



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

LUCAS KELVY SALES AZEVEDO

**PROSPECÇÃO DOS MARCADORES DO CROMOSSOMO Y PARA ANÁLISE DE
ANCESTRALIDADE DA POPULAÇÃO EQUATORIANA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

CAMPINA GRANDE

2023

LUCAS KELVY SALES AZEVEDO

**PROSPECÇÃO DOS MARCADORES DO CROMOSSOMO Y PARA ANÁLISE DE
ANCESTRALIDADE DA POPULAÇÃO EQUATORIANA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Área de concentração: Genética Humana e Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Simone Silva dos Santos Lopes.

CAMPINA GRANDE

2023

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

A994p Azevedo, Lucas Kely Sales.

Prospecção dos marcadores do cromossomo Y para análise de ancestralidade da população equatoriana [manuscrito] : uma revisão sistemática / Lucas Kely Sales Azevedo. - 2023.

56 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2024.

"Orientação : Profa. Dra. Simone Silva dos Santos Lopes, Coordenação de Curso de Biologia - CCBS. "

1. MPS IIIB. 2. Ancestralidade paterna. 3. Equador. I.

Título

21. ed. CDD 570

LUCAS KELVY SALES AZEVEDO

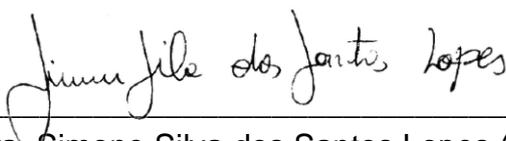
**PROSPECÇÃO DOS MARCADORES DO CROMOSSOMO Y PARA ANÁLISE DE
ANCESTRALIDADE DA POPULAÇÃO EQUATORIANA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Área de concentração: Genética Humana e Médica.

Aprovada em: 30/11/2023.

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Simone Silva dos Santos Lopes (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Me. Jessica Maria Florêncio de Oliveira
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Me. Denise de Queiroga Nascimento
Programa de Pós-Graduação em Genética (UFPE)

Dedico esta monografia aos meus avós António Belmiro e Maria de Lourdes (in memoriam), com todo o meu amor e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida, sabedoria, Sua graça e força ao longo de toda a minha jornada acadêmica e pessoal.

Aos meus pais, Simone e Paulo, e a minha irmã, Karol, pelo amor incondicional, apoio emocional, encorajamento contínuo ao longo de minha jornada acadêmica, por não terem medido esforços e sempre torcerem pela realização dos meus sonhos.

A minha orientadora, a Profa. Dra. Simone Lopes, pela orientação, paciência, pelo acolhimento nesta minha casa acadêmica que foi o Laboratório de Genética e Biologia Molecular (LGBM), por todos os ensinamentos compartilhados ao longo deste meu processo de construção pessoal e profissional.

Aos meus amigos Debora Oliveira, Myllena Larissa, Eutália Antonino, Ana Pietra, Lívian Porto, Denis Davy e Viviane Leal por todo carinho, parceria, paciência, pela amizade e companheirismo durante todos os momentos da graduação e por estarem sempre presentes para me auxiliar, ajudar e motivar.

Agradeço a toda equipe do LGBM em nome das técnicas Silvania e Andeilma, por todo apoio e suporte técnico e pessoal durante a realização das práticas e estudos.

A toda a minha família: a minha avó, as minhas tias e tios, primos, madrinhas e padrinho, que de maneira direta ou indiretamente, fizeram parte desse meu processo de formação profissional e pessoal.

Aos meus avós, António Belmiro e Maria de Lourdes (*in memoriam*), embora fisicamente ausente, senti a sua presença ao meu lado, dando-me força.

A Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) e a todo corpo docente do Curso de Ciências Biológicas que tiveram participação direta na minha formação acadêmica.

RESUMO

As mucopolissacaridoses (MPS) fazem parte de um grupo heterogêneo das doenças de depósito lisossômico (LSD), ocasionadas pela deficiência de enzimas especializadas na degradação de glicosaminoglicanos (GAGs). A MPS IIIB é uma doença autossômica recessiva que se desenvolve pela baixa atividade da enzima α -N-acetilglucosaminidase. A população do Equador apresenta uma alta taxa de miscigenação, sendo o 2º país com uma maior incidência de MPS IIIB com 24 casos. Marcadores moleculares do cromossomo Y compreendem a principal fonte de informação histórica acerca da linhagem e da ancestralidade paterna, sendo uma importante ferramenta para estudos populacionais. Esta revisão sistemática teve como objetivo identificar os marcadores moleculares específicos do Cromossomo Y que serão utilizados em análises de ancestralidade de pacientes com MPS IIIB do Equador. Foram utilizadas as bases de dados de artigos científicos: ScienceDirect e PUBMED. A busca foi realizada pela combinação das seguintes palavras-chave: “peopling”, “formation”, “ancestry”, “Ecuador”, “genetic markers”, “Ecuadorian population”, “mucopolysaccharidosis” e “MPS IIIB”, incluindo estudos publicados nos últimos 5 anos (2018-2022) sem restrição linguística. Como resultado identificamos os haplogrupos Q e C3 com os seus subhaplogrupos do cromossomo Y são os mais frequentes na população equatoriana. Observou-se que a população do Equador conserva marcadores genéticos de herança paterna específicos e restritos, Q-CTS1780, Q-M3, Q1a2-M3, C3-M217, C3-MPB373, E, E1b-M2, R1b, R1b-U106, R1b-S116, R1b-Z195, os quais diferenciam-se entre os grupos étnicos encontrados na América do Sul.

Palavras-Chave: MPS IIIB; ancestralidade paterna; Equador.

ABSTRACT

Mucopolysaccharidoses (MPS) are part of a heterogeneous group of lysosomal storage diseases (LSD), caused by the deficiency of enzymes specialized in the degradation of glycosaminoglycans (GAGs). MPS IIIB is an autosomal recessive disease that develops due to low activity of the enzyme α -N-acetylglucosaminidase. The population of Ecuador has a high rate of miscegenation, being the 2nd country with the highest incidence of MPS IIIB with 24 cases. Y chromosome molecular markers comprise the main source of historical information about lineage and paternal ancestry, being an important tool for population studies. This systematic review aimed to identify specific molecular markers of the Y Chromosome that will be used in ancestry analyzes of patients with MPS IIIB in Ecuador. The databases of scientific articles were used: ScienceDirect and PUBMED. The search was carried out by combining the following keywords: “peopling”, “formation”, “ancestry”, “Ecuador”, “genetic markers”, “Ecuadorian population”, “mucopolysaccharidosis” and “MPS IIIB”, including published studies in the last 5 years (2018-2022) without linguistic restrictions. As a result, we identified the Q and C3 haplogroups with their Y chromosome subhaplogroups, which are the most frequent in the Ecuadorian population. It was observed that the Ecuadorian population conserves specific and restricted genetic markers of paternal inheritance, Q-CTS1780, Q-M3, Q1a2-M3, C3-M217, C3-MPB373, E, E1b-M2, R1b, R1b-U106, R1b-S116, R1b-Z195, which differ between ethnic groups found in South America.

Keywords: MPS IIIB; paternal ancestry; Ecuador.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Rotas hipotéticas da migração dos povos asiáticos para as Américas	14
Figura 2 - Rotas de migração hipotéticas do povoamento da América do Sul	16
Figura 3 - Fluxograma do diagnóstico das MPS.....	24
Figura 4 - Características faciais de pacientes com MPS III.....	27
Figura 5 - Fluxo de diagnóstico de para a MPS III.....	28
Figura 6 - Distribuição mundial dos haplogrupos do cromossomo Y	30
Figura 7 - Estrutura do cromossomo Y	31
Figura 8 - Árvore filogenética dos haplogrupos binários do cromossomo Y	33
Figura 9 - Artigos selecionados e analisados durante a revisão sistemática.....	36
Figura 10 - Descrição do Haplogrupo DE (YAP)	40
Figura 11 - Descrição dos Haplogrupos Q* (M242) e Sub-haplogrupo Q1a3 (M3) ..	41
Figura 12 - Descrição do Haplogrupo C3 (M217)	42
Figura 13 - Descrição do Haplogrupo C3-MPB373	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da Mucopolissacaridose (MPS)	23
Tabela 2 - Manifestações sistêmicas dos subtipos de MPS	25
Tabela 3 - Subtipos de MPS III	26
Tabela 4 - Termos selecionados para a revisão sistemática	34
Tabela 5 - Artigos incluídos no estudo	37
Tabela 6 - Marcadores genéticos do Cromossomo Y identificados	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DI	deficiência intelectual
EIM	erros Inatos do Metabolismo
GAGs	glicosaminoglicanos
HGMD	The Human Gene Mutation Database
HS	sulfato de heparano
LGM	Último Glacial Máximo
LSD	doenças de depósito lisossômico
MPS III-B	síndrome de Sanfilippo tipo B
MPS	mucopolissacaridoses
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NRV	região não recombinante
PCA	Análise de Componente principal
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
SNP	polimorfismos de nucleotídeo único (<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)
STR	<i>Short Tandem Repeats</i>
TEA	transtorno do espectro autista
YCC	Consórcio do Cromossomo Y

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1	Processo de povoamento e colonização das Américas.....	13
2.2	Colonização da América do Sul.....	18
2.3	Movimentos migratórios no Equador.....	19
2.4	Diversidade genética do Equador	21
2.5	Mucopolissacaridoses.....	22
2.5.1	Síndrome de Sanfilippo.....	26
2.5.1.1	<i>MPS III B</i>.....	29
2.6	Marcadores de linhagem	30
2.7	Cromossomo Y	30
2.8	Marcadores do cromossomo Y.....	31
3	METODOLOGIA.....	34
3.1	Tipo de pesquisa.....	34
3.2	Descritores e amostragem	34
3.3	Critérios de inclusão e exclusão dos artigos	35
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
4.1	Haplogrupo DE.....	39
4.2	Haplogrupo Q	40
4.3	Haplogrupo Q1a3a	41
4.4	Haplogrupo C	42
4.5	Haplogrupo C3	43
5	CONCLUSÃO	44
	REFERÊNCIAS	45

1 INTRODUÇÃO

Os erros Inatos do Metabolismo (EIM) são alterações genéticas promovidas por distúrbios enzimáticos, afetando parcial ou totalmente a sua atividade enzimática, acarretando problemas em vias metabólicas, levando a uma produção excessiva de substratos e seus derivados (Scriver *et al.*, 2000), disfunções nos processos de síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas no organismo (Husny; Fernandes-Caldato, 2006).

As mucopolissacaridoses (MPS) são exemplos de EIM, que em virtude das suas propriedades bioquímicas, genéticas e clínicas, também se enquadram em um grupo heterogêneo das doenças de depósito lisossômico (LSD). As MPS são ocasionadas pela deficiência de enzimas especializadas na degradação de glicosaminoglicanos (GAGs) (Leistner; Giugliani, 1998).

A MPS III-B também conhecida como síndrome de Sanfilippo tipo B, é uma doença autossômica recessiva que se desenvolve pela baixa atividade da enzima α -N-acetilglucosaminidase (Lavery; Hendriksz; Jones, 2017), na qual é codificada pelo gene NAGLU presente no locus 17q21.2 (Ozkinay *et al.*, 2021; Wagner; Northrup, 2019). O acúmulo de sulfato de heparano (HS) ocasionado pela deficiência desta enzima leva a condições clínicas que envolvem a hiperatividade, características autistas, declínio cognitivo progressivo, demência, degeneração neurológica, disostose múltipla e problemas físicos leves (Kubaski *et al.*, 2019; Aureliano, 2018).

Hermida (2013) e Barcelos (2006) trazem em seus estudos que os marcadores genéticos de linhagem uniparental são aqueles herdados de apenas um dos pais. Na qual, são analisados o DNA mitocondrial e o cromossomo Y, que por serem haplóides acabam não sofrendo recombinações, são repassados de forma intacta para a prole, e auxiliam na reconstrução dos loci que são utilizados para análise do genoma dos indivíduos com a finalidade de explicar a formação de uma população específica. Sendo possível identificar os haplótipos, conjunto de polimorfismos, e também ligá-los a uma população específica sendo chamado de haplogrupo.

Quando analisarmos o genoma humano, o cromossomo Y compreende a principal fonte de informação genética acerca da linhagem e da ancestralidade paterna. O entendimento e as análises das alterações polimórficas no cromossomo Y

estão fortemente ligadas à nossa busca para desvendar o passado dos nossos ancestrais, analisando os seus processos migratórios, de miscigenação e os padrões de fluxo gênico (Almeida, 2010).

Diversos estudos populacionais são realizados com o cromossomo Y, para descrever como ocorreu o povoamento e a formação de diferentes populações. Como por exemplo, a população do Equador que apresenta uma grande diversidade étnica, tendo a sua formação ligada os grupos pré-hispânicos indígenas, espanhóis e negros africanos, vindos da parte sub-saariana, toda essa junção deu origem aos cinco grupos étnicos atuais presente no Equador: os mestiços, ameríndios afro-equatorianos, Montubios e os equatorianos brancos (Brooks, 2021). Com todos os processos migratórios e de miscigenação as definições étnicas deixaram de ser baseadas na ancestralidade para estar relacionado com a cultura, a língua, a educação e o status social de cada grupo (Nagar *et al.*, 2021).

Para se fazer um estudo de ancestralidade é necessário identificar os marcadores apropriados para cada população, a fim de definir a contribuição genética de cada grupo populacional que participou da formação daquela população. Para identificar os marcadores mais apropriados é fundamental que se conheça a história do povoamento daquela população para que seja feita a prospecção dos marcadores mais adequados. Neste estudo, para analisar a população do Equador, foi necessário compreender o seu processo de povoamento e verificar como a formação desta população pode estar relacionada com a origem e a natureza das mutações associadas a MPS III-B presentes no Equador. Objetivou-se com esse estudo a realização de uma revisão bibliográfica acerca do processo de povoamento e colonização do Equador para a prospecção dos marcadores genéticos específicos para análise de ancestralidade paterna dos pacientes com Mucopolissacaridose tipo III-B através de análises do Cromossomo Y.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Processo de povoamento e colonização das Américas

Após décadas de estudos arqueológicos, linguísticos, socioculturais e moleculares, os detalhes acerca do processo de povoamento das Américas continuam sem uma clara solução (Schroeder, 2009). Ao observarmos a ampla diversidade fenotípica, cultural e linguística presente nas Américas nesse pequeno período evolutivo, vamos nos questionar se todos os nativos americanos modernos são descendentes de um único processo migratório, ou de um complexo processo com múltiplas migrações dentro e fora da Beríngia com auxílio do Círculo Polar Ártico (Pinotti *et al.*, 2019).

