, que puede estar asociado con un proveedor que proporciona asistencia a un sujeto. El proveedor puede incluir (por ejemplo) un médico, enfermera, sanitario, hospital, etc. El sujeto puede incluir una persona, (por ejemplo, un varón o una mujer) diagnosticado o diagnosticado tentativamente con la enfermedad de Fabry y/o diagnosticado o diagnosticado tentativamente con un trastorno que pertenece a la actividad de α -Gal A. El sistema 405 proveedor puede recoger datos del sujeto que corresponden a los datos de una variedad de fuentes. Por ejemplo, algunos datos del sujeto pueden recogerse localmente como resultado de información proporcionada directamente por el sujeto al proveedor tal como información demográfica, perfiles de síntomas y/o antecedentes de tratamientos. Algunos datos del sujeto pueden haberse recogido y/o detectado inicialmente en un sistema 410 de laboratorio, tal como datos de cultivo de orina (indicando, por ejemplo, si se detectó proteinuria, albuminuria o acumulación de liso-Gb3 en una muestra de orina procedente del sujeto) y/o datos de análisis de sangre (caracterizando, por ejemplo, una actividad de la enzima α -galactosidasa A y/o indicando si se detectó una acumulación de Liso-

Gb3 en una muestra de sangre del sujeto). Algunos datos del sujeto pueden haberse recogido mediante un sistema 415 de secuenciación que puede secuenciar uno o más genes y/o detectar una o más mutaciones. Por ejemplo, se puede secuenciar el gen GLA, y se puede llevar a cabo un análisis de detección de mutaciones para detectar cualquier mutación en el gen GLA (por ejemplo, cualquier polimorfismo de nucleótido único o mutación estructural). El sistema 415 de secuenciación puede identificar y/o representar una mutación como una mutación de nucleótido, mutación de la secuencia de la proteína, etc.

[00149] En algunos casos, el sistema 405 de proveedor envía peticiones de datos del sujeto (por ejemplo, con un identificador del sujeto) directamente al sistema 410 de laboratorio y/o un sistema 415 de secuenciación potencialmente junto con una indicación de que el sujeto ha autorizado la disponibilidad de los datos al proveedor (por ejemplo, proporcionándose la autorización mediante una firma). En algunos casos, uno o ambos del sistema 410 de laboratorio y el sistema 415 de secuenciación transmiten los datos del sujeto a un sistema 420 de control de acceso coordinado que controla y gestiona un depósito central 425 de datos del sujeto (por ejemplo, remoto y/o basado en la nube). El sistema 420 de control de acceso puede llevar a cabo los procesos de agregación de datos, sincronización y autorización. Por ejemplo, el sistema 420 de control de acceso puede usar un listado en blanco, un listado en negro, una técnica criptográfica y/o una técnica de comprobación de cuenta para determinar si actualizar el depósito 425 de datos basándose en datos procedentes de un sistema dado y/o si transmitir los datos solicitados desde el depósito 425 de datos del sujeto a un sistema dado. Como ejemplo, el sistema 420 de control de acceso puede requerir el uso de un enlace de información privado (soportado por un secreto compartido) entre un sistema proveedor y el sistema de control de acceso para transmitir cualquier dato del sujeto al sistema proveedor. En otro ejemplo, un proceso de sincronización de datos puede -tras detectar datos inconsistentes- borrar los valores

de los datos más antiguos y utilizar los valores de los datos más nuevos, almacenar cada uno de los valores de los datos más antiguos y más nuevos, asignar una confianza a uno o a ambos de los valores de datos más antiguos y más nuevos (por ejemplo, basándose en la fiabilidad de una fuente de datos, el grado con el que un valor de datos está representado en un grupo de pacientes), etc.

[00150] El sistema 405 proveedor puede enviar una solicitud a un sistema 430 de clasificación de mutaciones para generar una métrica predictiva o una salida predictiva para el sujeto. La solicitud puede incluir o puede estar acompañada por al menos alguno de los datos del sujeto, tal como los datos de la secuencia (que corresponde, por ejemplo, a uno o más genes) y/o datos de mutaciones (que corresponden, por ejemplo, a uno o más genes).

[00151] La métrica predictiva y/o la salida predictiva pueden ser predictivas de en qué medida y/o extensión un tratamiento dado sería eficaz para tratar, retrasar y/o prevenir una dolencia concreta. Por ejemplo, la métrica predictiva y/o la salida predictiva pueden ser predictivas de en qué medida y/o extensión en la que se administra migalastat o una sal de migalastat (generalmente, por ejemplo, en una dosificación concreta y/o mediante una ruta de administración concreta) es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Fabry.

