

Caracterización poblacional de mutaciones relevantes para la Anemia Falciforme y su tratamiento: Un paso hacia la personalización de la enfermedad

Population characterization of mutations for sickle cell anemia and its treatment: One step towards personalized medicine for the disease

Tabla suplementaria 1. SNP seleccionados; La presente tabla enlista los SNP seleccionados para la construcción de la base de datos

SNP	Descripción
'rs17599586'	'Cambio en HbF, %'
'rs2295644'	'Cambio en HbF, %'
'rs10483801'	'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'
'rs2182008'	'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'
'rs9319428'	'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'
'rs3751395'	'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'
'rs2387634'	'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'
'rs10494225'	'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'
'rs7977109'	'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'
'rs816361'	'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'
'rs7309163'	'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'
'rs5006884'	'Regulación del nivel de HbA2'
'rs8002446'	'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'
'rs826729'	'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'
'rs765587'	'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'
'rs9693712'	'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'
'rs172652'	'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'
'rs380620'	'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'
'rs2693430'	'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'
'rs12155519'	'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'
'rs28384513'	'Niveles basales de HbF'
'rs9402686'	'Niveles basales de HbF'
'rs9399137'	'Niveles basales de HbF'
'rs4895441'	'Niveles basales de HbF'
'rs7581162'	'Niveles basales de HbF'

'rs10189857'	'Niveles basales de HbF'
'rs1427407'	'Niveles basales de HbF'
'rs7599488'	'Niveles basales de HbF'
'rs766432'	'Niveles basales de HbF'
'rs11886868'	'Niveles basales de HbF'
'rs4671393'	'Niveles basales de HbF'
'rs7557939'	'Niveles basales de HbF'
'rs10184550'	'Niveles basales de HbF'
'rs10128556'	'Niveles basales de HbF'
'rs2310991'	'Niveles de HbF en respuesta al tratamiento con hidroxiurea'
'rs61743453'	'Niveles de HbF en respuesta al tratamiento con hidroxiurea'
'rs334'	'Anemia Falciforme'

Tabla suplementaria 2. SNPs seleccionados relacionados con el pronóstico de Anemia falciforme

