

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 047**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/50** (2006.01)

**G01N 33/66** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.12.2009 PCT/US2009/069944**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.07.2010 WO10078514**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.12.2009 E 09837208 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 2376916**

54 Título: **Cuantificación de compuestos residuales de glicano del extremo no reductor**

30 Prioridad:

**02.01.2009 US 142291 P**

**27.03.2009 US 164365 P**

**28.08.2009 US 238079 P**

**29.12.2009 US 649110**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**17.12.2018**

73 Titular/es:

**BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC. (100.0%)**

**105 Digital Drive**

**Novato, CA 94949, US**

72 Inventor/es:

**CRAWFORD, BRETT E.;**

**BROWN, JILLIAN R.;**

**GLASS, CHARLES A.;**

**BEITEL, JIM R. y**

**JACKMAN, ROBIN M.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 694 047 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Cuantificación de compuestos residuales de glicano del extremo no reductor

**Antecedentes de la invención**

5 Muchas enfermedades humanas son causadas por o están relacionadas con cambios en la glicosilación. Con el fin de usar estos cambios como biomarcadores de enfermedad, se usan métodos analíticos para cuantificar los cambios. Los métodos publicados usan anticuerpos, cromatografía y/o técnicas de espectrometría de masas para resolver y cuantificar los glicanos intactos o parcialmente intactos. Estos métodos son un reto debido a la complejidad y el número de posibles estructuras de glicanos presentes en muestras biológicas. En un solo estado de enfermedad puede haber miles de estructuras nuevas de glicanos diferentes que están presentes; sin embargo, cada uno por sí mismo es un marcador débil de la enfermedad.

10 Byers et al. (*Molecular Genetics and Metabolism*, 65, 282-290 (1998)) describen la acumulación y excreción de glicosaminoglicanos en varias formas de mucopolisacaridosis (MPS), así como la caracterización y la base de una prueba de diagnóstico para estos trastornos de MPS. Además, Toma et al. en *Laboratory Investigation*, 75, 771-781 (1996), describen monosacáridos de extremo no reductor saturados para el diagnóstico de MPS IIIA y MPS IIIB después de digestión de glicosaminoglicanos (GAG) usando la liasa heparitinasa II. Finalmente, el documento US 2006/286034 A1 describe la detección de biomarcadores que se encuentran de forma natural y que existen previamente en fluidos biológicos de un paciente con una enfermedad MPS.

**Resumen de la invención**

20 En la presente memoria se describen poblaciones de glicanos que se transforman en poblaciones de biomarcadores usando enzimas de degradación de glicanos. Se describe además en la presente memoria el uso de instrumentos analíticos para caracterizar la población de biomarcadores (es decir, los compuestos residuales de glicanos del extremo no reductor, tal como monosacáridos) con el fin de proporcionar información relevante sobre la población de biomarcadores, la población de biomarcadores y la muestra biológica que ha proporcionado la población de biomarcadores.

25 En un aspecto, se proporciona en la presente memoria un método para diagnosticar a un individuo que tiene una enfermedad o afección asociada con una acumulación anormal de glicanos, el método comprende:

30 (a) generar un biomarcador que comprende uno o más compuestos residuales de glicanos del extremo no reductor, en donde el biomarcador se genera tratando una población de glicanos, en o aislada de una muestra biológica del individuo, con al menos una enzima de digestión de glicanos, y el biomarcador se libera del extremo no reductor de los glicanos, en donde antes del tratamiento con enzimas, el biomarcador no está presente en abundancia en muestras de individuos con la enfermedad o afección con respecto a individuos sin la enfermedad o afección, y

b) usar un instrumento analítico para detectar la presencia y/o medir la cantidad del biomarcador producido y mostrar o registrar la presencia o una medida de una población del biomarcador;

35 en donde la presencia y/o la medida de la cantidad del biomarcador se usa para determinar la presencia, identidad y/o gravedad de la enfermedad o afección;

en donde la enfermedad o afección es un trastorno de MPS seleccionado del grupo que consiste en MPS IVA, MPS IVB y MPS VII;

en donde la enzima de digestión de glicanos es una exo-glicosidasa seleccionada del grupo que consiste en galactosidasa y glucuronidasa;

40 en donde cuando la exo-glicosidasa es galactosidasa, la enfermedad o afección es MPS IVA o MPS IVB; y

en donde cuando la exo-glicosidasa es glucuronidasa, la enfermedad o afección es MPS VII.