[00152] El sistema 430 clasificador de mutaciones puede, en algunos casos, incluir un servidor web 432, al menos un procesador de datos 433 y un medio de almacenamiento legible por ordenador no transitorio 434. El servidor web 432 da soporte a una página web que acepta la entrada que identifica los datos de la mutación. La página web no necesita pedir la entrada de datos de identificación del sujeto. En algunos casos, la página web se puede configurar de tal manera que los únicos campos de entrada para aceptar los datos asociados del sujeto son aceptar los datos de la secuencia y/o los datos de la mutación. En algunos casos, la página web se configura de tal manera que se puede cargar un fichero que identifica una secuencia. En algunos casos, la página web se configura para incluir

un componente de entrada que acepta entradas de texto que identifican una mutación. La página web puede identificar un formato en el que las identificaciones de las mutaciones son para su representación y/o un tipo de archivo que se va a usar para cargar datos de las secuencias.

[00153] Tras recibir una comunicación que corresponde a una solicitud de una métrica productiva y/o una salida predictiva, un sistema 430 clasificador de mutaciones puede determinar si una identificación de una mutación (y/o si un fichero de una secuencia cargado) es de un formato correcto. En algunas realizaciones, la determinación del formato adecuado se realiza mediante el procesador de datos 433. Por ejemplo, un formato puede requerir que una mutación de nucleótido incluya una letra prefijo ("c"), seguida por un punto decimal (o estos pueden ser componentes opcionales). El formato puede requerir además que la mutación identifique un nucleótido natural, el número del nucleótido y un nucleótido mutante. El formato puede requerir (o permitir) el símbolo ">" y/o una orden concreta. Por ejemplo, un formato permitido o requerido puede incluir los siguientes componentes en el siguiente orden: (opcionalmente "c") número de nucleótido, nucleótido natural, ">", y nucleótido mutante. Como ejemplo adicional, un formato permitido o requerido puede incluir los siguientes componentes en el siguiente orden: (opcionalmente "c"), nucleótido natural, número de nucleótido y nucleótido mutante.

[00154] En algunos casos, si la identificación de una mutación no tiene un formato requerido o permitido, el sistema 430 clasificador de mutaciones puede devolver una indicación de error mediante el servidor web 432. En algunos casos, si la identificación de una mutación proporcionada en un primer formato no tiene un formato requerido o permitido, el sistema 430 clasificador de mutaciones puede generar una o más identificaciones propuestas en un segundo formato basadas en la entrada y transmitir la identificación o identificaciones propuestas que estarán disponibles en el sistema 205 proveedor (presentado, por ejemplo, en una página web), de forma

que se pueda seleccionar una de las identificaciones propuestas en el segundo formato o de forma que la identificación o identificaciones propuestas puedan guiar una posterior entrada. La identificación o identificaciones propuestas en el segundo formato pueden generarse mediante el procesador de datos 433 detectando números y/o letras en la entrada inicial del primer formato y reorganizándolos de una manera que concuerde con un formato permitido o requerido (añadiendo o retirando, por ejemplo, uno o más caracteres, tales como "." o ">"). Cuando se han recibido los datos de la secuencia, el sistema 430 clasificador de mutaciones puede identificar una o más mutaciones comparando la secuencia con una secuencia de referencia.

[00155] El sistema 430 clasificador de mutaciones y el procesador de datos 433 pueden interrogar al medio de depósito 435 de datos de mutaciones sensibles usando una representación de una o más mutaciones para recuperar los datos que corresponden a un resultado previsto de utilización de uno o más tratamientos por un sujeto que tiene la una o más mutaciones. El resultado puede relacionarse con (por ejemplo) una eficacia y/o una baja incidencia de efectos adversos. El uno o más tratamientos pueden incluir migalastat o una sal de migalastat. El resultado puede incluir o puede basarse en un resultado observado, tal como uno generado basado en un ensayo clínico con seres humanos o experimento animal en el que se administró el tratamiento a los sujetos que tenían la mutación, y se supervisó su dolencia (por ejemplo, estado de una dolencia, tal como estado de la enfermedad de Fabry). El resultado puede, de forma alternativa o adicional, incluir o basarse en un resultado teórico, que puede estar basado en experimentos in vitro que indican en qué medida y/o extensión la administración de un agente que corresponde al tratamiento de las células que tienen la mutación o mutaciones tiene un efecto diana (por ejemplo, actividad de α -Gal aumentada). En algunos casos, el medio de depósito 435 de datos de mutaciones sensibles indica si se han llevado a cabo y analizado experimentos/ensayos in vivo (por ejemplo, frente a tener

solo datos in vitro o sin datos). En algunos casos, los datos in vivo e in vitro están disponibles para al menos parte de las mutaciones, y estos datos emparejados pueden usarse para derivar un factor de escalado y/o una función de transformación para normalizar los datos y/o transformar los datos basados in vitro a una escala diferente.