gene_id	gen	SNP	Alelo	Descripción	Referencia
4602	HBS1L-MYB	rs28384513	T>C / T>G	Niveles basales de HbF	D. R. Higgs, W. G. Wood, Genetic complexity in sickle cell disease. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 105, 11595-11596 (2008).
4602	HBS1L-MYB	rs9402686	G>A	Niveles basales de HbF	S. L. Thein <i>et al.</i> , Intergenic variants of HBS1L-MYB are responsible for a major quantitative trait locus on chromosome 6q23 influencing fetal hemoglobin levels in adults. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 104, 11346-11351 (2007)
4602	HBS1L-MYB	rs9399137	T>C	Niveles basales de HbF	S. L. Thein <i>et al.</i> , Intergenic variants of HBS1L-MYB are responsible for a major quantitative trait locus on chromosome 6q23 influencing fetal hemoglobin levels in adults. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 104, 11346-11351 (2007)
4602	HBS1L-MYB	rs4895441	A>G	Niveles basales de HbF	S. L. Thein <i>et al.</i> , Intergenic variants of HBS1L-MYB are responsible for a major quantitative trait locus on chromosome 6q23 influencing fetal hemoglobin levels in adults. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 104, 11346-11351 (2007)
53335	BCL11A	rs7581162	T>A	Niveles basales de HbF	S. Le Hellard <i>et al.</i> , Identification of Gene Loci That Overlap Between Schizophrenia and Educational Attainment. <i>Schizophr Bull</i> 43, 654-664 (2017)
53335	BCL11A	rs10189857	A>G	Niveles basales de HbF	G. Galarneau <i>et al.</i> , Fine-mapping at three loci known to affect fetal hemoglobin levels explains additional genetic variation. <i>Nat Genet</i> 42, 1049-1051 (2010).
53335	BCL11A	rs1427407	T>C / T>G	Niveles basales de HbF	L. A. Hindorff <i>et al.</i> , Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 106, 9362-9367 (2009).
53335	BCL11A	rs7599488	C>T	Niveles basales de HbF	G. Galarneau <i>et al.</i> , Fine-mapping at three loci known to affect fetal hemoglobin levels explains additional genetic variation. <i>Nat Genet</i> 42, 1049-1051 (2010).
53335	BCL11A	rs766432	C>A	Niveles basales de HbF	J. Borg <i>et al.</i> , Haploinsufficiency for the erythroid transcription factor KLF1 causes hereditary persistence of fetal hemoglobin. <i>Nat Genet</i> 42, 801-805 (2010).
53335	BCL11A	rs11886868	C>T	Niveles basales de HbF	G. Lettre <i>et al.</i> , DNA polymorphisms at the BCL11A, HBS1L-MYB, and beta-globin loci associate with fetal hemoglobin levels and pain crises in sickle cell disease. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 105, 11869-11874 (2008).
53335	BCL11A	rs4671393	A>C / A>G	Niveles basales de HbF	D. R. Higgs, W. G. Wood, Genetic complexity in sickle cell disease. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 105, 11595-11596 (2008).
53335	BCL11A	rs7557939	G>A	Niveles basales de HbF	G. Lettre <i>et al.</i> , DNA polymorphisms at the BCL11A, HBS1L-MYB, and beta-globin loci associate with fetal hemoglobin levels and pain crises in sickle cell disease. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 105, 11869-11874 (2008).
53335	BCL11A	rs10184550	G>A	Niveles basales de HbF	H. T. Bae <i>et al.</i> , Meta-analysis of 2040 sickle cell anemia patients: BCL11A and HBS1L-MYB are the major modifiers of HbF in African Americans. <i>Blood</i> 120, 1961-1962 (2012).
3043	HBB	rs10128556	C>T	Niveles basales de HbF	G. Galarneau <i>et al.</i> , Fine-mapping at three loci known to affect fetal hemoglobin levels explains additional genetic variation. <i>Nat Genet</i> 42, 1049-1051 (2010).
56681	SAR1A	rs2310991	C>A	Niveles de HbF en respuesta al tratamiento con hidroxiurea	C. Kumkhaek <i>et al.</i> , Fetal haemoglobin response to hydroxycarbamide treatment and sar1a promoter polymorphisms in sickle cell anaemia. <i>Br J Haematol</i> 141, 254-259 (2008).
6297	SALL2	rs61743453	G>C	Niveles de HbF en respuesta al tratamiento con hidroxiurea	K. Mnika, G. D. Pule, C. Dandara, A. Wonkam, An Expert Review of Pharmacogenomics of Sickle Cell Disease Therapeutics: Not Yet Ready for Global Precision Medicine. <i>OMICS</i> 20, 565-574 (2016).
3048	HBG2	rs7482144	G>A	Niveles basales de HbF	B. A. Miller <i>et al.</i> , Molecular analysis of the high-hemoglobin-F phenotype in Saudi Arabian sickle cell anemia. <i>N Engl J Med</i> 316, 244-250 (1987).

Tabla Suplementaria 3. SNPs seleccionados relacionados con el tratamiento del SCA