En otro aspecto, se proporciona en la presente invención un método para vigilar el tratamiento de un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos, el método comprende:

45 (a) después de la administración de un agente para tratar un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos a un individuo que lo necesite, uso de un instrumento analítico para medir la cantidad de una población de un biomarcador que comprende uno o más compuestos residuales de glicanos del extremo no reductor, en donde el biomarcador se genera al tratar una población de glicanos, en o aislada de una muestra biológica del individuo, con al menos una enzima de digestión de glicanos, y el biomarcador se libera del extremo no reductor de los glicanos, en donde antes del tratamiento con enzimas, el biomarcador no está presente en abundancia en muestras de individuos con el trastorno en relación con individuos sin el trastorno, y

50 b) determinar si la cantidad del biomarcador ha aumentado o disminuido, o no, a una velocidad más lenta en comparación con la cantidad o velocidad de aumento antes de la administración del agente para tratar un trastorno

asociado con la acumulación anormal de glicanos;

en donde la presencia y/o medida de la cantidad del biomarcador se usa para determinar la presencia, identidad y/o gravedad del trastorno;

5 en donde el trastorno es un trastorno de MPS seleccionado del grupo que consiste en MPS IVA, MPS IVB y MPS VII;

en donde la enzima de digestión de glicanos es una exo-glicosidasa seleccionada del grupo que consiste en galactosidasa y glucuronidasa;

en donde cuando la exo-glicosidasa es galactosidasa, la enfermedad o afección es MPS IVA o MPS IVB; y

en donde cuando la exo-glicosidasa es glucuronidasa, la enfermedad o afección es MPS VII.

10 En alguna realización, la acumulación anormal de glicano comprende la acumulación de cantidades anormales de glicanos normales.

En alguna realización, el compuesto residual de glicano es un monosacárido o un sulfato.

15 En algunas realizaciones, cualquier procedimiento descrito en la presente memoria comprende además purificar una muestra biológica antes de transformar un glicano de la misma. En algunas realizaciones, el procedimiento de purificación de una muestra biológica comprende eliminar monosacáridos de la misma, eliminar sulfatos de la misma, eliminar fosfatos de la misma, eliminar acetato de la misma o una de sus combinaciones.

En ciertas realizaciones, transformar un glicano de una muestra biológica con una enzima de digestión de glicanos comprende transformar un glicano de una muestra biológica con una pluralidad de enzimas de digestión de glicanos.

20 En algunas realizaciones, determinar si la cantidad de resto de glicano liberado es anormal comprende marcar el resto de glicano con un marcador detectable y medir la cantidad de resto de glicano marcado con un instrumento analítico. En ciertas realizaciones, el marcador detectable es un marcador de masa, un marcador de radioisótopos, un marcador fluorescente, un marcador cromóforo o un marcador de afinidad. En algunas realizaciones, la cantidad de glicano liberado se mide usando espectroscopia UV-Vis, espectroscopia IR, espectrometría de masas o una combinación de los mismos.

## 25 **Breve descripción de los dibujos**

Las características nuevas de la invención se exponen de forma particular en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se usan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos de los cuales:

30 La figura 1 ilustra compuestos presentes en una muestra biológica normal que no se somete a un procedimiento enzimático de liberación de compuesto residual de glicano descrito en la presente memoria.

La figura 2 ilustra compuestos presentes en una muestra biológica normal que se somete a un procedimiento enzimático de liberación de compuesto residual de glicano descrito en la presente memoria.

35 La figura 3 ilustra compuestos presentes en una muestra biológica de un individuo que padece un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos que no se somete a un procedimiento enzimático de liberación de compuesto residual de glicano descrito en la presente memoria.

La figura 4 ilustra compuestos presentes en una muestra biológica de un individuo que padece un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos, sometida a un procedimiento de liberación enzimática de compuesto residual de glicano descrito en la presente memoria.

## 40 **Descripción detallada de la invención**

La invención reivindicada está definida en general por las reivindicaciones adjuntas. Aunque se han mostrado realizaciones preferidas de la presente invención y se han descrito en la presente memoria, será evidente para los expertos en la técnica que dichas realizaciones se proporcionan solo a modo de ejemplo.