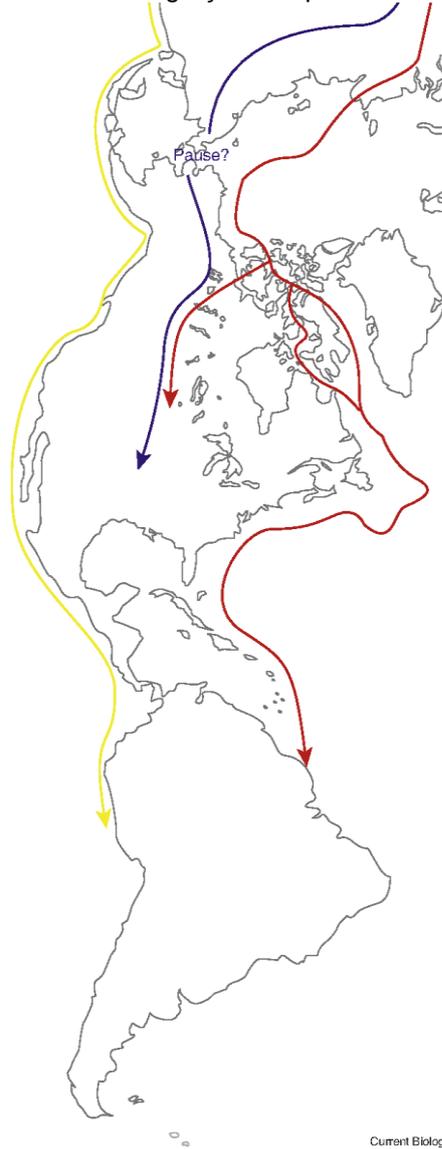
O povoamento das Américas provavelmente ocorreu há 30 mil anos, antes do Último Glacial Máximo, quando boa parte do Hemisfério Norte se encontrava coberto por uma espessa camada de gelo (Escobar, 2020). Segundo O'Rourke e Raff (2010) a exploração e procura por recursos dos povos que habitavam a Beríngia foi o que levou a vinda dos imigrantes originários da Ásia para as Américas. A chegada desses povos provavelmente aconteceu pelo estreito de Bering, que fica entre a Sibéria (Ásia) e o Alasca (América do Norte) (Bourgeon; Burke; Higham, 2017).

A data exata da chegada dos imigrantes asiáticos e as suas rotas de migração ainda são incertas e bastante discutidas (Silva, 2017). Greenberg *et al.* (1986) e Turner (1987) sugerem que esse processo de ocupação territorial possa ter acontecido de três formas: i) os asiáticos (primeiros ameríndios) conseguiram chegar ao interior de Alasca e do Yukon. Posteriormente eles espalharam-se pelo território que hoje é o Canadá e em seguida para os demais territórios das Américas e expandindo para América do Sul; ii) os indivíduos falantes da língua Na-Dene colonizaram a costa noroeste do Pacífico; iii) e os esquimós colonizaram o Ártico (Rothhammer; Dillehay, 2009).

O'Rourke e Raff (2010) sugerem que possivelmente, ao chegarem ao continente americano, a necessidade de encontrar recursos e as condições climáticas, possam ter ajudado no processo de interiorização do continente americano. Estes pesquisadores desenvolveram hipóteses para a chegada dos povos Asiáticos nas Américas (Figura 1), onde eles sugerem a existência das rotas costeiras da Beríngia

(azul) e do Pacífico (amarelo) feitas após o Último Glacial Máximo (LGM), como também uma movimentação pré-LGM, pela migração do norte (vermelho). Silva (2017) debate que provavelmente, o movimento migratório costeiro em direção a América do Sul pode ter acontecido primeiro ou mais rápido que o processo de interiorização do continente.

Figura 1 - Rotas hipotéticas da migração dos povos asiáticos para as Américas



Fonte: O'Rourke e Raff, 2010.

O complexo Clóvis está relacionado com achados arqueológicos ligados a um conjunto de ferramentas, como o bifaces, uma ponta lanceolada, núcleos de lâminas, pontas e instrumentos ósseas, e por bastante tempo, Clóvis foi considerado como o representante arqueológico mais basal dos primeiros povos a habitarem a América do Norte, e que as ferramentas posteriormente desenvolvidas e encontradas tanto América do Norte quanto na América do Sul são derivadas dos seus instrumentos

(Eren; Buchanan, 2016). Existia também uma crença de que os instrumentos desenvolvidos por Clóvis foram abandonados pelos primeiros indivíduos a colonizar as Américas, entretanto, essa ideia mudou com o descobrimento de sítios arqueológicos, na América do Norte e na América do Sul, com datações anteriores a Clóvis (Waters, 2019). Os sítios arqueológicos que compreende o complexo de Clóvis têm uma grande importância no entendimento de como Clóvis se encaixa no processo de colonização do Pleistoceno Superior das Américas (Waters, *et al.*, 2020).

Gilbert (2008) relata que a migração humana para as Américas estaria ligada com o complexo tecnológico Clóvis na América do Norte, que teria entre 11 mil e 10,8 mil anos, entretanto, com as descobertas e estudos de DNA mitocondrial (mtDNA) de coprólitos encontrados em Paisley 5 Mile Point Caves, no centro-sul do Oregon, mostram que grupos já habitando o continente a pôr volta de 12,3 mil. Os estudos de Waters (2011) também reafirmam essa teoria de que pessoas já habitavam as Américas antes de Clóvis, ele mostra que há achados dessa ocupação pré-Clóvis (12,8 a 13,1 mil anos) na América do Norte, esses vestígios estão presentes no Complexo Buttermilk Creek, sítio Debra L. Friedkin, Texas, tendo cerca de 15.528 artefatos, que arqueologicamente teria entre 13,2 mil e 15,5 mil.

Achados arqueológicos da cultura Clovis podem ser encontradas tanto na América do Norte quanto na costa do Caribe, porém, não estão presentes ao sul do Equador, levantando a hipótese de que, ao chegarem no Brasil, os indivíduos ligados a cultura Clóvis se separam antes mesmo que os utensílios característicos desse grupo fossem desenvolvidos, ou eles migraram em direção ao sul sem levar consigo a prática da produção desses artefatos (Gross, 2018).

Rothhammer e Dillehay (2009) desenvolveram uma revisão interdisciplinar baseada em alguns estudos, entre eles estão o de *Rothhammer e Silva (1992)*, *Cavalli-Sforza et al. (1994)*, *Keefer et al., (1998)*, *Sandweiss et al. (1998)*, *Stothen (1998)*, *Wiesner (1999)*, *Wang et al. (2007)*, na qual mostram os processos de povoamento na América do Sul (Figura 2), retratando as diferenças existentes nesses processos e esquematizando um possível fluxo populacional dentro da América do Sul. Neste modelo, os indivíduos que migraram em direção a América do Sul passaram pelo istmo do Panamá, e provavelmente adentraram nas terras altas andinas através dos vales dos rios Cauca e Magdalena, que vão de sul para norte na

Colômbia. Outros grupos migram para o leste através da orla caribenha da Venezuela em direção às Guianas e ao nordeste do Brasil, alguns indivíduos adentraram para o interior da Venezuela e depois seguiram os sistemas fluviais na bacia amazônica. Houve também processos migratórios para o Chile pela costa do Pacífico. Dos Andes no noroeste da Argentina e da bacia amazônica, alguns grupos adentraram no leste do Brasil, e podem ter se espalhado pelos Pampas e Patagônia. Além disso, existe a chance de termos grupos vindos da Colômbia, Venezuela e Guianas no Norte e da Argentina no sul.

Figura 2 - Rotas de migração hipotéticas do povoamento da América do Sul



Fonte: Rothhammer e Dillehay, 2009.

Na América do Sul teríamos uma diferença entre os povos dos Andes e os da Amazônia, existindo a formação de fluxo gênico nos Andes e outro nas comunidades isoladas na Amazônia (Barbieri *et al.*, 2019). Existe padrões diferentes de deriva genética e fluxo gênico na evolução das linhagens do cromossomo Y de índios sul-americanos, onde na porção ocidental do continente está ligada aos Andes, teremos populações que apresentam tamanhos significativos e níveis acentuados de fluxo gênico, levando a uma homogeneização do *pool* gênico, entretanto, nas populações

orientais, situadas na região Amazônica, no planalto central brasileiro e também na região do Chaco, vão conter pequenas taxas de deriva genética com poucos níveis de fluxo gênico, ocasionando uma diferenciação genética (Tarazona-Santos *et al.*, 2001).

Para Arrighi (1996) a expansão europeia em direção às Américas, a África e a Ásia no final do século XV, se caracteriza como o início da globalização. Fiori (2021) descreve em seu estudo quais fatores podem ter levado os europeus a aventurar-se em alto mar, de acordo com a literatura histórica: i) a centralização do governo, que levou a formação do Estado Moderno (Brogan, 2001), onde países como Portugal consolidaram o seu Estado concentrando capital e recursos naturais e humanos para quaisquer problemas expansionistas; ii) a busca por rotas alternativas para o mercados asiáticos, tais como o chinês e o indiano (Brogan, 2001), já que as rotas do Mediterrâneo estavam muito disputadas, sem falar em seus altos custos de acesso; iii) a fé cristã também foi um fator significativo na expansões marítimas europeias (Silva, 1989), visto que, para os europeus a disseminação do catolicismo era um fator fundamental para as missões colonizadoras em regiões habitadas por populações com costumes culturais e linguísticos diferentes dos europeus (Schwarcz; Starling, 2015)

Fiedel (1992) descreve que os Vikings chegaram nas Américas por volta de 1000 (D.C.), sendo eles os primeiros povos a descreverem os nativos americanos chamando-os de “Skraelings” e, só em 1492 Cristóvão Colombo chega ao Novo Mundo. Ao chegar no Caribe, Colombo se deparou com os ameríndios e chegou a achar que aqueles povos eram orientais, porém estava convicto de que tinha chegado na Índia e, denominou os nativos americanos de índios (Santos, 2006).

O processo de colonização da América do Norte foi desenvolvido através da rivalidade existente entre as potências europeias (Divine *et al.*, 1992), com isso tivemos expedições colonizadoras por parte da Espanha, França, Inglaterra, em uma menor quantidade por parte da Rússia, Holanda e Portugal (Sutton, 2017).

A interação dos europeus com os povos nativos ocorreu de forma bem heterogênea, isso oscila de acordo com a potência europeia na qual entrava entrando em contato com as etnias locais (Davidson, 2016). Vale ressaltar que, essas

expedições colonizadoras possuíam finalidades diferentes, por exemplo: os franceses e russos queriam retirar recursos naturais e usar os indígenas como mão de obra, sem se importar muito com questões territoriais; já os ingleses priorizavam o domínio das terras, a mão de obras indígena é meio que algo secundária (Sutton, 2017), os britânicos, também viam na América do Norte uma forma de reduzir os altos índices de desemprego, a oportunidade de conseguir uma propriedades e, a possibilidade de enviar o criminosos para as terras americanas, mantendo-os longe da Europa (Furtado, 2003).

2.2 Colonização da América do Sul

Segundo Bueno e Dias (2015), o processo de povoamento da América do Sul não aconteceu de forma homogênea. Houve a ocupação de diversas regiões em momentos distintos, sendo marcada por uma grande variedade de estratégias nesse processo de povoamento e colonização. Em pouco tempo o leste da América do Sul estava ocupado com uma população estável de caçadores coletores com um sistema de subsistências generalistas, para suprir suas necessidades, eles foram percorrendo e ocupando espaços no continente.

O processo de colonização da América do Sul começou com a chegada dos espanhóis e portugueses, entretanto, tribos indígenas já viviam nessas terras. Com o avanço das expansões marítimas em direção a América do Sul e as disputas por estas terras, em 7 de junho de 1494, foi assinado o Tratado de Tordesilhas. Na qual Castela era dono das terras descobertas após o meridiano situado a 370 léguas a ocidente de Cabo Verde, na segunda viagem de Colombo esse limite encurtado para 200 léguas, com essa divisão territorial. A vinda de grupos de europeus e o tráfico negreiro, caracterizou a formação da estrutura étnica da América do Sul, estabelecida, em grande parte, pela miscigenação entre povos indígenas, africanos e europeus (Prado Júnior, 1987; Moreira, 1994).

Com suas terras divididas em capitânicas hereditárias, Portugal disputou a exploração do litoral brasileiro com a Holanda, a França e com alguns aventureiros espanhóis, com o passar do tempo os portugueses começaram a ocupar o território pertencente aos espanhóis, esse processo não foi nada tranquilo para os povos nativos, houve rebeliões, invasões, revoltas e massacres dos povos nativos e da

população negra oriunda do continente africano. Os povos nativos ainda sofreram com a catequização por parte dos jesuítas, que estavam empenhados em converter os nativos e os escravos ao catolicismo (Prado Júnior, 1987)

2.3 Movimentos migratórios no Equador

A República do Equador está localizada em um área geográfica privilegiada, estando situada no noroeste da América do Sul, fazendo fronteira ao norte com a Colômbia, ao sul e leste com o Peru e ao oeste com o Oceano Pacífico (Toscanini *et al.*, 2018), estando dividido em quatro regiões: costa do Pacífico, Andes, Amazônia e Galápagos (Flores-Espinoza *et al.*, 2021), e apresentando uma boa variabilidade topográfica, climática, com diversos ecossistemas que vão desde planícies costeiras aos andinos a 4.200 m acima do nível do mar (Sánchez-Cortez, 2019).

Os nativos equatorianos foram dominados pelo Império Inca durante o século XV, e quase um século depois, durante as excursões espanholas pela costa sul-americana do Pacífico, aconteceram os primeiros contatos com os colonizadores europeus. O processo de conquista e colonização no Equador iniciou na costa, se desenvolveu na região dos Andes (Flores-Espinoza *et al.*, 2021), na Amazônia não houve uma exploração direta e acentuada pelos espanhóis como na região andina (Mora, 2008).

Antes da chegada dos espanhóis, a população que ocupava o atual território do Equador, era estimada entre 300 e 350 mil, boa parte desses indivíduos acabaram morrendo em decorrência de abusos físicos e das doenças (varíola, sarampo e gripe) trazidas pelos colonizadores europeus e escravos africanos. Até por volta de meados do século XV, a população equatoriana continuava a diminuir mesmo com a intensa imigração de europeus africanos (Tinajero; Barba, 1998).

Mora (2008) na terceira edição do seu livro intitulado “*Resumen de Historia del Ecuador*”, detalha um pouco de alguns acontecimentos durante a colonização europeia no equador, como por exemplo: i) em 1492, temos a chegada da expedição de Cristóvão Colombo, marcando o início de todo esse processo violento contra os povos aborígenes; ii) em 1505, atraca no Caribe o primeiro navio com povos negros vindos do continente africano; iii) com a conquista do istmo do Panamá, em 1524 foi conduzida uma companhia de conquista e colonização em busca de novos territórios;

iv) em 1526, o conquistador Pizarro em expedição pela costa sul-americana chega às praias do que hoje é o Equador; v) só em 1531 é feita uma expedição para o interior do continente; vi) apenas em 1851, foi decretada a alforria dos escravos negros, pelo general José María Urvina.