[00156] El procesador de datos 433 puede detectar el resultado de la interrogación del medio de almacenamiento de datos de mutaciones sensibles 435 y determinar si el resultado de la interrogación indica que la una o más mutaciones son sensibles a un tratamiento dado.

[00157] Un resultado de una solicitud dada puede incluir una o más de: una indicación de si los datos recuperados corresponden a datos in vivo o a datos teóricos (por ejemplo, datos basados in vitro); una indicación de si se prevé que un tratamiento vaya a ser eficaz dada una ocurrencia de una mutación identificada por una entrada; y/o una magnitud prevista (por ejemplo, de eficacia, evolución temporal, u ocurrencia de evento adverso) de administrar el tratamiento dada una ocurrencia de una mutación identificada por una entrada. La indicación de si se prevé que un tratamiento vaya a ser eficaz puede incluir un indicador binario. Se puede determinar el indicador binario basándose en si una magnitud de un efecto deseable (tal como el observado en un estudio in vivo o in vitro) excede un umbral de magnitud predefinido (de tal manera, por ejemplo, que los valores de la mediana o de la media de los conjuntos de datos tratados y sin tratar difieran en al menos 80%, 50%, 30%, 10% o 5%), si un valor p que corresponde al efecto deseable está por debajo de un umbral de un valor p predefinido (por ejemplo, 0.1, 0.05, 0.02, 0.01 o 0.005) y/o si un valor de confianza que corresponde al efecto deseable está por debajo de un umbral de confianza predefinido (por ejemplo, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% o 99%). Se puede determinar el indicador binario basándose en si una magnitud de un efecto deseable (tal como el observado en un estudio in vivo o in vitro) está por debajo de un umbral de magnitud predefinido (de tal manera, por

ejemplo, que los valores de la mediana o de la media de los conjuntos de datos tratados y sin tratar difieren en al menos 80%, 50%, 30%, 10% o 5%), si un valor p que corresponde al efecto indeseable está por encima de un umbral de un valor p predefinido (por ejemplo, 0.1, 0.05, 0.02, 0.01 o 0.005) y/o si un valor de confianza que corresponde al efecto indeseable está por encima de un umbral de confianza predefinido (por ejemplo, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% o 99%). La magnitud prevista puede corresponder a diferencias sustractivas o multiplicativas entre medias o medianas de los grupos sin tratar y tratados.

[00158] Además, el procesador de datos 433 puede generar una salida indicativa de la sensibilidad de una o más mutaciones a un tratamiento dado. La salida se puede transmitir y ser proporcionado por el servidor web 432 y/o el sistema proveedor 205.

[00159] En algunos casos, una solicitud corresponde a múltiples mutaciones. El medio de depósito 435 de datos de mutaciones sensibles no necesita incluir de forma fiable los datos que corresponden a cada posible combinación de mutaciones. Por tanto, el sistema 430 clasificador de mutaciones y el procesador de datos 433 pueden recuperar por separado datos que corresponden a cada mutación individual. En algunos casos, el sistema 430 clasificador de mutaciones y el procesador de datos 433 selecciona a continuación datos que corresponden a una mutación individual. La mutación individual corresponde a (por ejemplo) una mutación de entre las múltiples mutaciones para las cuales los resultados fueron más positivos (que corresponde, por ejemplo, a métricas indicativas de una eficacia prevista más elevada y/o a un aparición o magnitud de efectos adversos previstos más baja), más negativos o en un punto intermedio. En algunos casos, se asignan clasificaciones a mutaciones individuales en el medio de depósito 435 de datos de mutaciones sensibles, de tal manera que la mutación individual es la mutación identificada, y la mutación individual se selecciona como la que tiene el rango relativo más bajo (siendo los rangos bajos superiores a los rangos altos). Las clasificaciones pueden

representar cómo una mutación predominante tiene influencia sobre el resultado del tratamiento de una enfermedad.