45 Se proporciona en la presente memoria un método para detectar la acumulación anormal de glicanos, p. ej., en una enfermedad humana. En algunos casos, el procedimiento descrito en la presente memoria incluye una estrategia para cuantificar los cambios midiendo la abundancia de todos los glicanos con un compuesto residual de glicano relacionado con la enfermedad en el extremo no reductor de glicanos de una muestra biológica (p. ej., monosacáridos y/o sus modificaciones tales como sulfatación, o similares).

50 Se describen en la presente memoria métodos de detección de la acumulación de glicanos en una muestra biológica, los métodos pueden comprender:

- a. transformar un glicano de una muestra biológica con una enzima de degradación de glicanos que funciona normalmente para liberar un compuesto residual de glicano del extremo no reductor del glicano;
- b. medir la cantidad del compuesto residual de glicano liberado por la enzima de degradación de glicanos que funciona, con un dispositivo analítico.
- 5 En un aspecto, se proporciona en la presente memoria un método para diagnosticar un individuo que tiene una acumulación anormal de glicanos o un trastorno asociado con una acumulación anormal de glicanos, el método comprende
- (a) generar un biomarcador que comprende uno o más compuestos residuales de glicanos del extremo no reductor, en donde el biomarcador se genera tratando una población de glicanos, en o aislada de una muestra biológica del individuo, con al menos una enzima de digestión de glicanos, y el biomarcador se libera del extremo no reductor de los glicanos, en donde antes del tratamiento con enzimas, el biomarcador no está presente en abundancia en muestras de individuos con la enfermedad o afección con respecto a individuos sin la enfermedad o afección, y
- 10 b) usar un instrumento analítico para detectar la presencia y/o medir la cantidad del biomarcador producido y mostrar o registrar la presencia o una medida de una población del biomarcador;
- 15 en donde la presencia y/o la medida de la cantidad del biomarcador se usa para determinar la presencia, identidad y/o gravedad de la enfermedad o afección;
- en donde la enfermedad o afección es un trastorno de MPS seleccionado del grupo que consiste en MPS IVA, MPS IVB y MPS VII;
- en donde la enzima de digestión de glicanos es una exo-glicosidasa seleccionada del grupo que consiste en galactosidasa y glucuronidasa;
- 20 en donde cuando la exo-glicosidasa es galactosidasa, la enfermedad o afección es MPS IVA o MPS IVB; y
- en donde cuando la exo-glicosidasa es glucuronidasa, la enfermedad o afección es MPS VII.
- Los métodos de detección de la acumulación anormal de glicanos funcionan basándose en la observación de que los glicanos alterados generados en una enfermedad son causados por una alteración en la actividad de una enzima biosintética (p. ej., por mayor expresión, mayor actividad, más sustrato, o similares) que conduce a la producción de miles de estructuras únicas.
- 25 Por ejemplo, la inducción de una alfa-2,3-sialiltransferasa conduce a la nueva expresión de miles de glicanos diferentes (potencialmente de múltiples clases de glicanos) que presentan un ácido siálico unido en alfa-2,3 del extremo no reductor. Mediante la cuantificación de un conjunto limitado de estas estructuras nuevas usando los métodos actuales, solo se mide una fracción de las estructuras relacionadas con la enfermedad. En cambio, si una muestra que contiene glicanos (brutos o purificados para una clase de glicanos específica) se trata con una alfa-2,3-sialidasa para liberar el ácido siálico del extremo no reductor, se puede medir el ácido siálico libre (compuesto residual de glicano del extremo no reductor). Esta señal representaría una parte mayor de las miles de estructuras de glicanos alteradas que se hacen en la enfermedad debido a la expresión alterada de la alfa-2,3-sialiltransferasa.
- 30 Además, dependiendo de la señal (es decir, medición) del ácido siálico liberado, se hace una determinación de si la acumulación de ácido siálico es o no anormal y/o si dichos niveles de ácido siálico acumulado están o no asociados con un trastorno.
- Un ejemplo del procedimiento incluye un método que implica una muestra biológica que contiene glicanos (purificados o no) que se trata con una exo-glicosidasa (por ejemplo, una  $\beta$ -galactosidasa). En algunos de dichos aspectos, el tratamiento enzimático escinde monosacáridos del extremo no reductor dentro de la especificidad de las enzimas seleccionadas (p. ej., restos de galactosa con unión  $\beta$ ) y los libera como monosacáridos libres (p. ej., galactosa). En varios el monosacárido libre se aísla y cuantifica por cualquier método analítico (HPLC, MS, GC, etc.), y se detecta o diagnostica cualquier enfermedad que presente cambios en los niveles de restos de galactosa con unión  $\beta$  del extremo no reductor.
- 40 También se usan opcionalmente métodos de vigilancia y/o determinación del efecto terapéutico de un tratamiento o régimen de tratamiento, en particular en el tratamiento de un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos. En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria un método para vigilar el tratamiento de un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos, comprendiendo el método:
- 45 (a) después de la administración de un agente para tratar un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos a un individuo que lo necesite, uso de un instrumento analítico para medir la cantidad de una población de un biomarcador que comprende uno o más compuestos residuales de glicanos del extremo no reductor, en donde el biomarcador se genera al tratar una población de glicanos, en o aislada de una muestra biológica del individuo, con al menos una enzima de digestión de glicanos, y el biomarcador se libera del extremo no reductor de los glicanos, en donde antes del tratamiento con enzimas, el biomarcador no está presente en abundancia en muestras de individuos
- 50