A população indígena do Equador apresenta uma grande diversidade étnica, foi colonizada pelos espanhóis, por isso, tem a sua ancestralidade ligada aos grupos pré-hispânicos indígenas, espanhóis e negros africanos vindos da parte sub-saariana. Toda essa miscigenação deu origem aos 5 grupos étnicos atualmente presente no Equador: os mestiços (miscigenação europeia e ameríndia), os Montubio (descendentes dos grupos indígenas que habitavam as regiões costeiras do Equador), os afro-equatorianos (descendentes dos escravos africanos), os nativos da América do Sul ou indígenas (descendentes dos povos nativos) e os equatorianos brancos (descendência europeia, principalmente espanhola). Com todos os processos migratórios e de miscigenação, o Equador é um dos países da América do Sul, na qual teve a maior instabilidade política no pós-libertação colonial, a independência da Coroa espanhola não proporcionou uma independência econômica, política e social esperada pelo povo equatoriano, o sistema político continua o mesmo que exclui as populações indígenas e negras em benefício de uma elite branca, sendo bem evidenciado ao longo do seu processo de miscigenação onde as definições étnicas deixaram de ser baseadas na ancestralidade para esta relacionado com a cultura, a língua, a educação e o status social de cada grupo (Brooks, 2021; Bocca; Mello; Berrón, 2016; Nagar *et al.*, 2021).

Goodwin (2017) juntamente com Coral e colaboradores (2021), contextualizam que, por apresentar uma população bem diversa, historicamente, o Equador protagonizou diversas longas e contínuas lutas por território e subsistência, que aliado às reformas agrárias mal formuladas, na qual não condiz com realidade local dos diversos grupos étnicos ali presentes, resultou em desigualdades sociais e degradação ambiental, que influenciaram a formação e identificação étnica e cultural da população equatoriana.

O censo atual (2022-2023) do Equador mostra que os mestiços, descendentes de europeus e ameríndios, compõem 77,5% da população equatoriana; os povos indígenas compreendem 7,7% da população e estão dispostos em quatorze grupos

indígenas distintos; os afro-equatorianos, por sua vez, representam 4,8% da população equatoriana; já os Montubios constituem 7,7% da população equatoriana, eles são descendentes de povos indígenas nativos que viviam nas regiões costeiras do Equador, e que no período colonial acabaram se juntando com os colonizadores espanhóis, os africanos escravizados ou libertos; os brancos ou outros representam 2,3% da população equatoriana (Censos, 2023).

Quando observamos apenas a população ameríndia vamos encontrar 14 grupos indígenas distintos: Kichwa, Waorani, Secoya, Siona, A'I Cofan, Shuar, Achuar, Shiwiar, Zapara, Andoans, Chachi, Awà, Tsa'Chila e Epera (Santangelo *et al.*, 2017).

2.4 Diversidade genética do Equador

Nagar e colaboradores (2021) desenvolveram uma pesquisa sobre as origens ancestrais da população equatoriana, e com os resultados deste estudo, estes pesquisadores construíram um gráfico de Análise de Componente principal (PCA) bidimensional com três polos de diversidade, exemplificando as contribuições genéticas continentais (África, Américas, Ásia e Europa) de alguns indivíduos do Equador: i) os afro-equatorianos estão bem distribuídos no eixo africano-nativo americano, com uma taxa maior de contribuição africana (49,5%) do que nativo americano (35,9%), seguido pela ascendência europeia (13,8%) e asiática (0,8%); ii) os mestiços se estendem pelo eixo europeu-nativo americano, porém, apresentam uma maior contribuição nativa americana (66,1%) e europeia (30%), com uma baixa ascendência africana (2,4%) e asiática (1,5%); iii) os Montubios, como os mestiços, também se situam no eixo europeu-nativo americano, entretanto, os Montubios tem uma contribuição europeia (38,1%) e africana (9,9) maior que a dos mestiços, e ascendência nativa americana (51,4%) e asiática (0,7%) menor que a dos mestiços; iv) por se tratar de um grupo indígena, os Tsáchila contém uma grande contribuição nativo americano (87,1%), acompanhado das menores taxas de ascendência europeia (10,7%), africana (1,9%) e asiática (0,3%).

Análises de ancestralidade feitas no cromossomo Y dos mestiços estimaram as contribuições continentais desses indivíduos em: européias 70%, ameríndias 28% e africana 2%, esses haplótipos europeus presentes no cromossomo Y apresentam

semelhança com os de indivíduos da Espanha; já as análises dos STRs autossômicos dos mestiços identificaram as seguintes contribuições: europeia 19%, ameríndias 73% e 8% africana. As contribuições para o cromossomo Y dos afro-equatorianos foram de: 44% africanas, 31% europeias e 15% ameríndias; já as contribuições presentes nos STRs autossômicos foi de 56% africana, 16% europeia e 28% ameríndia (González-Andrade *et al.*, 2007).

Com todo o complexo processo de miscigenação, a distribuição espacial da ancestralidade do Equador é bem heterogênea, as análises dos haplótipos Y-STR da população equatoriana, com representantes presentes na floresta amazônica, Andes e no litoral, usando como base os perfis PPY23 e dos perfis Yfiler, observamos uma probabilidade de descrição de ancestralidade bem alta (>90%), sendo formado por 61% europeus, 34% ameríndios e 5% africanos da região subsaariana. A descendência europeia está mais contida no litoral, a africana está mais situada no noroeste do país, já a ascendência ameríndia, nas regiões dos Andes e da Amazônia (Toscanini *et al.*, 2018).

Zambrano *et al.* (2019), publicou um estudo da caracterização genética da população equatoriana presentes na região da Amazônia, Planalto e Litoral. Os resultados desse estudo mostram que quanto mais próximo do litoral, maior será a porcentagem de contribuição europeia e africana naqueles indivíduos, na região da Amazônia a contribuição ameríndia foi de 66,7%, a africana foi de 7,6% e a europeia ficou em 25,7%; já a ancestralidade os indivíduos presentes na região do Planalto, é formada por ameríndia 64,7%, 8,5% africana e 26,8% europeia; na região do litoral é onde vamos observar as maiores contribuições africanas e europeias, com 16,3% e 32%, respectivamente, e a ameríndia com 51,7%.

Um estudo de ancestralidade desenvolvido pelos pesquisadores Paz-Y-Miño *et al.* (2019), mostra que o grupo indígena Shuar é constituído por 98,7% de origem nativas americanas, 0,5% de origem europeia e 0,8% de origem africana, apresentando assim, um baixo valor de diversidade genética (0,699346) que é bem inferior ao encontrado em outros grupos indígena.

2.5 Mucopolissacaridoses

As mucopolissacaridoses (MPS) constituem um conjunto de doenças raras de armazenamento lisossômico (LSD), essas anomalias genéticas resultam na deficiência ou na insuficiência de enzimas que desempenham um papel na degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs). Os GAGs são polissacarídeos extensos e não ramificados que empenham funções em processos como a aderência celular e a comunicação celular. A acumulação de GAGs não decompostos é reconhecida como a causa fundamental e imediata das MPS, e o acúmulo de GAGs pode desencadear consequências secundárias e terciárias nas células, como autofagia, apoptose e disfunção mitocondrial (Gaffke *et al.*, 2021; Quittot *et al.*, 2017).

As MPS conforme ilustrado na Tabela 1, são classificadas em 7 tipos e 11 subtipos conforme a enzima deficiente. As mucopolissacaridoses apresentam um padrão de herança autossômico recessivo, com exceção da MPS II, que apresenta um padrão recessivo ligado ao cromossomo X (Zhou *et al.* 2020).

Tabela 1 - Classificação da Mucopolissacaridose (MPS)

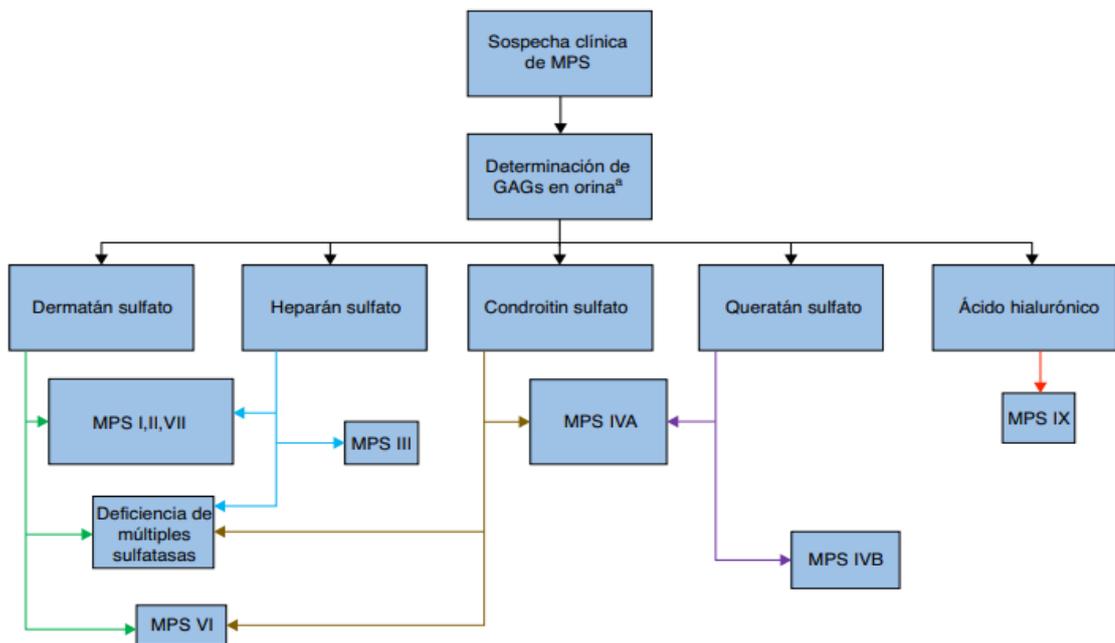
Items	Subtypes	Deficient enzyme	Mutation of Gene	Locus	GAGs	Clinical features
MPS I	Hurler Syndrome	α -L-iduronidase	<i>IDUA</i>	4p16,3	HS, DS	Severe. Skeletal deformation, coarse facial features, hepatosplenomegaly, cardiac diseases, respiratory diseases, cognitive retardation, ocular disorders
	Hurler/Scheie Syndrome	α -L-iduronidase	<i>IDUA</i>	4p16,3	HS, DS	Intermediate.
	Scheie Syndrome	α -L-iduronidase	<i>IDUA</i>	4p16,3	HS, DS	Mild.
MPS II		iduronate-2-sulfatase	<i>IDS</i>	Xq28	HS, DS	Skeletal deformation, coarse facial features, hepatosplenomegaly, cardiac diseases, respiratory diseases, cognitive retardation, ocular disorders
MPS III	A	heparan-N-sulfatase	<i>SGSH</i>	17q25,3	HS	Cognitive retardation, behavioral problems
	B	α -N-acetylglucosaminidase	<i>NAGLU</i>	17q21.2	HS	
	C	α -glucosaminidase acetyltransferase	<i>HGSNAT</i>	8p11.21-p11.1	HS	
	D	N-acetylglucosamin-6-sulfatase	<i>GNS</i>	12q14,3	HS	
MPS IV	A	N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase	<i>GALNS</i>	16q24,3	KS, C6S	Skeletal deformation, corneal clouding,
	B	β -galactosidase	<i>GLB1</i>	3p22,3	KS	
MPS VI		N-acetylgalactosamine-4-sulfatase	<i>ARSB</i>	5q13-14	DS, C4S	Skeletal deformation, coarse facial features, may have normal intelligence
MPS VII		β -glucuronidase	<i>GUSB</i>	7q11,21	DS, HS, C4S, C6S	Hydrops fetalis
MPS IX		Hyaluronidase I	<i>HYAL1</i>	3p21,3	HA	Periarticular masses, mild short stature

GAGs: glycosaminoglycans, HS: heparan sulfate, DS: dermatan sulfate, KS: keratan sulfate, C4S: chondroitin-4-sulfate, C6S: chondroitin-6-sulfate, HA: hyaluronic acid

Fonte: Zhou *et al.* 2020.

O diagnóstico precoce da MPS, exemplificado na Figura 3, ainda na etapa assintomática tende a ser eficaz na conservação da função dos órgãos e na promoção da melhoria do avanço da doença. No entanto, a identificação tardia é uma ocorrência mais frequente devido ao início gradual da condição e às restrições dos testes laboratoriais altamente sensíveis. O tratamento atual para a MPS vem para atenuar o avanço da doença e aprimorar a qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com MPS (Zhou *et al.* 2020).

Figura 3 - Fluxograma do diagnóstico das MPS.



Fonte: Suarez-Guerrero *et al.*, 2016

A idade em que as características clínicas começam a ser notada varia conforme o fenótipo e a intensidade do subtipo de MPS. Diversas manifestações sistêmicas (Tabela 2) abrangem limitação de crescimento, problemas cognitivos, irregularidades esqueléticas, alterações nas valvas cardíaca, enfermidade arterial coronariana, complicações gastrointestinais, aumento do fígado, hérnias paraumbilicais, problemas dentários, surdez sensorineural, entupimento das vias aéreas superiores e irregularidades oculares, que englobam turvação da córnea, elevação da pressão intraocular (glaucoma e hipertensão ocular), retinopatia e comprometimento do nervo óptico (Tomatsu; Pitz; Hampel, 2019)

Tabela 2 - Manifestações sistêmicas dos subtipos de MPS

Organ System	Features	Types of MPS
Craniofacial	Hydrocephalus	MPS I, VI, VII
	Facial changes	MPS I, VI
Skeletal	Dysostosis multiplex	MPS I, VII
	Odontoid dysplasia	MPS I
	Spondylolisthesis	MPS I
	Thoracolumbar gibbus	MPS I
	Joint contractures	MPS I, II, III, VI
	Carpal tunnel syndrome	MPS I, II
	Cervical myelopathy	MPS II, III, VI
	Genu valgum	MPS IV
	Claw hand	MPS VI
	Periarticular soft tissue masses	MPS IX
	Respiratory system	Recurrent URTI
Upper airway obstruction		MPS I, II, VI, VII
Obstructive sleep apnea		MPS I, II, VI, VII
Restrictive respiratory disease		MPS IV
Cardiovascular system	Cardiomyopathy	MPS I, VI, VII
	Valvular heart disease	MPS I, II, IV, VI, VII
	Coronary artery disease	MPS I, II
Gastrointestinal system	Hernia	MPS I, II, III, IV, VII
	Hepatosplenomegaly	MPS I, II, VI, VII
	Diarrhea	MPS II
Central nervous system	Intellectual impairment	MPS I, II, III, VII
	Behavioral changes	MPS II, III
	Seizures	MPS II, III
	Sleep disturbance	MPS III
	Growth retardation	MPS IV
Auditory	Short stature	MPS VI, IX
	Middle ear disease	MPS I, II, III, IV, VI, VII
	Sensorineural deafness	MPS I, II, III, IV, VI, VII
Dental	Caries	MPS I, II, III, VI, VII
	Abscess	MPS I, II, III, VI, VII

Fonte: Nagpal *et al.*, 2022.