[00160] En algunos casos, se asignan una o más clasificaciones a cada una de una o más mutaciones y/o a un conjunto de mutaciones colectivas (por ejemplo, si se identifican múltiples mutaciones en una entrada). Por ejemplo, en algunos casos, el depósito 435 de datos de mutaciones sensibles puede identificar una o más clasificaciones de cada mutación representada. Una clasificación puede corresponder (por ejemplo) a una magnitud de eficacia prevista, una previsión sobre si un tratamiento dará como resultado cualquier eficacia, una escala de tiempo de cualquier eficacia, una magnitud de evento adverso prevista y/o una previsión sobre si un tratamiento dará como resultado cualquier evento adverso. En algunos casos, una clasificación corresponde a la transformación de un valor numérico de una única variable a una categoría de la misma variable (usando uno o más umbrales). En algunos casos, una clasificación transforma valores de múltiples variables (que corresponden, por ejemplo a dos o más de: la magnitud de la eficacia prevista, la ocurrencia de la eficacia prevista, la magnitud del evento adverso previsto y la ocurrencia del evento adverso previsto) a una única variable. Se pueden definir funciones de agrupación-transformación basadas en (por ejemplo) algoritmos de agrupación, análisis de componentes (por ejemplo, análisis del componente principal o análisis del componente independiente), una red neural y/o una entrada de usuario. Se pueden representar las clasificaciones en un medio de depósito 435 de datos de mutaciones sensibles y/o determinarse con un sistema 430 clasificador de mutaciones. Por ejemplo, el medio de depósito 435 de datos de mutaciones sensibles puede asociar cada mutación con una o más clasificaciones, o el depósito 435 de datos de mutaciones sensibles puede asociar cada mutación con uno o más valores (por ejemplo, valores numéricos, valores binarios o incluso valores categóricos), donde el sistema 430 clasificador de mutaciones puede procesar para identificar la clasificación o las clasificaciones.

[00161] Un sistema 450 controlador del depósito de datos puede controlar qué datos están incluidos en el medio de depósito 435 de datos de mutaciones sensibles. Por ejemplo, el sistema 450 controlador del depósito de datos puede autorizar, recibir y evaluar comunicaciones indicativas de resultados experimentales procedentes de un sistema 455 de estudio in vivo y/o un sistema 460 de ensayo in vitro. El proceso de autorización puede incluir (por ejemplo) asegurar que el sistema está en un listado autorizado y/o ha proporcionado información de autenticación de requisitos. El sistema 455 de estudio in vivo puede configurarse para (por ejemplo) evaluar datos que corresponden a un ensayo clínico (por ejemplo, un ensayo en Fase I, en Fase II o en Fase III) o que corresponden a un experimento llevado a cabo en un animal (humano o no humano). En algunos casos, la información de la autorización puede usarse adicionalmente para resolver cualquier conflicto de datos. Por ejemplo, si múltiples sistemas 455 de estudio in vivo envían resultados contradictorios sobre si es eficaz un tratamiento dado (o una extensión para la cual es eficaz el tratamiento dado) cuando se detecta una mutación concreta, el sistema 450 controlador del depósito de datos puede usar un listado de priorización para determinar cuál de los sistemas 455 de estudio in vivo tiene preferencia. Se pueden resolver también conflictos de datos con el fin de priorizar (por ejemplo) los datos del estudio llevados a cabo de acuerdo con los procedimientos de ensayo clínico realizados en seres humanos, realizados en mamíferos y/o llevados a cabo recientemente. El sistema 460 de ensayo in vitro puede configurarse para (por ejemplo) evaluar los datos que corresponden a los experimentos de cultivo celular.

[00162] Tras recibir un resultado, el sistema 405 proveedor puede (pero no es obligatorio) procesar adicionalmente el resultado a la vista de los datos adicionales del sujeto (por ejemplo, esto no está relacionado con los datos de la secuencia genética). Basándose en el resultado (y en cualquier dato adicional), el sistema 405 proveedor puede identificar una estrategia de

tratamiento adecuada para el sujeto. El tratamiento puede seleccionarse como un tratamiento asociado con una eficacia prevista más alta (por ejemplo, promedio, mediana o probabilidad de), una incidencia de eventos adversos prevista más baja (por ejemplo, promedio, mediana o probabilidad de) o una combinación de las mismas. En algunos casos, el sistema 405 proveedor envía una orden para un tratamiento dado (por ejemplo, prescripción) a un sistema 465 de farmacia. El sujeto u otra entidad puede administrar el tratamiento al paciente.