con el trastorno en relación con individuos sin el trastorno, y

b) determinar si la cantidad del biomarcador ha aumentado o disminuido, o no, a una velocidad más lenta en comparación con la cantidad o velocidad de aumento antes de la administración del agente para tratar un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos;

5 en donde la presencia y/o medida de la cantidad del biomarcador se usa para determinar la presencia, identidad y/o gravedad del trastorno;

en donde el trastorno es un trastorno de MPS seleccionado del grupo que consiste en MPS IVA, MPS IVB y MPS VII;

10 en donde la enzima de digestión de glicanos es una exo-glicosidasa seleccionada del grupo que consiste en galactosidasa y glucuronidasa;

en donde cuando la exo-glicosidasa es galactosidasa, la enfermedad o afección es MPS IVA o MPS IVB; y

en donde cuando la exo-glicosidasa es glucuronidasa, la enfermedad o afección es MPS VII.

15 En algunos aspectos, se proporcionó una muestra biológica de control usada en cualquier procedimiento descrito en la presente memoria, de un individuo que no padece un trastorno que se está diagnosticando. En otros aspectos, se toma una muestra biológica de control de un individuo que padece un trastorno que se está diagnosticando. En algunos aspectos, el resultado obtenido de la muestra biológica de control se almacena en una base de datos. En dichos casos, una muestra de ensayo opcionalmente se compara con una pluralidad de datos de control en una base de datos. Además, en algunos aspectos, cualquier procedimiento de diagnóstico descrito en la presente memoria se usa opcionalmente solo o en combinación con otras técnicas de diagnóstico. Otras técnicas de diagnóstico incluyen, a modo de ejemplo no limitante, análisis de síntomas, biopsias, detección de acumulación de otros compuestos en muestras biológicas, o similares. En algunos aspectos, las muestras biológicas de control se toman opcionalmente del mismo individuo, sustancialmente al mismo tiempo, simplemente de un sitio distinto (p. ej., un líquido sinovial de articulación inflamada/artrítica frente a la articulación sinovial no artrítica contralateral). En otros aspectos, las muestras biológicas de control se toman opcionalmente del mismo individuo en diferentes tiempos de medición (p. ej., antes de terapia y después de terapia si el método que se usa es un método de vigilancia de una terapia de tratamiento).

Acumulación de glicanos:

30 En varios casos, se produce la acumulación de glicanos en una muestra biológica como resultado de procesos biosintéticos y/o de degradación de glicanos naturales. En algunos casos, se produce la acumulación anormal de glicanos en una muestra biológica como resultado de un trastorno o enfermedad en un individuo del que se ha obtenido la muestra biológica.

En algunos aspectos, la acumulación anormal de glicanos que se puede observar por los métodos descritos en la presente memoria está asociada con la acumulación de glicanos de una forma que normalmente no se produce en individuos que no tienen una enfermedad.

35 La acumulación puede incluir la acumulación de glicanos anormales. Estos glicanos anormales pueden incluir glicanos que normalmente no son producidos en un individuo, o una muestra biológica particular del mismo, en ausencia de una enfermedad particular. Por lo tanto, la acumulación anormal de glicanos puede incluir la acumulación de glicanos, los propios glicanos que son anormales, en especial en cualquier cantidad significativa. En otras palabras, dichos glicanos pueden ser glicanos anormales en individuos o sus muestras biológicas particulares cuando dichos individuos están en un estado no enfermo, normal, o estado natural.