O cuidado com os indivíduos com MPS requer uma colaboração entre os familiares do paciente e uma equipe multidisciplinar composta por pediatras, endocrinologistas, cardiologistas e oftalmologistas (Nagpal *et al.*, 2022). Existe algumas formas de tratamento disponíveis para as MPS, como por exemplo a terapia de reposição enzimática (TRE) impacta a maioria dos órgãos internos, diminuindo a quantidade de GAG armazenada nos lisossomos para níveis regulares. No entanto, seu efeito nas estruturas oculares e no sistema nervoso central é minimizado devido

à presença das barreiras hematoencefálica e hematocórnea (Gaffke *et al.*, 2021). Já a terapia genética focalizada/direcionada é empregada de forma específica para reverter ou, no mínimo, interromper o avanço de certas características clínicas, como por exemplo, a opacidade da córnea (Miyadera *et al.*, 2020).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é preferencialmente recomendado antes dos dois anos de idade, visto que, o início do tratamento em uma fase inicial, idealmente na etapa assintomática, diminui consideravelmente os níveis urinários de GAG e atenua o desenvolvimento de organomegalia (Aldenhoven *et al.*, 2015; CLARKE *et al.* 2009). A terapia de privação de substrato é uma alternativa terapêutica em análise para diversos subtipos de MPS, tendo como objetivo diminuir a produção das cadeias GAG, que representam os substratos naturais da enzima deficiente, a redução nos níveis de substrato contribui para equilibrar os níveis reduzidos da enzima envolvida, compensando, desse modo, a diminuição na renovação de GAG (Roberts *et al.*, 2006).

2.5.1 Síndrome de Sanfilippo

A MPS III também conhecida como síndrome de Sanfilippo, trata-se um acúmulo lisossomal de sulfato de heparano, causada por um problema nos genes que codificam as enzimas lisossômicas ligadas a quebra de sulfato de heparano (Andrade *et al.*, 2015). Apresenta uma prevalência em torno de 1:200 mil nascimentos (Héron *et al.*, 2010), tendo quatro subtipos distintos com base na sua deficiência enzimática (Tabela 3): tipo A (OMIM #252900), tipo B (OMIM #252920), tipo C (OMIM #252930) e tipo D (OMIM #252940) (Valstar *et al.*, 2008), sendo mais recorrente em populações do sul da Europa (Wagner; Northrup, 2019).

Tabela 3 - Subtipos de MPS III

Subtype	Gene	Enzyme ¹
MPS IIIA	<i>SGSH</i>	N-sulphoglucosamine sulphohydrolase
MPS IIIB	<i>NAGLU</i>	Alpha-N-acetylglucosaminidase,
MPS IIIC	<i>HGSNAT</i>	Heparan-alpha-glucosaminide N-acetyltransferase
MPS IIID	<i>GNS</i>	N-acetylglucosamine-6-sulfatase

Fonte: Wagner; Northrup, 2019

A MPS III é caracterizada por uma degeneração gradual do sistema nervoso central, conduzindo a uma deficiência intelectual (DI) severa, um recuo no desenvolvimento e outras expressões neurológicas, abrangendo distúrbios do sono, o transtorno do espectro autista (TEA) e questões comportamentais. A doença tipicamente se inicia antes dos dez anos de idade, com evolução do quadro clínico rápida ou progressiva de forma lenta, vale ressaltar que nem todos os indivíduos afetados exibem dismorfismos faciais perceptíveis (Figura 4). Em alguns indivíduos, mesmo com uma forma extremamente atenuada da doença, apresentam demência de início precoce, com ou sem histórico de DI (Valstar *et al.*, 2010a; Berger-Plantinga *et al.*, 2004; Verhoeven *et al.*, 2010).

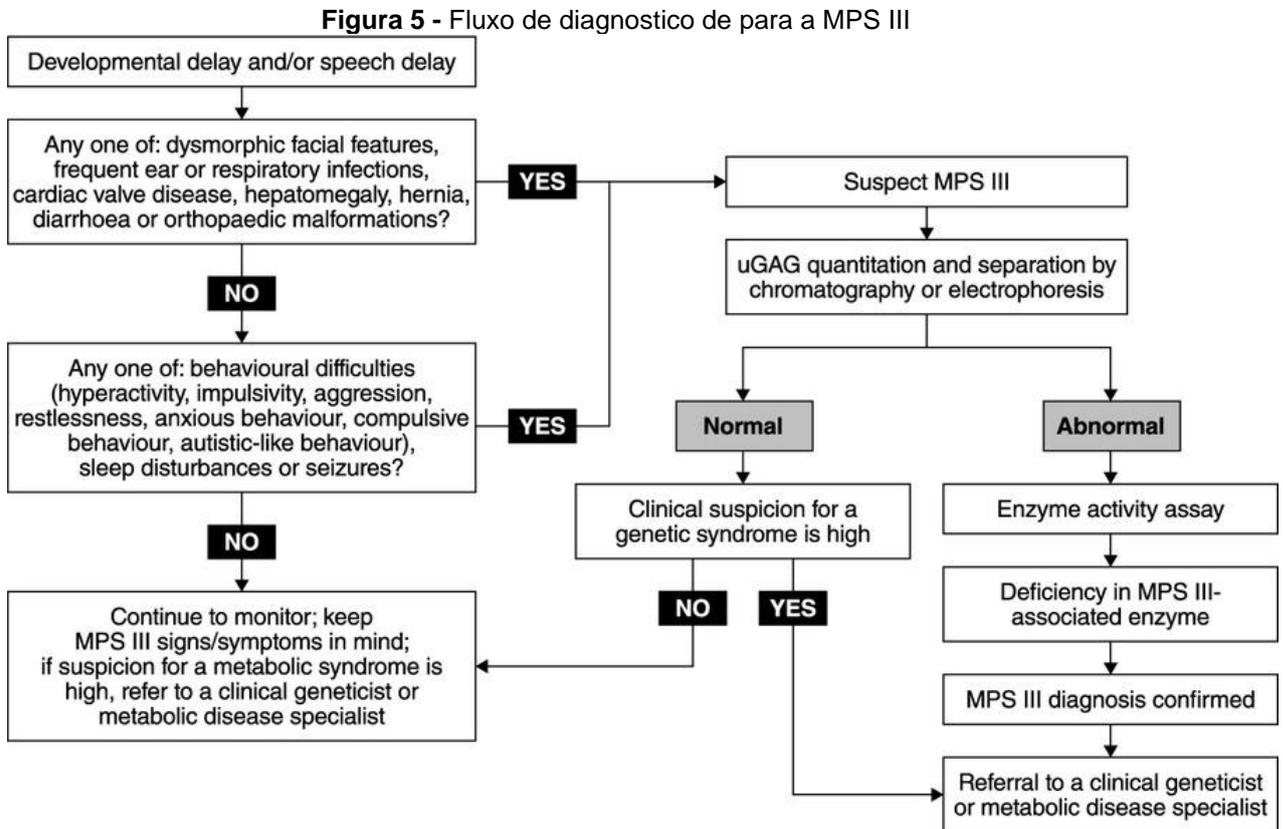
Figura 4 - Características faciais de pacientes com MPS III



Fonte: Wijburg *et al.*, 2013.

Os sintomas sistêmicos da MPS III podem englobar dificuldades músculo esqueléticas, rigidez articular, contraturas, escoliose e displasia de quadril, perda auditiva, infecções do trato respiratório, sinusal e doenças cardíacas. Em geral, a morte ocorre geralmente durante a segunda ou terceira década de vida, frequentemente devido à regressão neurológica ou infecções do trato respiratório (Valstar *et al.*, 2010b; Lavery; Hendriksz; Jones, 2017). A presença de indícios

neurocognitivos, seja isoladamente ou em conjunto com uma característica somática, devem instigar a suspeita clínica da doença e iniciar o procedimento diagnóstico (Figura 5) (Wijburg et al., 2013)



Fonte: Wijburg et al., 2013.

O diagnóstico de MPS III é confirmado em um indivíduo por meio de descobertas clínicas e resultados laboratoriais indicativos, nos quais são identificadas variantes patogênicas bialélicas em um dos quatro genes relevantes (GNS, HGSNAT, NAGLU e SGSH) ou a ausência da enzima lisossomal correspondente. As estratégias de testes genéticos moleculares podem compreender uma combinação de análises direcionadas aos genes (painel multigênico) e avaliações genômicas abrangentes (sequenciamento de exoma, matriz de exoma, sequenciamento de genoma), conforme o fenótipo manifestado (Wagner; Northrup, 2019).

Vale ressaltar que ainda não foram definidos critérios diagnósticos oficiais para a MPS III, no entanto, as avaliações dos GAGs na urina (especificamente o sulfato de heparano) podem ser realizadas de forma quantitativa (mensuração da quantidade total de GAGs na urina) ou qualitativa (análise dos GAGs específicos presentes na urina) (Wagner; Northrup, 2019).

2.5.1.1 MPS III B

A síndrome de Sanfilippo tipo B (MPS III-B), é uma patologia autossômica recessiva resultada da inatividade da enzima α -N-acetilglucosaminidase (Lavery; Hendriksz; Jones, 2017), cuja codificação é atribuída ao gene NAGLU situado no locus 17q21.2 (Ozkinay *et al.*, 2021; Wagner; Northrup, 2019).

O gene NAGLU é composto por seis éxons que codificam uma cadeia polipeptídica de 743 aminoácidos, este resulta em uma proteína madura de 720 aminoácidos, com peso molecular aproximado de 80 kDa, após clivagem em sítios específicos na sequência-sinal de seis sítios de glicosilação conectados à asparagina (Fedele, 2015). Segundo o The Human Gene Mutation Database (HGMD) até dezembro de 2023, o gene NAGLU apresenta 230 mutações, sendo 168 mutações do tipo missense/nonsense (73,04%), 33 mutações de deleção (14,35%), 20 mutações de inserção (8,7%), 8 mutações splincing (3,48%) e 1 mutação Indel (0,43%) (HGMD, 2023).

A acumulação de sulfato de heparano (HS), causada pela insuficiência da enzima α -N-acetilglucosaminidase, desencadeia manifestações clínicas como hiperatividade, traços autísticos, declínio cognitivo progressivo, demência, degeneração neurológica, disostose múltipla e complicações físicas leves (Kubaski *et al.*, 2019; Aureliano, 2018).

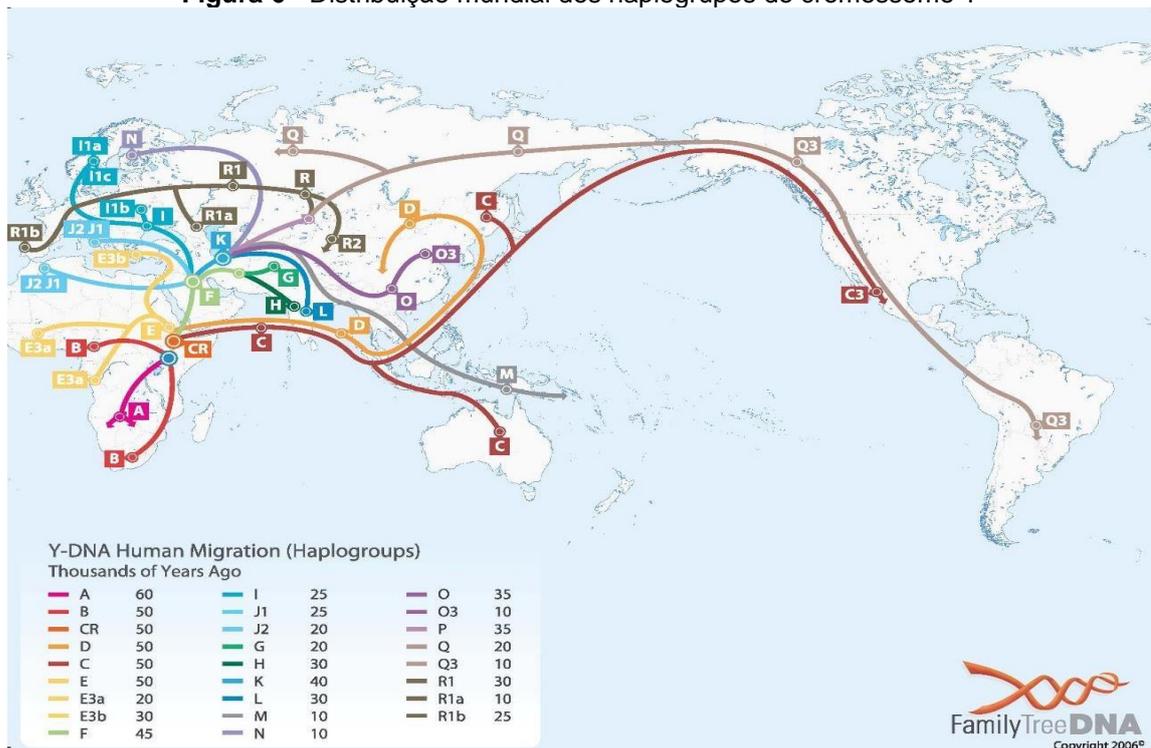
A MPS III B (OMIM #252920) é uma doença que vai se desenvolver em três fases. i) a criança tem um leve atraso no seu desenvolvimento, na qual será seguido por doenças de ouvido, nariz e garganta ou gastrintestinais; ii) teremos o aparecimento de dificuldades comportamentais, hiperatividade e distúrbios do sono; iii) o indivíduo terá perda de suas funções motoras e de seus processos intelectuais (Lavery; Hendriksz; Jones, 2017).

A Rede MPS Brasil vem desde 2004 fornecendo informações, diagnóstico e fazendo o acompanhamento de pacientes portadores de MPS, até o momento já foram identificados 1.460 indivíduos portadores de MPS, onde 130 apresentam a MPS tipo IIIB, com 62 indivíduos do sexo feminino e 68 do sexo masculino, sendo 101 pacientes no Brasil, 24 no Equador, 10 no Uruguai, 2 na Arábia Saudita e 1 na Argentina e 1 na Nicarágua (Kubaski *et al.*, 2019).

2.6 Marcadores de linhagem

Os marcadores uniparentais ou de linhagens são herdados de apenas um dos pais: i) DNA mitocondrial para linhagens maternas, matrilinearmente, sendo transmitido por meio do óvulo materno para os seus filhos e filhas; ii) cromossomo Y para linhagens paternas, patrilinearmente, na qual é transmitido pelo espermatozóide paterno exclusivamente para filhos homens; por esses marcadores serem haplóides, eles não passam pelo processo de recombinação, sendo repassados de forma intacta para as futuras gerações, e dessa forma auxiliam na reconstrução dos loci que são utilizados para analisar o genoma dos indivíduos, a fim de esclarecer toda a história evolutiva por trás da formação ancestral de um indivíduo ou população específica, sendo assim possível fazermos a identificação dos haplótipos e haplogrupos (Figura 6), e também ligá-los a uma linhagem específica (Hermida, 2013; Barcelos, 2006; Pena *et. al*, 2000).

Figura 6 - Distribuição mundial dos haplogrupos do cromossomo Y



Fonte: Kerchner's, 2006.