[00163] La Fig. 5 ilustra un proceso ilustrativo para usar los datos de mutaciones para generar métricas predictivas. El proceso 500 se puede llevar a cabo mediante (por ejemplo) un sistema 430 clasificador de mutaciones. El proceso 500 comienza en el bloque 505, en el cual se accede a la unidad del conjunto de datos que almacena un conjunto de datos que identifica, para cada mutación de un conjunto de mutaciones, un grado de sensibilidad a un tipo de tratamiento en particular. El grado de sensibilidad puede indicar (por ejemplo) una magnitud de eficacia prevista, una ocurrencia de eficacia prevista, una magnitud de eventos adversos prevista, y/o una ocurrencia de eventos adversos prevista. El tipo de tratamiento puede incluir (por ejemplo) el tratamiento con migalastat o una sal de migalastat. El grado de sensibilidad puede estar restringido a un grupo de sujetos concreto (por ejemplo, que tengan una dolencia y/o una mutación dada en un gen concreto). El conjunto de datos se puede haber derivado de estudios in vivo (por ejemplo, en seres humanos y/o no humanos; primates y/o no primates; mamífero y/o no mamífero) y/o en estudios in vitro. El conjunto de datos es accesible desde uno o más depósitos de datos, locales o remotos.

[00164] En el bloque 510, se recibe una comunicación que identifica una o más mutaciones concretas. Por ejemplo, la una o varias mutaciones concretas pueden incluir una o más mutaciones en nucleótidos y/o una o más mutaciones de proteínas. La una o más mutaciones concretas pueden corresponder a uno o más genes. La comunicación se puede recibir desde una red y se puede haber generado

en respuesta a la provisión de una entrada en una página web. La una o más mutaciones concretas pueden corresponder a un sujeto concreto y se pueden haber identificado basándose en (por ejemplo) una entrada del sujeto, de un proveedor y/o de un sistema de secuenciación.

[00165] En el bloque 515, el conjunto de datos de interroga usando una representación de la una o más mutaciones concretas. El conjunto de datos puede ser local o remoto respecto de un sistema informático que realiza la solicitud. La solicitud puede corresponder a una petición de datos que indiquen un efecto de administrar un tratamiento concreto a un sujeto que tiene (una, alguna o todas) de la una o más mutaciones concretas. La solicitud puede (pero no tiene que ser específicamente) el tratamiento concreto.

[00166] El conjunto de datos puede incluir o puede estar basado en datos experimentales que indiquen si, o en qué medida, el tratamiento concreto aumenta la actividad de α -Gal A. Más específicamente, la actividad de α -Gal A (por ejemplo, una actividad media o mediana) se puede determinar para las células naturales; cada una de un conjunto de células mutantes, y cada una de un conjunto de células mutantes tratadas (que se han tratado con el tratamiento concreto). El conjunto de datos puede incluir cada uno de estos valores. El conjunto de datos puede incluir, para cada conjunto de mutaciones, una fracción o porcentaje que compara la actividad de α -Gal de las células mutantes (que tienen la mutación) con la actividad de α -Gal de las células naturales y/o una fracción o porcentaje que compara la actividad de α -Gal de las células mutantes tratadas con la actividad de α -Gal de las células naturales.

[00167] El conjunto de datos puede incluir, para cada conjunto de mutaciones, una diferencia absoluta entre la actividad de α -Gal de las células mutantes tratadas y la actividad de α -Gal de las células mutantes no tratadas y/o una diferencia absoluta entre la actividad relativa de α -Gal de las células mutantes tratadas (en comparación con los casos naturales) y la actividad relativa de α -Gal de las células mutantes no tratadas. El conjunto de datos puede

incluir, para cada conjunto de mutaciones, una diferencia relativa calculada restando la actividad de α -Gal de las células mutantes no tratadas de la actividad de α -Gal de las células mutantes tratadas o restando la actividad relativa de α -Gal de las células mutantes no tratadas (respecto a [los casos] naturales) de la actividad relativa de α -Gal de las células mutantes tratadas.

[00168] El conjunto de datos puede incluir, para cada conjunto de mutaciones, una categoría o indicador binario determinado basándose en uno de los valores de actividad anteriormente mencionados. Por ejemplo, se puede definir una variable Δ de cambio de actividad como: $actividad_{tratado,mutante} / actividad_{WT} - actividad_{no\ tratado,mutante} / actividad_{WT}$, donde *actividad* es la actividad de α -Gal. Las categorías se pueden identificar como: $\Delta \leq 1$, $1 < \Delta \leq 5$, $5 < \Delta \leq 10$, $10 < \Delta \leq 20$, y $20 < \Delta$. Como ejemplo adicional, un indicador binario se puede configurar a "Sensible" si $\Delta > umbr$ e "Insensible" si $\Delta \leq umbr$ (por ejemplo, donde *umbr* se configura a 1.0, 2.0, 5.0 o 10.0).