40 En algunos aspectos, dicha acumulación incluye la acumulación anormal de glicanos. En algunos casos, estos glicanos son glicanos que se encuentran normalmente en individuos en un estado no enfermo, pero en niveles menores o mayores, o son anormales solamente debido a la localización en la que se producen. Por lo tanto, en algunos aspectos, la acumulación anormal de glicanos incluye la acumulación de cantidades anormales de glicanos o la localización de los mismos, siendo los glicanos, glicanos que se encuentran de forma natural. En otras palabras, la cantidad de acumulación de glicanos es anormal en individuos o muestras biológicas particulares de los mismos, cuando dichos individuos están en un estado no enfermo, normal, o estado natural.

Muestra Biológica:

50 Las muestras biológicas adecuadas para el análisis de acuerdo con los métodos y procedimientos descritos y reivindicados en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo no limitante, sangre, suero, orina, cabello, saliva, piel, tejido, plasma, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido amniótico, aspirado de pezón, esputo, lágrimas, aspirado de pulmón, semen, heces, líquido sinovial, uñas, o similares. En aspectos específicos, las muestras biológicas adecuadas para el análisis de acuerdo con los métodos y procedimientos descritos en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo no limitante, orina, suero, plasma o LCR. En algunos aspectos, los procedimientos para detectar

glicanos en una muestra comprenden proporcionar una muestra biológica de ensayo del individuo, que comprende glicanos. En algunos aspectos, proporcionar una muestra biológica de ensayo de un individuo incluye obtener la muestra del individuo u obtener la muestra de otra fuente (p. ej., de un técnico o institución que han obtenido la muestra del individuo). En algunos aspectos, la muestra biológica se obtiene de cualquier fuente adecuada, p. ej., cualquier tejido o célula (p. ej., orina, suero, plasma o LCR) de un individuo. En algunas realizaciones, el tejido y/o célula de la que se recuperan los glicanos se obtiene de tejido o células hepáticas, tejido o células cerebrales, tejido o células renales, o similares.

En algunos aspectos, una muestra biológica de acuerdo con cualquier procedimiento descrito en la presente memoria se toma de cualquier individuo. En algunos aspectos, el individuo es un individuo que se sospecha que padece un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos como se describe en la presente memoria. En algunos aspectos, el individuo es un recién nacido o feto.

Se describe en la presente memoria una composición que comprende glicanos aislados, en donde los glicanos se han aislado de una muestra biológica, y una o más enzimas de degradación de glicanos. La composición puede comprender además uno o más biomarcadores generados de acuerdo con cualquier método descrito en la presente memoria (p. ej., en donde el biomarcador es un compuesto residual de glicano del extremo no reductor). Se describe además en la presente memoria un biomarcador (p. ej., un compuesto residual de glicano del extremo no reductor marcado o no marcado) y un instrumento analítico o resina cromatográfica.

#### Enzimas de degradación:

Se puede usar cualquier enzima adecuada con el fin de eliminar un compuesto residual de glicano del extremo no reductor de un glicano. En los trastornos descritos en la presente memoria, se producen varios tipos de acumulación anormal de glicanos. En algunos casos, este tipo de acumulación de glicanos se detecta y/o se mide usando cualquier enzima adecuada descrita en la presente memoria. Por ejemplo, la tabla 1 ilustra, entre otras, diferentes enzimas que se usan en diferentes realizaciones de los procedimientos descritos en la presente memoria. Se usa opcionalmente cualquier enzima con la especificidad deseada en cualquier procedimiento en la presente memoria (es decir, para liberar las estructuras del extremo no reductor). Las enzimas adecuadas para usar en los procedimientos descritos en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo no limitante, enzimas eucariotas, procariotas, naturales o recombinantes.

Un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos incluye un trastorno asociado con la misma que es causado por una enzima de degradación de glicanos que funciona de forma anormal. La enzima de degradación de glicanos que funciona de forma anormal, funciona de forma anormal como resultado de estar presente en una cantidad anormalmente baja, funcionar de forma inadecuada, o una de sus combinaciones. Por ejemplo, una enzima de degradación de glicanos que funciona de forma anormal, funciona de forma anormal como resultado de estar presente en una cantidad menor de 50%, menor de 40%, menor de 30%, menor de 20%, menor de 10%, o menor de 5% de la que está presente en un individuo con cantidades normales de la enzima de degradación de glicanos (p. ej., un individuo en un estado no enfermo, normal o de tipo natural). También se describe en la presente memoria que las enzimas de degradación de glicanos que funcionan de forma anormal pueden estar presentes en una cantidad normal, pero no funcionar adecuadamente en la degradación de glicanos. Por ejemplo, dichas enzimas pueden tener sustituciones de aminoácidos en sus secuencias que reducen o eliminan las propiedades de degradación de glicanos de la enzima.