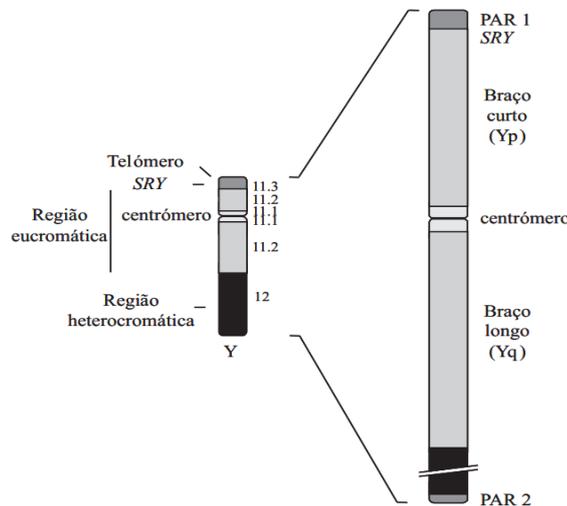
2.7 Cromossomo Y

Em sua composição o cromossomo Y contém poucos genes funcionais, e muitas sequências repetidas (Smith *et al.*, 1987). 95% do cromossomo Y é formado região não recombinante (NRY), com uma alta taxa de mutação e uma baixa diversidade. Forma 2% do genoma humano (Quintana-Murci; Krausz; McElreavey,

2001), apresenta 60 Mb (Li *et al.*, 2006), é uma herança estritamente paterna, onde é transferido diretamente do pai para o filho, não havendo recombinação meiótica ao longo da sua extensão (Jobling, 2001).

Com isso, o cromossomo Y apresenta características genéticas bem expressivas no tocante aos estudos de reconstrução histórica, sendo herdado em estado homozigótico e somente entre os homens, onde os locos estão ligados entre si, não sofrendo recombinação, o processo de pareamento e recombinação com o cromossomo X durante a meiose acontece apenas nas pequenas regiões pseudo-autossômicas presentes nas pontas dos braços curtos Yp-PAR 1 e longo Yq-PAR 2 (Figura 7) (Ellis *et al.* 1989; Freije *et al.* 1992).

Figura 7 - Estrutura do cromossomo Y



Fonte: Adaptado de Ferrás *et al.*, 2004

2.8 Marcadores do cromossomo Y

Para determinar os haplogrupos do cromossomo Y, se faz necessário elucidar o que seria um haplótipo, que constitui o conjunto de polimorfismos de um sujeito. Esses polimorfismos são estabelecidos mediante a comparação da sequência do cromossomo Y do indivíduo com uma sequência de referência. Um haplogrupo diz respeito a uma coletividade de haplótipos que compartilham polimorfismos semelhantes, os quais indicam a afiliação étnica e a proveniência geográfica da referida linhagem paterna (Cardena, 2013; Torroni *et al.*, 1993).

Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP - Single Nucleotide Polymorphism) exibem taxas reduzidas de mutação (10^{-8} por nucleotídeo/por geração), indicando que a probabilidade de um certo SNP sofrer mutação de forma

autônoma em dois genomas é mínima. Dessa forma, os SNPs têm a capacidade de caracterizar linhagens ao correlacionar indivíduos por descendência. Tais linhagens são delimitadas por uma combinação específica de Y-SNPs, o que denominamos de haplogrupo (Rêgo, 2019).

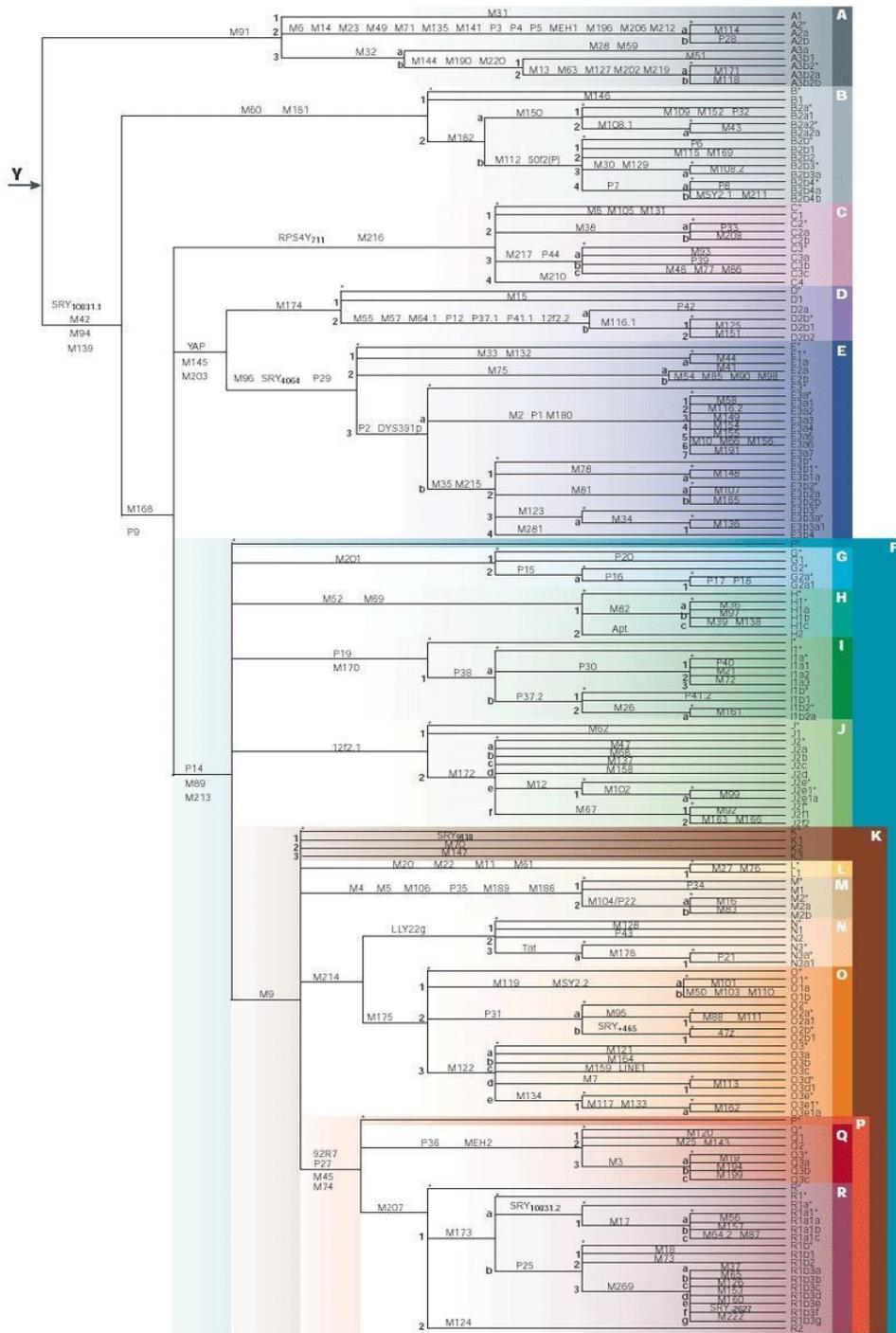
Em virtude das taxas reduzidas de mutação persistente, os marcadores Y-SNP costumam retratar eventos moleculares únicos na história evolutiva humana, possibilitando a identificação de linhagens masculinas com uma origem geográfica, sendo frequentemente empregados em estudos evolutivos e populacionais, como também em análises genealógicas e de ancestralidade (Rêgo, 2019).

O Consórcio do Cromossomo Y (YCC) propôs uma nova nomenclatura das linhagens de haplogrupos e de haplótipos presentes no cromossomo Y, a análise foi feita com 245 marcadores polimórficos binários, este sistema permite a inserção de mutações e haplogrupos que ainda não foram descobertos. A descoberta de diversos SNPs do cromossomo Y humano, nos permite analisar e caracterizar vários haplogrupos em diferentes grupos populacionais (YCC, 2002).

O YCC (2002) estabeleceu um conjunto de diretrizes para classificar as diversas linhagens presentes na árvore dos haplogrupos binários. Foi adotado o uso de letras maiúsculas (de A a R) para identificar os 18 clados principais. As linhagens que não foram categorizadas com base em um traço ancestral representavam os nós internos da árvore (Figura 8) e, devido à sua potencial natureza parafilética, receberam a designação de "paragrupos," indicados pelo símbolo asterisco (*) (Karafet *et al*, 2008).

Foram propostos dois sistemas de nomenclatura suplementares. O primeiro sistema empregou componentes selecionados da teoria de conjuntos para definir subgrupos hierárquicos dentro de cada haplogrupo principal, utilizando um sistema alfanumérico, como por exemplo, E1, E1a, E1a1, entre outros. Uma alternativa mais concisa, baseada nas mutações finais que os caracterizavam, denominou esses grupos de haplogrupos de acordo com as mutações terminais, como E-M81 (Karafet *et al*, 2008).

Figura 8 - Árvore filogenética dos haplogrupos binários do cromossomo Y



Fonte: Jobling; Tyler-Smith, 2003

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de pesquisa

Revisão bibliográfica sistemática conduzida para identificar os marcadores genéticos de ancestralidade do cromossomo Y específicos do Equador que possam futuramente serem utilizados nas análises com os pacientes diagnosticados com MPS IIIB.

3.2 Descritores e amostragem

A revisão bibliográfica foi realizada de 26 de fevereiro a 20 de março de 2022. A busca foi conduzida por meio de uma combinação de palavras-chave: “*Peopling*”, “*Formation*”, “*Ancestry*”, “*Genetic markers*”, “*Ecuador*”, “*Ecuadorian population*”, “*mucopolysaccharidosis*” e “*MPS IIIB*”, nas bases de dados: *ScienceDirect* e PUBMED do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), na seguinte combinação (Tabela 4).

Tabela 4 - Termos selecionados para a revisão sistemática

Scienc Direct	"Peopling" and "Ecuador"
	"Formation" and "Ecuador"
	"Ancestry" and "Ecuador"
	"Genetic markers" and "Ecuadorian population" / "Genetic markers" and "Ecuador"
	"Ecuador" and "mucopolysaccharidosis"
	"MPS IIIB"
NCBI - Pubmed	"Peopling" and "Ecuador"
	"Formation" and "Ecuador"
	"Ancestry" and "Ecuador"
	"Genetic markers" and "Ecuadorian population" / "Genetic markers" and "Ecuador"
	"Ecuador" and "mucopolysaccharidosis"
	"MPS IIIB"

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão dos artigos

Foram selecionados apenas os artigos publicados no período dos últimos 5 anos (2018-2022), sem restrição linguística, sendo incluídos estudo de caso, capítulo de livro, estudos randomizados, como também outras revisões bibliográficas, que tratam dos processos de formação, povoamento e ancestralidade da população equatoriana, como também aqueles estudos que tratem dos marcadores do cromossomo Y correlacionados as análises de ancestralidade dos pacientes com mucopolissacaridose tipo III-B do Equador.

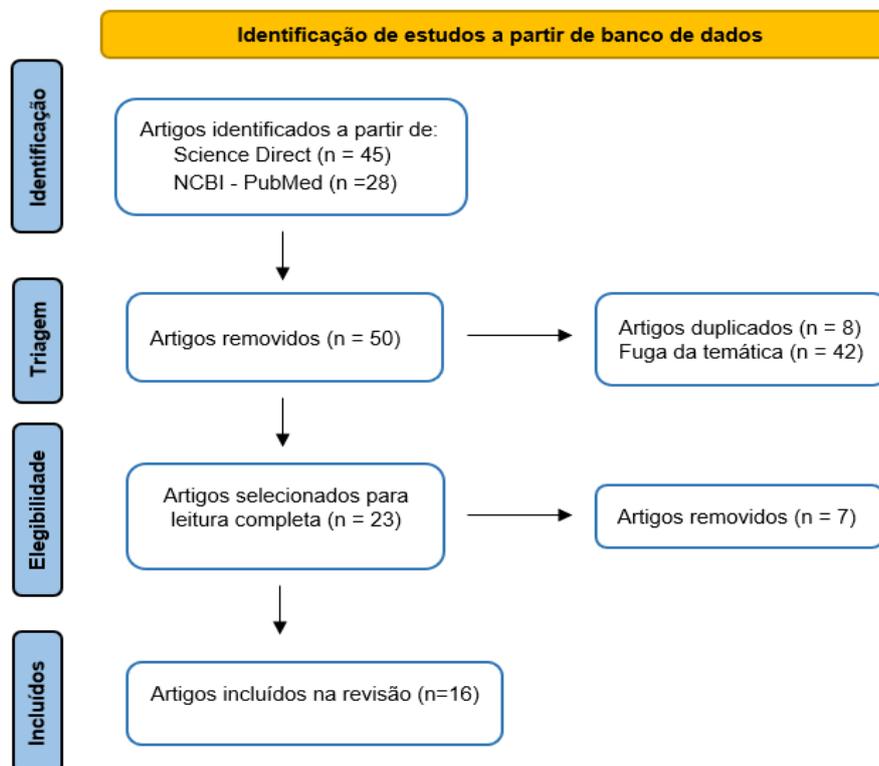
Após a etapa de triagem inicial com a leitura de título e resumo dos artigos, foram excluídos os artigos que apresentavam dados de outras MPS, tratavam de outros tipos de marcadores genéticos, relato de caso e artigos não indexados. Em seguida efetuou-se a leitura na íntegra dos artigos, fazendo uma seleção optando pelos artigos que apresentaram informações pertinentes e relevantes para o âmbito experimental e científico, removendo as duplicatas associadas a uma mesma linha de pesquisa e com excesso de informações complementares.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A coleta dos artigos dessa revisão bibliográfica sistemática para o entendimento da formação étnico-social da população equatoriana, da prospecção dos marcadores genéticos específicos do cromossomo Y e dos dados da MPS IIB no Equador foi realizada de 26 de fevereiro a 20 de março de 2022. Após esse momento foi conduzido as análises dos artigos levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão elencados anteriormente.

Em primeiro momento foram selecionados 73 artigos, por atender os critérios de inclusão com a temática proposta nesse estudo (Figura 9).

Figura 9 - Artigos selecionados e analisados durante a revisão sistemática



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Na triagem inicial, houve a exclusão de 8 duplicadas e 42 artigos que apresentavam uma fuga na temática. Apenas 23 artigos de fato abordavam dados relevantes para essa revisão sistemática. Dos 23 artigos lidos na integra, 7 artigos foram eliminados por trazerem dados de outros marcadores, DNA mitocondrial (mtDNA) e os marcadores informativos de ancestralidade (AIMs). Por fim, somente 16 artigos foram de fato incluídos na construção desse presente estudo (Tabela 5). Entretanto, desses 16 artigos, só 2 (Tabela 6) apresentavam dados envolvendo a

ligação entre os marcadores do cromossomo Y e a população equatoriana, mostrando assim a escassez de estudos nessa área e a importância.