[00169] Como ejemplo adicional, se puede definir una variable Δ de cambio de actividad definida como: $100\% * actividad_{tratado,mutante} / actividad_{no\ tratado,mutante}$. Las categorías se pueden identificar como: $\Delta \leq 100\%$, $100\% < \Delta \leq 105\%$, $105\% < \Delta \leq 110\%$, $110\% < \Delta \leq 150\%$ y $150\% < \Delta$. Como ejemplo adicional, un indicador binario se puede configurar a "Sensible" si $\Delta > umbr$ e "Insensible" cuando $\Delta \leq umbr$ (por ejemplo, donde *umbr* se ha configurado a 100%, 101%, 105% o 110%).

[00170] En el bloque 520, se pueden detectar uno o más resultados de la solicitud. El uno o más resultados de la solicitud pueden indicar un grado en el que un sujeto que tiene la mutación concreta es sensible a cada uno de uno o más tratamientos (por ejemplo, migalastat y/o una sal de migalastat). El uno o más resultados de la solicitud pueden indicar una ocurrencia prevista y/o magnitud de una eficacia y/o incidencia de eventos adversos por administrar el tratamiento. El uno o más resultados de la solicitud

puede incluir una indicación binaria (por ejemplo, que indique si cada una de la una o más mutaciones concretas es sensible al tratamiento(s) concreto(s)) y/o un valor numérico o categórico que indique más específicamente un grado en el que cada una de la una o más mutaciones concretas es sensible al tratamiento(s) concreto(s).

[00171] En algunos casos, el resultado de la solicitud identifica una métrica de la actividad de α -Gal asociada con un mutante, células tratadas; mutante, células no tratadas; y/o células naturales, y/o diferencias absolutas o relativas entre dos o más de estos tipos de células.

[00172] En el bloque 525, se determina una métrica que corresponde a un efecto previsto de administrar un tratamiento (por ejemplo, un tratamiento concreto identificado) a un sujeto que tiene la una o más mutaciones concretas. La métrica puede incluir uno o más resultados de la solicitud y/o una versión o versiones procesadas de la misma. Por ejemplo, se puede calcular una diferencia relativa o absoluta entre la actividad de α -Gal en células mutantes tratadas en comparación con las células mutantes no tratadas (por ejemplo, siendo la actividad un valor absoluto o relativo a la actividad natural). Además, un resultado numérico (o versión procesada del mismo) se puede convertir a una métrica categórica o binario. Además, si se identifican múltiples mutaciones concretas, la métrica puede ser un máximo, mínimo, promedio o mediana de resultados específicos de la mutación. La métrica puede incluir una ocurrencia prevista y/o magnitud de una eficacia y/o incidencia de eventos adversos por administrar el tratamiento.

[00173] En el bloque 530, la métrica se envía. El envío de la métrica puede incluir (por ejemplo) transmitir la métrica a un sistema proveedor o dispositivo del sujeto, de forma que se presenta mediante una interfaz en el sistema proveedor o dispositivo del sujeto. De forma alternativa o adicional, el envío de la métrica puede incluir la presentación local y/o el almacenamiento de la métrica (por ejemplo, junto con un identificador del sujeto y/o de la una o más mutaciones concretas).

[00174] En algunos casos, la propia métrica indica y/o está acompañada de una indicación de si la métrica está basada en datos teóricos y/o in vitro. Por ejemplo, una métrica generada basándose en datos in vivo humanos que indique que un tratamiento es eficaz para tratar una dolencia concreta en lo que respecta a una mutación dada se puede representar de forma diferente a una métrica generada basándose solo en datos in vitro o de simulación que indiquen una solidez similar en un contexto similar. Así, en algunos casos, están disponibles cuatro métricas potenciales: Sensible al tratamiento basándose en los datos in vivo; insensible al tratamiento basándose en los datos in vivo; sensible al tratamiento basándose en los datos in vitro; e insensible al tratamiento basándose en los datos in vitro. En algunos casos, un tipo de variable difiere entre casos respaldados por datos in vivo y en otros casos. Por ejemplo, la métrica puede ser un indicador binario cuando está respaldada por datos in vivo pero puede ser un valor categórico o numérico en otros casos.

[00175] La Fig. 6 ilustra un proceso ilustrativo para usar los datos de mutaciones para generar salidas predictivas. El proceso 600 se puede llevar a cabo mediante (por ejemplo) un sistema 430 clasificador de mutaciones, incluido el servidor web 432, el procesador de datos 433 y el medio de depósito 434. El proceso 600 comienza en el bloque 605, en el que se recibe una comunicación electrónica mediante el servidor web 432 que corresponde a una identificación de una o más mutaciones concretas. La comunicación se puede recibir como (por ejemplo) una petición HTTP recibida en correspondencia con una página web. La una o más mutaciones concretas pueden corresponder (pero no es obligatorio) a uno o más genes concretos.