gen_id	gen	SNP	Alelo	Descripción	Referencia
383	ARG1	rs17599586	C>T	Cambio de HbF, %'	R. E. Ware <i>et al.</i> , Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics of hydroxyurea treatment for children with sickle cell anemia. <i>Blood</i> 118, 4985-4991 (2011)
384	ARG2	rs2295644	A>T	Cambio de HbF, %'	R. E. Ware <i>et al.</i> , Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics of hydroxyurea treatment for children with sickle cell anemia. <i>Blood</i> 118, 4985-4991 (2011)
384	ARG2	rs10483801	C>A	HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	A. Driss <i>et al.</i> , Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. <i>Genomics Insights</i> 2009, 23-48 (2009).
2321	FLT1	rs2182008	A>G	HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	A. Driss <i>et al.</i> , Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. <i>Genomics Insights</i> 2009, 23-48 (2009).
2321	FLT1	rs9319428	G>A	HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	A. Driss <i>et al.</i> , Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. <i>Genomics Insights</i> 2009, 23-48 (2009).
2321	FLT1	rs3751395	C>A	HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	A. Driss <i>et al.</i> , Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. <i>Genomics Insights</i> 2009, 23-48 (2009).
2321	FLT1	rs2387634	T>C	HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	A. Driss <i>et al.</i> , Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. <i>Genomics Insights</i> 2009, 23-48 (2009).
51179	HAO2	rs10494225	C>G	HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	A. Driss <i>et al.</i> , Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. <i>Genomics Insights</i> 2009, 23-48 (2009).
4842	NOS1	rs7977109	G>A / G>T	HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	A. Driss <i>et al.</i> , Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. <i>Genomics Insights</i> 2009, 23-48 (2009).
4842	NOS1	rs816361	C>G	HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	D. L. Demeo <i>et al.</i> , IL10 polymorphisms are associated with airflow obstruction in severe alpha1-antitrypsin deficiency. <i>Am J Respir Cell Mol Biol</i> 38, 114-120 (2008).
4842	NOS1	rs7309163	C>T	HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	A. Driss <i>et al.</i> , Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. <i>Genomics Insights</i> 2009, 23-48 (2009).
390058	OR51B6	rs5006884	C>T	Regulación del nivel de HbA2'	Cyrus, Cyril <i>et al.</i> "Haemoglobin switching modulator SNPs rs5006884 is associated with increased HbA2 in β -thalassaemia carriers." <i>Archives of medical science : AMS</i> vol. 17,4 1064-1074. 18 Jul. 2019, doi:10.5114/aoms.2019.86705
2321	FLT1	rs8002446	G>A	HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	A. Driss <i>et al.</i> , Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. <i>Genomics Insights</i> 2009, 23-48 (2009).
9760	TOX	rs826729	G>A / G>C	HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	A. Driss <i>et al.</i> , Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. <i>Genomics Insights</i> 2009, 23-48 (2009).
9760	TOX	rs765587	T>C	HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	A. Driss <i>et al.</i> , Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. <i>Genomics Insights</i> 2009, 23-48 (2009).
9760	TOX	rs9693712	C>T	HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	A. Driss <i>et al.</i> , Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. <i>Genomics Insights</i> 2009, 23-48 (2009).
9760	TOX	rs172652	A>G / A>T	HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	A. Driss <i>et al.</i> , Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. <i>Genomics Insights</i> 2009, 23-48 (2009).
9760	TOX	rs380620	C>A / C>G	HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	P. Sebastiani <i>et al.</i> , A hierarchical and modular approach to the discovery of robust associations in genome-wide association studies from pooled DNA samples. <i>BMC Genet</i> 9, 6 (2008).
9760	TOX	rs2693430	A>G	HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	A. Driss <i>et al.</i> , Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. <i>Genomics Insights</i> 2009, 23-48 (2009).
9760	TOX	rs12155519	G>A / G>C	HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	P. Sebastiani <i>et al.</i> , A hierarchical and modular approach to the discovery of robust associations in genome-wide association studies from pooled DNA samples. <i>BMC Genet</i> 9, 6 (2008).

Tabla suplementaria 4. Filas y Columnas en la nueva base de datos generada

Columna	Descripción
'snp'	ID del SNP
'Population'	Población donde la frecuencia de SNP fue evaluada. AFR; AMR; EAS; EUR; SAS
'pp'	Genotipo homocigoto de base ancestral.
'frecuencia_pp'	Frecuencia observada del genotipo pp
'ndeind_pp'	Número de individuos que presentan el genotipo pp en la población evaluada
'qq'	Genotipo homocigoto de base mutante.
'frecuencia_qq'	Frecuencia observada del genotipo qq
'ndeind_qq'	Número de individuos que presentan el genotipo qq en la población evaluada
'2pq'	Genotipo heterocigoto
'frecuencia_2pq'	Frecuencia observada de genotipo heterocigoto.
'ndeind_2pq'	Número de individuos que presentan el genotipo heterocigoto en la población evaluada
'p'	Alelo ancestral
'frecuencia_p'	Frecuencia observada del alelo ancestral.
'ndeind_p'	Número de individuos que presentan el alelo ancestral.
'q'	Alelo mutante
'frecuencia_q'	Frecuencia observada del alelo mutante.
'ndeind_q'	Número de individuos que presentan el alelo mutante.
'total_ind_ob'	Número total de individuos evaluados
'p_esperada'	Frecuencia p esperada según HWE
'q_esperada'	Frecuencia de q esperada según HWE
'pp_esperada'	Frecuencia de pp esperada según HWE
'pq_esperada'	Frecuencia de 2pq esperada según HWE
'qq_esperada'	Frecuencia de qq esperada según HWE
'total_ind_esp'	Total de individuos esperados (debe ser igual al número de individuos observados)
'chi_value'	Valor de chi cuadrado correspondiente al análisis HWE
'p_value'	Valor estadístico de p correspondiente al análisis HWE con significancia del 5%
'significant'	Indica si el valor p de la columna "p_value" es significativo, tres alternativas, "sí", "no" y "nan". El valor de nan se indica cuando uno de los alelos del SNP tiene una frecuencia de 1 en una población.
'description'	Descripción asociada a la función del SNP. Dos alternativas "Niveles basales de HbF" o "Niveles de HbF en respuesta al tratamiento con Hidroxiurea"