Cuando la acumulación anormal de glicanos puede ser resultado, al menos parcialmente, de una enzima de degradación de glicanos que funcionan de forma anormal, se puede usar una degradación de glicanos que funcionan de forma normal, en particular en donde la enzima de degradación de glicanos que funcionan de forma anormal y la enzima de degradación de glicanos que funcionan de forma normal son del mismo tipo.

Las enzimas de degradación de glicanos que funcionan de forma normal pueden incluir, a modo de ejemplo no limitante, glicosidasas, sulfatasas, fosforilasas, desacetilasas, sialidasas, o sus combinaciones. En aspectos de la presente invención, una enzima de degradación de glicanos que funciona de forma normal es una exo-glicosidasa. En aspectos más específicos, la exo-glicosidasa es una galactosidasa y una glucuronidasa. En algunos aspectos, dichas enzimas sirven para retirar diferentes compuestos residuales de glicanos, tales como, monosacáridos o sulfatos, o sus combinaciones, que se detectan y/o medien en los métodos descritos en la presente memoria.

Como se describe en la presente memoria, se puede usar opcionalmente una enzima de degradación de glicanos que funciona de forma normal, para liberar un compuesto residual de glicano marcado. Los tratamientos con múltiples enzimas de glicanos dentro de una muestra biológica pueden ser útiles, p. ej., en donde una enzima particular puede no ser capaz de liberar un compuesto residual de glicano marcado sin modificar primero el extremo no reductor del glicano. Por ejemplo, se puede usar opcionalmente una primera enzima para retirar un sulfato de modo que se puede usar una segunda enzima para retirar un monosacárido. Como se describe en la presente memoria, los glicanos se pueden tratar con una pluralidad de enzimas de degradación de glicanos que funcionan de forma normal simultáneamente, secuencialmente, o una de sus combinaciones.

Los diferentes tipos de enzimas que se pueden usar incluyen, a modo de ejemplo no limitante, una glicosidasa. Los