[00176] En el bloque 610, se interroga un depósito de datos de mutaciones sensibles mediante el procesador de datos 433 usando la identificación o identificaciones de la mutación concreta. El depósito de datos de mutaciones sensibles puede ser local o remoto respecto de un sistema informático que transmite la solicitud. La

solicitud puede corresponder a una petición de datos que indiquen un efecto de administrar un tratamiento concreto a un sujeto que tiene (una, alguna o todas) de la una o más mutaciones concretas. La solicitud puede (pero no tiene que ser específicamente) el tratamiento concreto. El medio de depósito 435 de datos de mutaciones sensibles puede incluir uno o más tipos de datos y/o características como se ha descrito respecto del conjunto de datos interrogado en el bloque 500 del proceso 500.

[00177] En algunos casos, el medio de depósito 435 de datos de mutaciones sensibles lista y/o almacena datos selectivamente para las mutaciones consideradas como sensibles para un tratamiento dado (por ejemplo, migalastat o una sal de migalastat). Por ejemplo, se pueden identificar mutaciones selectivamente para su inclusión en el depósito de datos de mutaciones sensibles cuando los datos in vivo indican que el tratamiento es eficaz cuando la mutación está presente y/o cuando los datos in vitro indican que la administración del tratamiento a las células que tienen la mutación da como resultado un efecto deseado (por ejemplo, aumentar la actividad de α -Gal A absoluta en al menos una cantidad umbral en comparación con los casos no tratados o aumentar la actividad de α -Gal A, con respecto a los casos naturales, en al menos una cantidad umbral en comparación con los casos mutantes no tratados).

[00178] En el bloque 615, se pueden detectar uno o más resultados de la solicitud mediante el procesador de datos 433. El uno o más resultados de la solicitud pueden indicar si la mutación concreta (o cada una de las mutaciones concretas de identificador múltiple) es sensible al tratamiento concreto. El resultado de la solicitud puede indicar si la mutación concreta estaba representada en el depósito de datos de mutaciones sensibles, y/o el resultado de la solicitud puede incluir uno o más valores asociados con un identificador de la mutación concreta en el depósito de datos de mutaciones sensibles (por ejemplo, indicando un efecto del tratamiento cuando el tratamiento concreto se administra y/o

indicando un tipo de experimento o estudio usado para identificar dicho efecto).

[00179] En el bloque 620, se generan una o más salidas indicativas de la idoneidad de uno o más tratamientos, con respecto al sujeto que tiene la una o más mutaciones concretas mediante el procesador de datos 433. La salida o salidas pueden incluir o se pueden generar basándose en el resultado o resultados de la solicitud. Por ejemplo, si se están evaluando múltiples mutaciones concretas, la salida o salidas pueden incluir un resultado de la solicitud para cada una de las mutaciones concretas, o bien un resultado máximo, promedio, mediana o mínimo. Para ilustrar, la salida puede indicar que múltiples mutaciones concretas son colectivamente sensibles a un tratamiento si los resultados de la solicitud indican que al menos una de las mutaciones concretas es individualmente sensible al tratamiento. La salida puede ser numérica, binaria y/o categórica. La salida o salidas pueden ser numéricas, categóricas o binarias. En algunos casos, una entrada numérica y/o categórica representa una idoneidad aumentada ya que la ocurrencia prevista y/o la magnitud prevista de un efecto aumenta y/o como la ocurrencia prevista y/o magnitud prevista de un evento adverso aumenta.

[00180] En el bloque 625, la salida se transmite mediante el procesador de datos 433 al servidor web 432 o el sistema proveedor 205. Por ejemplo, la salida se puede transmitir a un sistema proveedor o dispositivo del sujeto, de forma que se presenta mediante una interfaz en el sistema proveedor o dispositivo del sujeto.

[00181] La Fig. 7 ilustra representaciones de mutaciones ilustrativas que se usan para facilitar las evaluaciones de los efectos basados en mutaciones. Por ejemplo, se representan dos formatos diferentes para representar mutaciones de nucleótidos. Cada uno incluye el aminoácido natural (primer aminoácido) y el aminoácido mutante (segundo aminoácido), así como la posición de aminoácido. Así, detectar si un carácter o cadena de caracteres dada corresponde

a una letra, número, número multidígito, etc. Puede indicar si (alguno) de los campos anteriores está representado por el carácter o cadena de caracteres. Esta determinación puede facilitar la transformación automatizada o sugerida del formato de la mutación. La tercera columna representa una representación de varias mutaciones de secuencia de la proteína, que transmite además las proteínas y la posición natural y mutante.