Tabela 5 - Artigos incluídos no estudo

Autores:	Título:
Barbieri <i>et al.</i> , 2019	<i>The Current Genomic Landscape of Western South America: Andes, Amazonia, and Pacific Coast.</i>
Coral <i>et al.</i> , 2021	<i>Understanding institutional change mechanisms for land use: Lessons from Ecuador's history.</i>
Flores-Espinoza <i>et al.</i> , 2021	<i>Investigating genetic diversity in admixed populations from Ecuador.</i>
Gaffke <i>et al.</i> , 2021	<i>Changes in cellular processes occurring in mucopolysaccharidoses as underestimated pathomechanisms of these diseases</i>
Gross, 2018	<i>Ancient genomes of the Americas</i>
Kubaski <i>et al.</i> , 2019	<i>MPS Brazil Network: A summary of all mucopolysaccharidosis type IIIB patients</i>
Nagar <i>et al.</i> , 2021	<i>Genetic ancestry and ethnic identity in Ecuador</i>
Ozkinay <i>et al.</i> , 2021	<i>Clinical and genetic features of 13 patients with mucopolysaccharidosis type IIIB: Description of two novel NAGLU gene mutations</i>
Paz-Y-Miño <i>et al.</i> , 2019	<i>Allele frequency data for 15 autosomal STRs and ancestral proportions using AIMs-Indels in the shuar ethnic group from Ecuador</i>
Pinotti <i>et al.</i> , 2019	<i>Y Chromosome Sequences Reveal a Short Beringian Standstill, Rapid Expansion, and early Population structure of Native American Founders</i>
Sánchez-Cortez, 2019	<i>Conservation of geoh heritage in Ecuador: Situation and perspectives</i>
Toscanini <i>et al.</i> , 2018	<i>The geographic mosaic of Ecuadorian Y-chromosome ancestry</i>
Villaescusa <i>et al.</i> , 2021	<i>A Y-chromosomal survey of Ecuador's multi-ethnic population reveals new insights into the tri-partite population structure and supports an early Holocene age of the rare Native American founder lineage C3-MPB373</i>
Wagner; Northrup, 2019	<i>Mucopolysaccharidosis Type III</i>
Zambrano <i>et al.</i> , 2019	<i>The three-hybrid genetic composition of an Ecuadorian population using AIMs-InDels compared with autosomes, mitochondrial DNA and Y chromosome data.</i>
Zhou <i>et al.</i> , 2020	<i>A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management</i>

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Os artigos examinados possibilitaram assimilar e conduzir uma síntese do processo de formação da população equatoriana, compreendendo a complexidade dos grupos étnicos que compõem a população desse país: mestiços, Montubio, afro-equatorianos, ameríndios (por 14 grupos indígenas distintos) e os equatorianos brancos. Também identificamos alguns dos principais marcadores genéticos do cromossomo Y que estão presentes na composição genética do Equador e que oferecem apoio para as análises de ancestralidade desse grupo populacional e compreensão do desenvolvimento histórico da MPS IIIB nesse país (Tabela 6).

Tabela 6 - Marcadores genéticos do Cromossomo Y identificados

Marcadores genéticos do Cromossomo Y	População	Referência
Q-CTS1780	Ameríndios (linhagem paterna fundadora)	Pinotti <i>et al.</i> , 2019
Q-M3	Ameríndios (linhagem paterna fundadora)	Pinotti <i>et al.</i> , 2019
Q1a2-M3	Kichwa Salasaka, Ts'achilas, Mestiça, Afro-equatorianos	Villaescusa <i>et al.</i> , 2021
C3-M217	Asiáticos, Ameríndios	Pinotti <i>et al.</i> , 2019
C3-MPB373	Kichwa Salasaka, Kichwa Otavalo, Kichwa Amazônico	Villaescusa <i>et al.</i> , 2021
E, E1b-M2	Afro-equatorianos	Villaescusa <i>et al.</i> , 2021
R1b, R1b-U106, R1b-S116, R1b-Z195	Kichwa Otavalo, Mestiça, Afro-equatorianos	Villaescusa <i>et al.</i> , 2021

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Observamos que os subhaplogrupos do haplogrupo Q estão presentes em diversos povos indígenas da Ásia e das Américas, por isso, boa parte do cromossomo Y nativos americanos estão contidos nesse haplogrupo, sendo assim, acabamos considerado-o como um haplogrupo de origem da população ameríndia. Um subhaplogrupos que é exclusivamente compartilhado nas Américas é o Q-CTS1780, esse ramo juntamente com o Q-M3, são bem difundidos entre nativos americanos (Pinotti *et al.*, 2019), auxiliando assim, na identificação dos nossos povos nativos.

Outro estudo que também corrobora com a linhagem do haplogrupo Q em análises do cromossomo Y de quatro populações ameríndias (Tsachilas, Kichwa Salasaka, Otavalo e Kichwa), mostrou que este haplogrupo foi o mais presente nos indivíduos analisados, tendo uma alta frequência do subhaplogrupo Q1a2-M3 (59% a

94%). Isso pode ser explicado pelo fato de algumas populações ameríndias serem socialmente isoladas e endogâmicas, mantendo assim, a prevalência dos subhaplogrupo derivados do haplogrupo Q. Essas altas frequências do haplogrupo Q são encontradas nos Kichwa Salasaka (94%) e nos Tsachilas (86%), entretanto, foi observado também a presença dos haplogrupos de linhagens europeia (R1b, I1), africana (E), e uma baixa frequência dos haplogrupos KL e T. Os Otavalos apresentam uma certa frequência dos haplogrupos R1b europeus, (R1b-U106, R1b-S116 e R1b-Z195). Nas populações afro-equatorianas de Esmeraldas e Valle del Chota destacam-se pela incidência do haplogrupo E1b-M2 (45%) de linhagem africana, sendo bem comum na África Subsaariana Ocidental, e com baixas frequências no norte do continente africano. A frequência do subhaplogrupo C3-MPB373 foi relativamente alta (28%) nos indivíduos do Kichwa Amazônico (Villaescusa *et al.*, 2021).

Além do haplogrupo Q, vamos encontrar o haplogrupo C que se trata de um ramo não africano do cromossomo Y, sendo amplamente distribuído entre os povos modernos da Austrália, Ásia, das Américas, e como os antigos europeus. Os nativos americanos ficam dentro do haplogrupo C3 (M217), e com isso, vamos constatar que os nativos americanos apresentam dois principais haplogrupos originários, o Q e o C3 (Pinotti *et al.*, 2019).

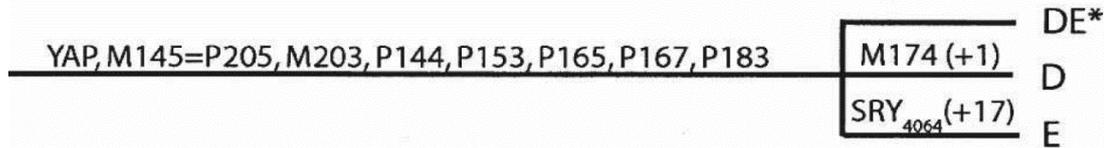
4.1 Haplogrupo DE

Por ser muito frequente entre africanos, a inserção de Alu YAP (DYS287), é um bom indicador de contribuição paterna africana em análises de ancestralidade (Macedo-Souza, 2003). O marcador YAP (Figura 10) pertence ao haplogrupo DE (Karafet *et al.*, 2008), sendo genotipado utilizando os primers Alu-YAP.1 (Primer F): 5'-CAG GGG AAG ATA AAG AAA TA -3' e YAP.2 (Primer R): 5'- ACT GCT AAA AGG GGA TGG AT -3', gerando fragmentos de 455 pb (YAP+) para os indivíduos de ancestralidade africana ou 150 pb (YAP-) para os grupos de ancestralidade “não africana” (Hammer; Horai, 1995).

A família Alu apresenta essa nomenclatura pelo fato da maioria de seus membros serem clivados por endonucleases de restrição bacteriana (Alu I), contém por volta de 300 pares de bases, na qual estão relacionados uns aos outros, entretanto, não contém sequência idêntica entre eles (Martins, 2007). Por isso, as inserções Alu acabam sendo marcadores ideais para estudos evolucionários humanos

devido a retrotransposição gerar eventos irreversíveis e que foram amplamente distribuídos (Watkins *et al.*, 2000).

Figura 10 - Descrição do Haplogrupo DE (YAP)

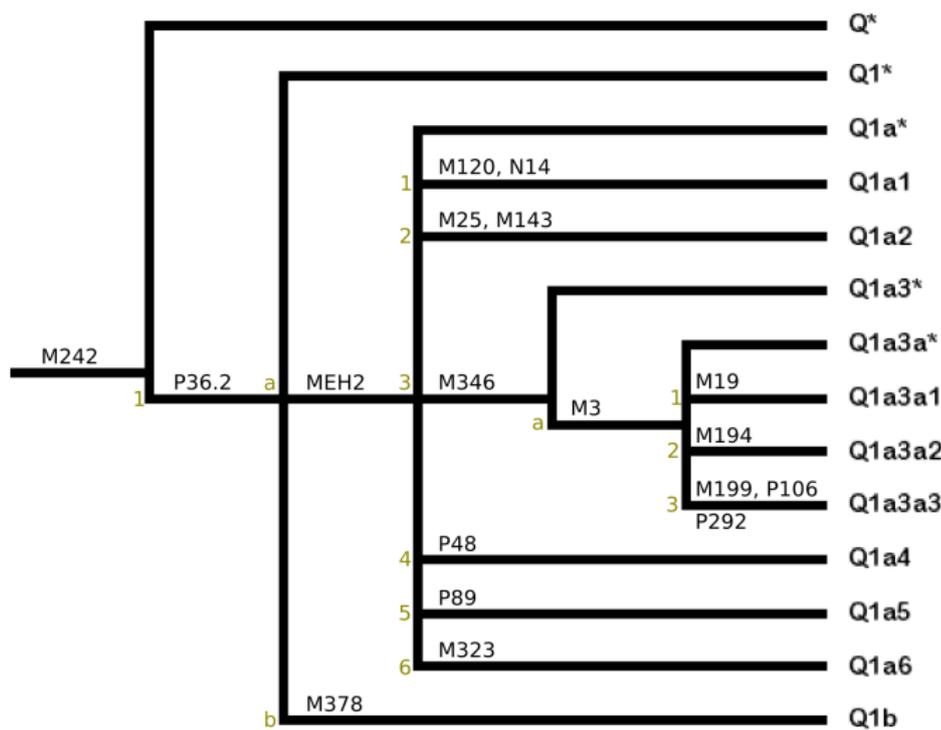


Fonte: Karafet *et al.*, 2008

4.2 Haplogrupo Q

O haplogrupo M242 se enquadra no haplogrupo Q* (Karafet *et al.*, 2008), é um marcador da população nativa americana, corresponde a uma transição de C para T localizada no íntron 1 (IVS-866) do gene DBY. Como vemos na Figura 11, o alelo M242-T é ancestral de M3, sendo amplificado por Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), utilizando os iniciadores: M242F: 5' - AAC TCT TGA TAA ACC GTG CTG - 3' e M242R: 5' - TCC AAT CTC AAT TCA TGC CTC - 3', que com a ação da enzima de restrição Bsp1286I gera o alelo ancestral: 366 pb e o alelo moderno: 164-149 pb (Almeida, 2010). O marcador M242 é exclusivamente identificado em cromossomos que exibem as versões derivadas dos alelos M45 e M74. Conforme as convenções do sistema de nomenclatura padrão do YCC (2002), os cromossomos que carregam esse polimorfismo seriam rotulados como Q* na ausência da mutação que caracteriza o grupo Qa. Considerando sua disseminação abrangente pela região da Eurásia e seu posicionamento na árvore genealógica do cromossomo Y, torna-se evidente que a mutação M242 surgiu antes da primeira migração em direção às Américas (Seielstad *et al.*, 2003; Bortolini *et al.*, 2003).

Figura 11 - Descrição dos Haplogrupos Q* (M242) e Sub-haplogrupo Q1a3 (M3)



Fonte: Karafet *et al.*, 2008

4.3 Haplogrupo Q1a3a

Os resultados da genotipagem de populações em diferentes continentes revelam que M3 (DYS199 T), na qual trata-se de um marcador ameríndio e pertencendo ao haplogrupo Q1a3a ou Q-M3 (Figura 11) (Karafet *et al.*, 2008), aparenta ser polimórfico principalmente no Hemisfério Ocidental. Essa observação aponta para a identificação de um alelo pré-colombiano no Novo Mundo, que pode ser empregado na análise das origens históricas e nos movimentos migratórios das primeiras populações nativas americanas. A mutação C -> T pode estar circunscrita ao continente americano, desde que nossa limitação em detectar o alelo T fora das Américas seja confirmada por uma investigação mais exaustiva. Contudo, não podemos descartar a possibilidade de que a mutação tenha surgido nas populações do Nordeste Asiático, se espalhando da Sibéria para as Américas, de onde se originaram os povos nativos americanos (Underhill *et al.*, 1996; Underhill *et al.*, 2001).

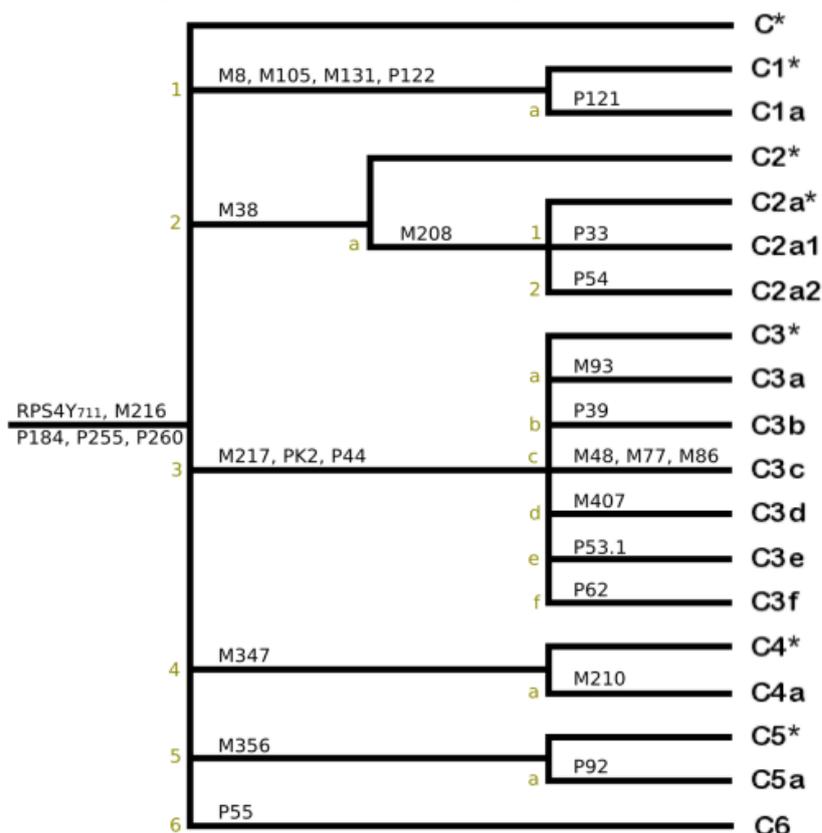
O protocolo desenvolvido por Santos *et al.* (1999) emprega um método baseado na amplificação por PCR/RFLP utilizando os iniciadores: M3F: 5' - TAA TCA GTC TCC TCC CAG CA - 3' (Underhill *et al.*, 1996) e o M3R pela digestão com a enzima MfeI: 5' - AGG TAC CAG CTC TTC CCA ATT - 3', onde os alelos T que não

tiveram a identificação por parte da enzima apresentaram um fragmento de 202 pb, já os alelos C identificados pelo sítio da enzima apresentam um tamanho de 181 + 21 pb (Carvalho-Silva *et al.*, 1999).