Tabla suplementaria 5. Descripción de valores de columnas de la segunda base de datos generada y utilizada en el análisis de regresión logística

Columna	Descripción
'suma'	Tome los valores 0, 1 o 2. 0 = homocigoto de alelo ancestral 1 = heterocigoto 2 = homocigoto de alelo mutante
'F'	Toma valores 0 o 1. Para individuo femenino es 1
'M'	Toma valores 0 o 1. Para individuo masculino es 1
'AFR'	Toma valores 0 o 1. Para AFR es 1
'AMR'	Toma valores 0 o 1. Para AMR es 1
'EAS'	Toma valores 0 o 1. Para EAS es 1
'EUR'	Toma valores 0 o 1. Para EUR es 1
'SAS'	Toma valores 0 o 1. Para SAS es 1.
'rs10128556'	Toma valores 0 o 1. Para rs10128556 es 1.
'rs10184550'	Toma valores 0 o 1. Para rs10184550 es 1.
'rs10189857'	Toma valores 0 o 1. Para rs10189857 es 1.
'rs10483801'	Toma valores 0 o 1. Para rs10483801 es 1.
'rs10494225'	Toma valores 0 o 1. Para rs10494225 es 1.
'rs11886868'	Toma valores 0 o 1. Para rs11886868 es 1.
'rs12155519'	Toma valores 0 o 1. Para rs12155519 es 1.
'rs1427407'	Toma valores 0 o 1. Para rs1427407 es 1.
'rs172652'	Toma valores 0 o 1. Para rs172652 es 1.
'rs17599586'	Toma valores 0 o 1. Para rs17599586 es 1.
'rs2295644'	Toma valores 0 o 1. Para rs2295644 es 1.
'rs2310991'	Toma valores 0 o 1. Para rs2310991 es 1.
'rs2387634'	Toma valores 0 o 1. Para rs2387634 es 1.
'rs2693430'	Toma valores 0 o 1. Para rs2693430 es 1.
'rs28384513'	Toma valores 0 o 1. Para rs28384513 es 1.
'rs3751395'	Toma valores 0 o 1. Para rs3751395 es 1.
'rs380620'	Toma valores 0 o 1. Para rs380620 es 1.
'rs4671393'	Toma valores 0 o 1. Para rs4671393 es 1.
'rs4895441'	Toma valores 0 o 1. Para rs4895441 es 1.
'rs5006884'	Toma valores 0 o 1. Para rs5006884 es 1.
'rs61743453'	Toma valores 0 o 1. Para rs61743453 es 1.
'rs7309163'	Toma valores 0 o 1. Para rs7309163 es 1.
'rs7557939'	Toma valores 0 o 1. Para rs7557939 es 1.
'rs7581162'	Toma valores 0 o 1. Para rs7581162 es 1.
'rs7599488'	Toma valores 0 o 1. Para rs7599488 es 1.
'rs765587'	Toma valores 0 o 1. Para rs765587 es 1.
'rs766432'	Toma valores 0 o 1. Para rs766432 es 1.
'rs7977109'	Toma valores 0 o 1. Para rs7977109 es 1.
'rs8002446'	Toma valores 0 o 1. Para rs8002446 es 1.
'rs816361'	Toma valores 0 o 1. Para rs816361 es 1.
'rs826729'	Toma valores 0 o 1. Para rs826729 es 1.
'rs9319428'	Toma valores 0 o 1. Para rs9319428 es 1.
'rs9399137'	Toma valores 0 o 1. Para rs9399137 es 1.
'rs9402686'	Toma valores 0 o 1. Para rs9402686 es 1.
'rs9693712'	Toma valores 0 o 1. Para rs9693712 es 1.
'Niveles basales de HbF'	Toma valores 0 o 1. Para 'Niveles basales de HbF' es 1.
'Niveles de HbF en respuesta al tratamiento con hidroxiurea'	Toma valores 0 o 1. Para 'Niveles de HbF en respuesta al tratamiento con hidroxiurea' es 1.
'HbF y HbF en respuesta a hidroxiurea'	Toma valores 0 o 1. Para 'HbF y respuesta de HbF a la hidroxiurea' es 1.
'cambio de HbF, %'	Toma valores 0 o 1. Para 'cambio de HbF, %' es 1.
'Regulación del nivel de HbA2'	Toma los valores 0 o 1. Para 'Regulación del nivel de HbA2' es 1.