[00182] La Fig. 8 ilustra una interfaz ilustrativa para facilitar clasificaciones de tratamientos basadas en mutaciones. La interfaz representada proporciona información que indica formatos en los que se van a identificar las mutaciones. En el caso representado, la mutación investigada no cumple con el formato. Un resultado devuelto sugiere múltiples representaciones de mutaciones que pueden corresponder a la entrada. Los métodos, sistemas, y dispositivos descritos anteriormente son ejemplos. Las diversas configuraciones pueden omitir, sustituir o añadir diversos procedimientos o componentes según sea adecuado. Por ejemplo, en configuraciones alternativas, se pueden llevar a cabo los métodos en un orden diferente del descrito, y/o se pueden añadir, omitir, y/o combinar diversas etapas. También, las características descritas con respecto a determinadas configuraciones pueden combinarse en diversas configuraciones diferentes. Se pueden combinar diferentes aspecto y elemento de las configuraciones de una manera similar. También, la tecnología evoluciona y, por tanto, muchos de los elementos son ejemplos y no limitan el alcance de la divulgación o las reivindicaciones.

[00183] Se proporcionan detalles específicos en la descripción para proporcionar una comprensión completa de las configuraciones ilustrativas que incluyen las implementaciones. Sin embargo, se pueden practicar las configuraciones sin estos detalles específicos. Por ejemplo, se han mostrado circuitos, procesos, algoritmos, estructuras, y técnicas bien conocidas sin detalles innecesarios para evitar oscurecer las configuraciones. Esta descripción proporciona solo configuraciones ilustrativas, y no

limita el alcance, la aplicabilidad, o las configuraciones de las reivindicaciones. Más bien, la descripción precedente de las configuraciones proporcionará a los expertos en la materia una descripción que permita implementar las técnicas descritas. Pueden realizarse diversos cambios en la función y la disposición de los elementos sin apartarse del espíritu o alcance de la divulgación.

[00184] También, se pueden describir las configuraciones como un proceso que se representa en un diagrama de flujo esquemático o diagrama de bloques. Aunque se pueden describir las operaciones como un proceso secuencial, muchas de las operaciones pueden llevarse a cabo en paralelo o simultáneamente. Además, se puede reordenar el orden de las operaciones. Un proceso puede tener operaciones adicionales no incluidas en la figura. Además, se pueden implementar ejemplos de los métodos mediante hardware, software, firmware, middleware, microcódigos, hardware, lenguajes descriptivos, o cualquier combinación de los mismos. Cuando se implementan en el software, firmware, middleware, o microcódigos, el código del programa o segmentos del código para llevar a cabo las tareas necesarias pueden almacenarse en un medio legible por el ordenador no transitorio tal como un medio de almacenamiento. Los procesadores pueden llevar a cabo las tareas descritas.

[00185] Habiendo descrito algunas configuraciones ilustrativas, se pueden usar diversas modificaciones, construcciones alternativas, y equivalentes sin apartarse del espíritu de la divulgación. Por ejemplo, los elementos anteriores pueden ser componentes de un sistema más grande, en el que pueden tener preeminencia otras reglas o bien modificar la aplicación de la tecnología. También, se puede emprender numerosas operaciones antes, durante o después que se consideren los anteriores elementos. Por consiguiente, la anterior descripción no vincula el alcance de las reivindicaciones.

[00186] Como se usa en el presente documento, y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen las referencias en plural, al menos que el contexto indique

claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un usuario" incluye una pluralidad de dichos usuarios, y la referencia a "el procesador" incluye referencia a uno o más procesadores y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

[00187] También, los términos "comprende", "que comprende", "contiene", "que contiene", "incluye", "que incluye" e "incluyen", cuando se usan en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones siguientes, pretenden especificar la presencia de los rasgos, números enteros, componentes u operaciones citados, pero no impiden la presencia o adición de uno o más rasgos, números enteros, componentes, operaciones, actos o grupos adicionales.

[00188] Las patentes y literatura científica referidas en la presente establecen el conocimiento que se encuentra disponible para los expertos en la técnica. Todas las patentes de Estados Unidos y solicitudes de patentes de Estados Unidos publicadas o no publicadas que se citan en el presente documento se incorporan por referencia. Todas las patentes y solicitudes de patente extranjeras publicadas que se citan en el presente documento se incorporan por referencia. Todas las demás referencias, documentos, manuscritos y literatura científica publicada que se citan en la presente se incorporan a la presente a modo de referencia.

[00189] Aunque la presente invención se ha presentado y descrito particularmente con referencia a realizaciones preferidas de la misma, los expertos en la materia comprenderán que se pueden efectuar distintos cambios en la forma y los detalles de las mismas sin apartarse del alcance de la invención indicado por las reivindicaciones adjuntas.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.