4.4 Haplogrupo C

O grupo haplogrupo C ainda não foi identificado nas populações da África Subsaariana, o que sugere uma origem de caráter asiático. O M217 é parte integrante do sub-haplogrupo C3 (Figura 12), que, por sua vez, é detectado em baixas frequências na Europa Oriental e Central, possivelmente indicando a influência da expansão dos humanos para o ocidente durante o início da Idade Média. É relevante destacar que a mutação M217 é um componente da linhagem RSP4Y/M216, que se espalhou pela Ásia Central e Oriental, alcançando também o Japão e, posteriormente, a América do Norte (Underhill *et al.*, 2001; Karafet *et al.*, 2008; Zhong *et al.*, 2010).

Figura 12 - Descrição do Haplogrupo C3 (M217)



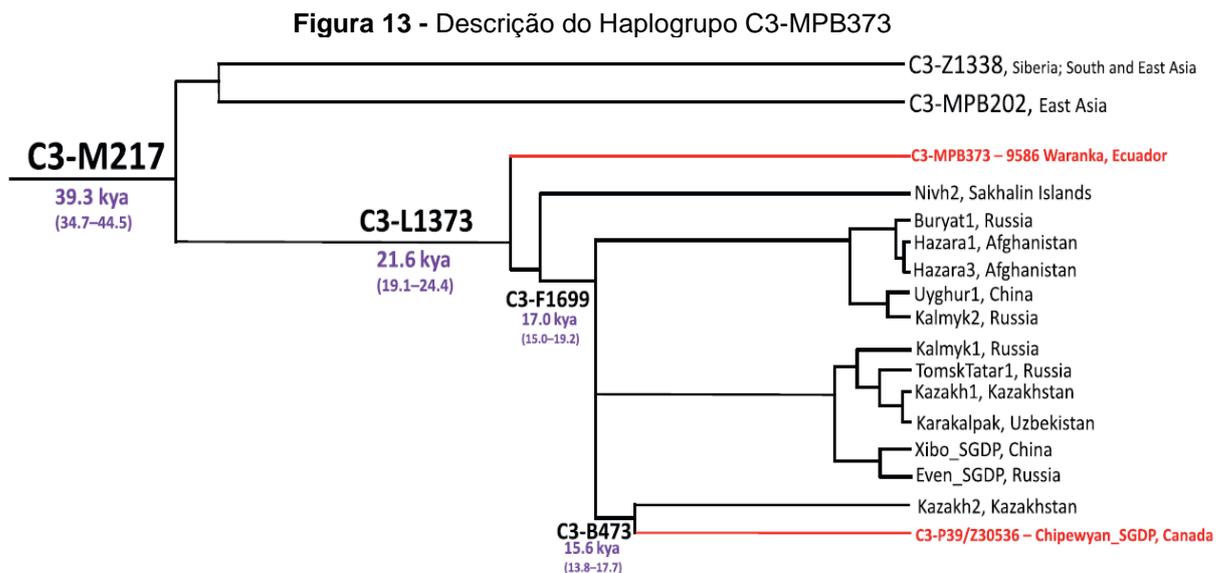
Fonte: Karafet *et al.*, 2008

Sendo assim, o marcador M217 é um marcador de referência da população asiática (Underhill *et al.*, 2001), sendo detectado através da PCR utilizando os primers:

Primer F: 5' – ACT TGT GAA GGA GAA TGA AAA - 3' e Primer R: 5' – GCA TTT GAT AAA GCT GCT GTG - 3', e resultando em um fragmento de 101 pb (Cui *et al.*, 2013).

4.5 Haplogrupo C3

Uma pesquisa recente divulgada por Pinotti *et al.* (2019), apresentou uma filogenia atualizada do grupo haplogrupo C. Este estudo revelou que alguns indivíduos equatorianos pertencentes à subclasse C3-M217, relatados nas populações Waorani e Kichwas, se enquadram em um ramo recentemente identificado dentro de C3, conhecido como C3-MPB373 (Figura 13). Essa descoberta indica fortemente que C3-MPB373 pode ser considerada uma linhagem ancestral, que provavelmente estava presente nas primeiras comunidades humanas no continente americano, formando-se durante o período conhecido como Paralisação de Beríngia (Villaescusa *et al.*, 2021).



A notável restrição geográfica dessa linhagem no noroeste da América do Sul é surpreendente. A expansão da distribuição de C3-MPB373 apoia a ideia de um fluxo genético entre as populações das áreas montanhosas e das regiões mais baixas, contrabalançando o efeito da deriva genética. Além disso, a pesquisa indica que a linhagem C3-MPB373 está predominantemente presente em partes do Equador, onde é detectada nas populações de falantes de Kichwa e Waorani. O marcador MPB373 é amplificado por meio de PCR usando os primers: Primer F: 5' – AGA AGA GGC CAA ATC AAG TTA GT - 3' e Primer R: 5' – CAA CCT TGA AGA CCT GGC AG - 3', tendo como resultado um fragmento de 299pb (Pinotti *et al.*, 2019; Villaescusa *et al.*, 2021).

5 CONCLUSÃO

O Equador exibe uma alta diversidade populacional, conferindo marcadores genéticos específicos e exclusivos para as análises de ancestralidade paterna de pacientes com Mucopolissacaridose tipo III-B do Equador.

Identificamos que os haplogrupos Q e C3 com os seus subhaplogrupos são os mais frequentes na população equatoriana, que conserva marcadores genéticos de herança paterna específicos e restritos, como por exemplo os marcadores: Q-CTS1780, Q-M3, Q1a2-M3, C3-M217, C3-MPB373, E, E1b-M2, R1b, R1b-U106, R1b-S116, R1b-Z195, os quais diferenciam-se entre os grupos étnicos encontrados na América do Sul.

Para futuras análises de bancadas selecionamos os marcadores: YAP, M242, M3, M217 e MPB373 para conduzir as análises de ancestralidade paterna destes pacientes com MPS IIIB.

REFERÊNCIAS

ALDENHOVEN, M. *et al.* Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 125, n. 13, p. 2164-2172, 2015.

ALMEIDA, Marilza Sileia de. **Estudo de linhagens autóctonas do Cromossomo Y Humano em Populações Nativa Americana**. 2010. 47 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Genética, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte - Mg, 2010. Disponível em: http://www.pggenetica.icb.ufmg.br/diss_defesas_detalhes.php?aluno=115&tipo=D. Acesso em: 16 fev. 2023.

ANDRADE, F. *et al.* Sanfilippo syndrome: Overall review. *Pediatrics International*, v. 57, p. 331–338, 2015. <https://doi.org/10.1111/ped.12636>

ARRIGHI, G. **O Longo Século XX: Dinheiro, Poder e as Origens de Nosso Tempo**. Tradução: Vera Ribeiro; Revisão de tradução: César Benjamin. Rio de Janeiro: Contraponto; São Paulo: Editora UNESP, 1996. 408p.

AURELIANO, W. A. Trajetórias terapêuticas familiares: doenças raras hereditárias como sofrimento de longa duração. *Ciência & Coletiva*, v. 23, 2 ed., p. 369-379, 2018. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018232.21832017>

BARBIERI, C. *et al.* The Current Genomic Landscape of Western South America: Andes, Amazonia, and Pacific Coast. *Molecular biology and evolution*, v. 36, 12 ed., p. 2698-2713, 2019. doi:10.1093/molbev/msz174

BARCELOS, R. da S. S. **Contribuição genética de duas populações urbanas da região Centro-oeste brasileira estimada por marcadores uniparentais**. 2006. 150 f. Tese (Doutorado em Biologia Animal) - Universidade de Brasília - UnB, Brasília-DF, 2006. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/5581>. Acesso em: 18 out. 2021.

BERGER-PLANTINGA, Elles G *et al.* Adult-onset dementia and retinitis pigmentosa due to mucopolysaccharidosis III-C in two sisters. *Journal of neurology*, v. 251, n. 4, p. 479-481, 2004. doi:10.1007/s00415-004-0368-5

BOCCA, P.; MELLO, F.; BERRÓN, G. **Ecuador**. São Paulo: Editora Fundação Perseu Abramo, 2016. 274 p.

BORTOLINI, Maria-Catira *et al.* Y-chromosome evidence for differing ancient demographic histories in the Americas. **American journal of human genetics** v. 73, n. 3, p. 524-539, 2003. doi:10.1086/377588

BOURGEON, L.; BURKE, A.; HIGHAM, T. Earliest Human Presence in North America Dated do the Last Glacial Maximum: New Radiocarbon Dates from Bluefish Caves, Canadá. **PLoS ONE**, v. 12, 1 ed., 2017. 15 p. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169486>

BROGAN, H. **The Penguin History of the United States of America**. 2. ed. London: Penguin, 2001.

BROOKS, V. **Grupos Étnicos Do Equador**. 2021. Disponível em: <https://pt.ripleybelieves.com/ethnic-groups-of-ecuador-1799>. Acesso em: 24 out. 2021.

BUENO, L.; DIAS, A. Povoamento inicial da América do Sul: contribuições do contexto brasileiro. **Estudos Avançados**, v. 29, n. 83, p. 119-147, 2015. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/eav/article/view/105060>. Acesso em: 23 out. 2021.

CARDENA, M. M. S. G. **Avaliação da relação entre haplogrupo mitocondrial e ancestralidade genômica no desenvolvimento de insuficiência cardíaca em amostra brasileira**. 2013. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Experimental) - Faculdade de Medicina, University of São Paulo, São Paulo, 2013.

CARVALHO-SILVA, D. R. *et al.* Divergent human Y-chromosome microsatellite evolution rates. **Journal of molecular evolution**, v. 49, n. 2, p. 204-214, 1999. doi:10.1007/pl00006543

CAVALLI-SFORZA, L. L.; MENOZZI, P.; PIAZZA, A. The history and geography of human genes. Princeton: **Princeton University Press**. 1994.

CENSOS, Instituto Nacional de Estadística y. **Censo Ecuador**. 2023. Disponível em: <https://www.censoecuador.gob.ec/>. Acesso em: 18 nov. 2023.

CLARKE, L. A. *et al.* Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. **Pediatrics**, v. 123, n. 1, p. 229-240, 2009.

CORAL, C. *et al.* Understanding institutional change mechanisms for land use: Lessons from Ecuador's history. **Land Use Policy**, v. 108, 2021; 105530, ISSN 0264-8377. <https://doi.org/10.1016/j.landusepol.2021.105530>.

CUI, Y. *et al.* Y Chromosome analysis of prehistoric human populations in the West Liao River Valley, Northeast China. **BMC Evol Biol** 13, 216, 2013. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-13-216>

DAVIDSON, J. W. **Uma Breve História dos Estados Unidos**. Tradutor: Janaina Marcoantonio. 2. ed., Porto Alegre: LP&PM, 2016.

DIVINE, R. *et al.* **América: Passado e Presente**. Tradução: Jaime Bernardes, Carlos Araújo. Rio de Janeiro: Nórdica, 1992

ELLIS, N. A. *et al.* The pseudoautosomal boundary in man is defined by an Alu repeat sequence inserted on the Y chromosome. **Nature**, v. 337, p. 81-84, 1989

EREN, M. I.; BUCHANAN, B. Clovis technology. **eLS**, p. 1-9, 2016.

ESCOBAR, H. Povoamento das Américas. **Jornal da USP**. 2020. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/caverna-mexicana-reescreve-historia-do-povoamento-da-america/>. Acesso em: 20 out. 2021.

FEDELE, A. Sanfilippo syndrome: causes, consequences, and treatments. **The Application Of Clinical Genetics**, v. 8, p. 269-281, 2015. <https://doi.org/10.2147/TACG.S57672>

FERRÁS, C. *et al.*, Importância do Estudo das Microdeleções do Cromossoma Y na Infertilidade Masculina. **Acta Urológica**, v. 21, n. 4, p. 17-26, 2004.

FIEDEL, S. J. **Prehistory of the Americas**. 2 ed. Cambridge University Press, UK. 1992

FIORI, C. A. Resistências indígenas na América do Norte após a invasão europeia. **Caderno Intersaberes**, v. 10, n. 25, p. 112-121, 2021.

FLORES-ESPINOZA, R. *et al.* Investigating genetic diversity in admixed populations from Ecuador. **American journal of physical anthropology**, v. 176, 1 ed., p. 109-119, 2021. doi:10.1002/ajpa.24341

FREIJE, D. *et al.* Identification of a second pseudoautosomal region near the Xq and Yq telomeres. **Science**, v. 258, p. 1784-1787, 1992

FURTADO, C. Formação Econômica do Brasil. São Paulo: **Nacional**, v. 23, 32 ed., 2003.

GAFFKE, L. *et al.* Changes in cellular processes occurring in mucopolysaccharidoses as underestimated pathomechanisms of these diseases. **Cell biology international**, v. 45, n. 3, p. 498-506, 2021. doi:10.1002/cbin.11275

GILBERT, M. *et al.* DNA from pre-Clovis human coprolites in Oregon, North America. **Science**, v. 320, 5877 ed., p. 786-789, 2008.

GONZÁLEZ-ANDRADE, F. *et al.* Sex-Specific Genetic Admixture of Mestizos, Amerindian Kichwas, and Afro-Ecuadorans from Ecuador. **Human Biology**, v. 79, n. 1, p. 51-77, 2007. Project MUSE, doi:10.1353/hub.2007.0024.

GOODWIN, G. The Quest to Bring Land under Social and Political Control: Land Reform Struggles of the Past and Present in Ecuador. **Journal of Agrarian Change**, v. 17, p. 571–593, 2017. doi: 10.1111/joac.12181.

GREENBERG, J. H. *et al.* The settlement of the Americas: a comparison of the linguistic, dental and genetic evidence. **Current Anthropology**, v. 27, n. 5, p. 477-497, 1986.

GROSS, M. Ancient genomes of the Americas. **Current Biology**, v. 28, 24 ed., p. 1365-1368, 2018. ISSN 0960-9822, <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.11.067>.

HAMMER, M. F.; HORAI, S. Y chromosomal DNA variation and the peopling of Japan. **American journal of human genetics**, v. 56, n. 4, p. 951–62, 1995.

HERMIDA, R. M. S. M. **Estudo de ancestralidade através de marcadores genéticos uniparentais**. 2013. 149 f. Dissertação (Mestrado em Biociências

Nucleares; Ecologia) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <http://www.bdttd.uerj.br/handle/1/16251>

HÉRON, B. *et al.* Incidence and natural history of mucopolysaccharidosis type III in France and comparison with United Kingdom and Greece. **American Journal of Medical Genetics Part A**. v. 155, 1 ed., p. 58-68, 2010. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33779>

HUSNY, Antonette Souto El; FERNANDES-CALDATO, Milena Coelho. Erros inatos do metabolismo: revisão de literatura. **Rev. Para. Med.**, Belém, v. 20, n. 2, p. 41-45, jun. 2006.

JOBLING M. A. Y-chromosomal SNP haplotype diversity in forensic analysis. **Forensic Science International**. v. 118, 2-3 ed., p. 158-162, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0379-0738\(01\)00385-1](https://doi.org/10.1016/S0379-0738(01)00385-1)

JOBLING, M., TYLER-SMITH, C. The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age. **Nat Rev Genet**, v. 4, p. 598–612, 2003. <https://doi.org/10.1038/nrg1124>

KARAFET T.M. *et al.* New binary polymorphisms reshape and increase resolution of the human Y-chromosomal haplogroup tree. **Genome Res**. 18, p. 830-838, 2008.

KEEFER, D. K. *et al.* Early maritime Economy and El Niño events at Quebrada Tacaguay, Perú. **Science**, v. 281, p. 1833–1835, 1998. <https://doi.org/10.1126/science.281.5384.1833>

KERCHNER'S, Charles. YDNA Haplogroup Descriptions & Information Links. 2006.

KUBASKI, F. *et al.* MPS Brazil Network: A summary of all mucopolysaccharidosis type IIIB patients. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 126, 2 ed., p. 88, 2019. ISSN 1096-7192, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.12.218>.

LAVERY, C.; HENDRIKSZ C.; JONES S. A. Mortality in patients with Sanfilippo syndrome. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 12, n. 168, 2017. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0717-y>

LEISTNER, S.; GIUGLIANI, R. A useful routine for biochemical detection and diagnosis of mucopolysaccharidoses. **Genetics and Molecular Biology**. v. 21, n. 1, p. 163-167, 1998. <https://doi.org/10.1590/S1415-47571998000100028>

LI, Li. *et al.* SNP genotyping by multiplex amplification and microarrays assay for forensic application. **Forensic Science International**. v. 162, 1-3 ed., p. 74-79, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2006.06.010>. PMID: 16884875.

MACEDO-SOUZA, L. I. **Variabilidade Molecular do Cromossomo Y em Remanescentes de Quilombos do Vale do Ribeira**. 2003. 95 f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. Departamento de Biologia. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41131/tde-19032004-091243/publico/tese.pdf>>.

MARTINS, A. M. **Análise Genético-Hitórica de Haplótipos e Haplogrupos do Cromossomo Y Humano no Nordeste Brasileiro**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco, 2007.

MIYADERA, K. *et al.* Intrastromal gene therapy prevents and reverses advanced corneal clouding in a canine model of mucopolysaccharidosis I. **Molecular Therapy**, v. 28, n. 6, p. 1455-1463, 2020.

MORA, E. A. **Resumen de Historia del Ecuador**. Quito: Corporación Editora Nacional, 3. ed., p. 58, 2008.

MOREIRA, A. **Tratado de Tordesilhas de 7 de junho de 1494**. Nação e Defesa, 1994. Disponível em: https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/1702/1/NeD70_AdrianoMoreira.pdf. Acesso em: 24 out. 2021

NAGAR, S. D. *et al.* Genetic ancestry and ethnic identity in Ecuador. **Human Genetics And Genomics Advances**, v. 2,4 ed., 2021, doi:10.1016/j.xhgg.2021.100050

NAGPAL, R. *et al.* Mucopolysaccharidosis: A broad review. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 70, p. 2249-2261, 2022. DOI: 10.4103/ijo.IJO_425_22

O'ROURKE, D. H.; RAFF, J. A. The Human Genetic History of the Americas: The Final Frontier. **Current Biology**, v. 20, 4 ed., p. 202–207, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.11.051>

OZKINAY, F. *et al.* Clinical and genetic features of 13 patients with mucopolysaccharidosis type IIIB: Description of two novel NAGLU gene mutations. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, v. 27, 2021. ISSN 2214-4269, <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100732>.

PAZ-Y-MIÑO, C. *et al.* Allele frequency data for 15 autosomal strs and ancestral proportions using aims-indels in the shuar ethnic group from Ecuador. **Forensic Science International: Genetics Supplement Series**, v. 7, 1 ed., p. 65-67, 2019. ISSN 1875-1768, <https://doi.org/10.1016/j.fsigss.2019.09.026>.

PENA, S. D. J. *et al.* Retrato molecular do Brasil. **Ciência hoje**, v. 27, n. 159, p. 16-25, 2000.

PINOTTI, T. *et al.* Y Chromosome Sequences Reveal a Short Beringian Standstill, Rapid Expansion, and early Population structure of Native American Founders. **Current biology : CB** v. 29, 1 ed., p. 149-157.e3, 2019. doi:10.1016/j.cub.2018.11.029

PRADO JÚNIOR, C. **História Econômica do Brasil**. 35ª ed. São Paulo: Brasiliense, 1987. Disponível em: <http://www.afoiceemartelo.com.br/posfsa/autores/Prado%20Jr,%20Caio/Historia%20Economica%20do%20Brasil.pdf>. Acesso em: 24 out. 2021

QUINTANA-MURCI, L.; KRAUSZ, C; MCELREAVEY, K. The human Y chromosome: function, evolution and disease. **Forensic science international**, v. 118, 2-3 ed., p. 169–181, 2001. [https://doi.org/10.1016/s0379-0738\(01\)00387-5](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(01)00387-5)

QUITTOT, Noé *et al.* Modulation of amyloid assembly by glycosaminoglycans: from mechanism to biological significance. **Biochemistry and cell biology**, v. 95, n. 3, p. 329-337, 2017. doi:10.1139/bcb-2016-0236

RÊGO, J. J. D. do. **Marcadores do cromossomo Y no estudo de linhagens paternas da população brasileira**. 2019. 152 f. Tese (Doutorado em Biociências

Nucleares; Ecologia) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

ROBERTS, A. L. K. *et al.* Inhibition of glycosaminoglycan synthesis using rhodamine B in a mouse model of mucopolysaccharidosis type IIIA. **Pediatric research**, v. 60, n. 3, p. 309-314, 2006.

ROTHHAMMER, F.; DILLEHAY, T. D. The Late Pleistocene Colonization of South America: An Interdisciplinary Perspective. **Annals Of Human Genetics**, v. 73, 5 ed., p. 540–549, 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2009.00537.x>

ROTHHAMMER, F.; SILVA, C. Gene geography of South America: Testing models of population displacement based on archeological evidence. **American Journal of Physical Anthropology**, v. 89, p. 441–446, 1992. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330890405>

SÁNCHEZ-CORTEZ, J. L. Conservation of geoheritage in Ecuador: Situation and perspectives. **International Journal of Geoheritage and Parks**, v. 7, 2 ed., p. 91-101, 2019. ISSN 2577-4441, <https://doi.org/10.1016/j.ijgeop.2019.06.002>.

SANDWEISS, D. H. *et al.* Quebrada Jaguay: Early South American maritime adaptations. **Science**, v. 281, p. 1830–1832, 1998. <https://doi.org/10.1126/science.281.5384.1830>

SANTANGELO, R. *et al.* Analysis of ancestry informative markers in three main ethnic groups from Ecuador supports a trihybrid origin of Ecuadorians. **Forensic science international**. Genetics v. 31, p. 29-33, 2017. doi:10.1016/j.fsigen.2017.08.012

SANTOS, F. R. **O povoamento das Américas através de estudos de ancestralidade paterna**. II Simpósio Internacional "Povoamento das Américas", Piauí, 2006. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Fabricio-Santos-7/publication/254497309_O_Povoamento_das_Americas_atraves_de_estudos_de_a_ncestralidade_paterna/links/54369cc50cf2bf1f1f2beb82/O-Povoamento-das-Americas-atraves-de-estudos-de-ancestralidade-paterna.pdf

SANTOS, F.R. *et al.* The central Siberian origin for native american Y chromosomes. **The American Journal of Human Genetics**, v.64, p. 619-628, 1999.

SCHROEDER, K. B. *et al.* Haplotypic background of a private allele at high frequency in the Americas. **Molecular biology and Evolution**, v. 26, 5 ed., p. 995-1016, 2009. doi:10.1093/molbev/msp024

SCHWARCZ, L. M.; STARLING, H. M. **Brasil: uma biografia**. São Paulo: Companhia das Letras, 1, ed., 2015.

SCRIVER, C. R. *et al.* The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. **McGraw-Hill Professional**, 8 ed., 2000.

SEIELSTAD, Mark *et al.* A novel Y-chromosome variant puts an upper limit on the timing of first entry into the Americas. **American journal of human genetics**, v. 73, n. 3, p. 700-705, 2003. doi:10.1086/377589

SILVA, A. P. F. de A. C. da. **Determinação da ancestralidade em populações da América do Sul**. 2017. 87 f. Dissertação (Mestrado em Biociências Nucleares; Ecologia) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <http://www.bdtd.uerj.br/handle/1/16317>

SILVA, J. T. da. **Descobrimientos e Colonização**. São Paulo: Ática, 2 ed., 1989.

SMITH, K. D. *et al.* Repeated DNA of the human Y chromosome. **Development**. v. 101 (Supplement): p. 77-92, 1987. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.101.Supplement.77>

STOTHERT, K. **An early holocene maritime adaptation in southwest Ecuador: New perspectives on the Las Vegas evidence**. Paper presented at 63rd Annual Meeting of the SAA, Seattle. 1998.

SUAREZ-GUERRERO, J. L. *et al.* Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management. **Revista Chilena de Pediatría**, v. 87, n. 4, p. 295-304, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.10.004>.

SUTTON, M. Q. **An Introduction to Native North America**. New York: Routledge, 5. ed., 2017.

TARAZONA-SANTOS, E. *et al.* Genetic differentiation in South Amerindians is related to environmental and cultural diversity: evidence from the Y chromosome. **American journal of human genetics**, v. 68, 6 ed., p. 1485-1496, 2001. doi:10.1086/320601

The Human Gene Mutation Database (HGMD). Disponível em: <<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=NAGLU>>. Acesso em: 10 de dezembro de 2023.

TINAJERO, A.; BARBA, A. **Cronología de la Historia Resumida del Ecuador**. 1998

TOMATSU, Shizuka; PITZ, Susanne; HAMPEL, Ulrike. Ophthalmological findings in mucopolysaccharidoses. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 9, p. 1467, 2019.

TORRONI, A. *et al.* Asian affinities and continental radiation of the four founding Native American mtDNAs. **American journal of human genetics**, v. 53, p. 563-90, 1993.

TOSCANINI, U. *et al.* The geographic mosaic of Ecuadorian Y-chromosome ancestry. **Forensic science international. Genetics**, v. 33, p. 59-65, 2018. doi:10.1016/j.fsigen.2017.11.011

TURNER, C. G. Late Pleistocene and Holocene population history of East Asia based on dental variation. **American journal of physical anthropology**, v. 73, 3 ed., p. 305–321, 1987. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330730304>

UNDERHILL, P A *et al.* The phylogeography of Y chromosome binary haplotypes and the origins of modern human populations. **Annals of human genetics**, v. 65, Pt 1, p. 43-62, 2001. doi:10.1046/j.1469-1809.2001.6510043.x

UNDERHILL, P. A. *et al.* A pre-Columbian Y chromosome-specific transition and its implications for human evolutionary history. **Proceedings of the national Academy of sciences**, v. 93, n. 1, p. 196-200, 1996.

VALSTAR, M. J *et al.* Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. **Annals of neurology**, v. 68, n. 6, p. 876-887, 2010a. doi:10.1002/ana.22092

VALSTAR, M. J *et al.* Mucopolysaccharidosis type IIID: 12 new patients and 15 novel mutations. **Human mutation**, v. 31, n. 5, p. E1348-1360, 2010b. doi:10.1002/humu.21234

VALSTAR, M. J. *et al.* Sanfilippo syndrome: A mini-review. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 31, n. 2, p. 240–252, 2008. doi:10.1007/s10545-008-0838-5

VERHOEVEN, W M A *et al.* Sanfilippo B in an elderly female psychiatric patient: a rare but relevant diagnosis in presenile dementia. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 122, n. 2, p. 162-165, 2010. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01521.x

VILLAESCUSA, P. *et al.* A Y-chromosomal survey of Ecuador's multi-ethnic population reveals new insights into the tri-partite population structure and supports an early Holocene age of the rare Native American founder lineage C3-MPB373. **Forensic Science International: Genetics**, v. 51, 2021, 102427. ISSN 1872-4973, <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2020.102427>.

WAGNER, V. F.; NORTHRUP, H. Mucopolysaccharidosis Type III. In M. P. Adam (Eds.) *et. al.*, **GeneReviews®. University of Washington**, Seattle, 2019.

WANG, S. *et al.* Genetic variation and population structure in native Americans. **PLoS Genet**, v. 3, 11 ed., e185, 2007. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030185>

WATERS, M. R. *et al.* The age of Clovis-13,050 to 12,750 cal yr B.P. **Science advances**, v. 6, 43 ed., 2020. doi:10.1126/sciadv.aaz0455

WATERS, M. R. *et al.* The Buttermilk Creek complex and the origins of Clovis at the Debra L. Friedkin site, Texas. **Science** (New York, N.Y.), v. 331, 6024 ed., p.1599-603, 2011. doi:10.1126/science.1201855

WATERS, M. R. Late Pleistocene exploration and settlement of the Americas by modern humans. **Science** (New York, N.Y.) v. 365, 6449 ed., 2019. doi:10.1126/science.aat5447

WATKINS, W.S. *et al.* Patterns of ancestral human diversity: an analysis of Alu-insertion and restriction-site polymorphisms. **The American Journal of Human Genetics**, v. 68, n. 3, p.738-52, 2000.

WIESNER, G. Early Ecuador people were maritime adapted. **Mammoth Trumpet** 14, p. 4–11, 1999.

Y Chromosome Consortium (YCC). A nomenclature system for the tree of human Y-chromosomal binary haplogroups. **Genome research**, v. 12, 2 ed., p. 339-48, 2002. doi:10.1101/gr.217602

ZAMBRANO, A. K. *et al.* The three-hybrid genetic composition of an Ecuadorian population using AIMS-InDels compared with autosomes, mitochondrial DNA and Y chromosome data. **Scientific reports**, v. 9, n. 9247. 2019, doi:10.1038/s41598-019-45723-w

ZHONG, H. *et al.* Global distribution of Y-chromosome haplogroup C reveals the prehistoric migration routes of African exodus and early settlement in East Asia. **J Hum Genet**, v. 55, p. 428–435, 2010. <https://doi.org/10.1038/jhg.2010.40>

ZHOU, Jing *et al.* A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. **Intractable & rare diseases research**. vol. 9,1, p. 1-9, 2020. doi:10.5582/irdr.2020.01011