ejemplos no limitantes de glicosidasa que se pueden usar pueden incluir, a modo de ejemplo no limitante, enzimas clasificadas como 3.2.1.X por BRENDA (el comprehensive Enzyme Information System) que incluyen 3.2.1.1 alfa-amilasa, 3.2.1.B1 agarasa extracelular, 3.2.1.2 beta-amilasa, 3.2.1.3 glucano 1,4-alfa-glucosidasa, 3.2.1.4 celulasa, 3.2.1.5 liqueninasa, 3.2.1.6 endo-1,3(4)-beta-glucanasa, 3.2.1.7 inulinasa, 3.2.1.8 endo-1,4-beta-xilanas, 3.2.1.9 amilopectin-1,6-glucosidasa, 3.2.1.10 oligo-1,6-glucosidasa, 3.2.1.11 dextranasa, 3.2.1.12 cicloheptagluconasa, 3.2.1.13 ciclohexagluconasa, 3.2.1.14 quitinasa, 3.2.1.15 poligalacturonasa, 3.2.1.16 alginasa, 3.2.1.17 lisozima, 3.2.1.18 exo-alfa-sialidasa, 3.2.1.19 heparinasa, 3.2.1.20 alfa-glucosidasa, 3.2.1.21 beta-glucosidasa, 3.2.1.22 alfa-galactosidasa, 3.2.1.23 beta-galactosidasa, 3.2.1.24 alfa-manosidasa, 3.2.1.25 beta-manosidasa, 3.2.1.26 beta-fructofuranosidasa, 3.2.1.27 alfa-1,3-glucosidasa, 3.2.1.28 alfa,alfa-trehalasa, 3.2.1.29 quitobiasa, 3.2.1.30 beta-D-acetilglucosaminidasa, 3.2.1.31 beta-glucuronidasa, 3.2.1.32 xilano endo-1,3-beta-xilosidasa, 3.2.1.33 amilo-alfa-1,6-glucosidasa, 3.2.1.34 condroitinasa, 3.2.1.35 hialuronoglucosaminidasa, 3.2.1.36 hialuronoglucuronidasa, 3.2.1.37 xilano 1,4-beta-xilosidasa, 3.2.1.38 beta-D-fucosidasa, 3.2.1.39 glucano endo-1,3-beta-D-glucosidasa, 3.2.1.40 alfa-L-ramnosidasa, 3.2.1.41 pululanasa, 3.2.1.42 GDP-glucosidasa, 3.2.1.43 beta-L-ramnosidasa, 3.2.1.44 fucoidanasa, 3.2.1.45 glucosilceramidasa, 3.2.1.46 galactosilceramidasa, 3.2.1.47 galactosilgalactosilglucosilceramidasa, 3.2.1.48 sacaosa alfa-glucosidasa, 3.2.1.49 alfa-N-acetilgalactosaminidasa, 3.2.1.50 alfa-N-acetilglucosaminidasa, 3.2.1.51 alfa-L-fucosidasa, 3.2.1.52 beta-N-acetilhexosaminidasa, 3.2.1.53 beta-N-acetilgalactosaminidasa, 3.2.1.54 ciclomaltodextrinasa, 3.2.1.55 alfa-N-arabinofuranosidasa, 3.2.1.56 glucuronosil-disulfoglucosamina glucuronidasa, 3.2.1.57 isopululanasa, 3.2.1.58 glucano 1,3-beta-glucosidasa, 3.2.1.59 glucano endo-1,3-alfa-glucosidasa, 3.2.1.60 glucano 1,4-alfa-maltotetraohidrolasa, 3.2.1.61 micodextranasa, 3.2.1.62 glicosilceramidasa, 3.2.1.63 1,2-alfa-L-fucosidasa, 3.2.1.64 2,6-beta-fructan 6-levanbiohidrolasa, 3.2.1.65 levanasa, 3.2.1.66 quercitrinasa, 3.2.1.67 galacturano 1,4-alfa-galacturonidasa, 3.2.1.68 isoamilasa, 3.2.1.69 amilopectina 6-glucanohidrolasa, 3.2.1.70 glucano 1,6-alfa-glucosidasa, 3.2.1.71 glucano endo-1,2-beta-glucosidasa, 3.2.1.72 xilano 1,3-beta-xilosidasa, 3.2.1.73 liqueninasa, 3.2.1.74 glucano 1,4-beta-glucosidasa, 3.2.1.75 glucano endo-1,6-beta-glucosidasa, 3.2.1.76 L-iduronidasa, 3.2.1.77 manano 1,2-(1,3)-alfa-manosidasa, 3.2.1.78 manano endo-1,4-beta-mannosidasa, 3.2.1.79 alfa-L-arabinofuranósido hidrolasa, 3.2.1.80 fructano beta-fructosidasa, 3.2.1.81 beta-agarasa, 3.2.1.82 exo-poli-alfa-galacturonosidasa, 3.2.1.83 kappa-carragenasa, 3.2.1.84 glucano 1,3-alfa-glucosidasa, 3.2.1.85 6-fosfo-beta-galactosidasa, 3.2.1.86 6-fosfo-beta-glucosidasa, 3.2.1.87 polisacárido capsular endo-1,3-alfa-galactosidasa, 3.2.1.88 beta-L-arabinosidasa, 3.2.1.89 arabinogalactano endo-1,4-beta-galactosidasa, 3.2.1.90 arabinogalactano endo-1,3-beta-galactosidasa, 3.2.1.91 celulosa 1,4-beta-celobiosidasa, 3.2.1.92 peptidoglucano beta-N-acetilmuramidasa, 3.2.1.93 alfa,alfa-fosfotrehalasa, 3.2.1.94 glucano 1,6-alfa-isomaltosidasa, 3.2.1.95 dextrano 1,6-alfa-isomaltotriosidasa, 3.2.1.96 manosil-glicoproteína endo-beta-N-acetilglucosaminidasa, 3.2.1.97 glicopéptido alfa-N-acetilgalactosaminidasa, 3.2.1.98 glucano 1,4-alfa-maltohexaosidasa, 3.2.1.99 arabinano endo-1,5-alfa-L-arabinosidasa, 3.2.1.100 manano 1,4-manobiosidasa, 3.2.1.101 manano endo-1,6-alfa-manosidasa, 3.2.1.102 sustancia de grupo sanguíneo endo-1,4-beta-galactosidasa, 3.2.1.103 queratán-sulfato endo-1,4-beta-galactosidasa, 3.2.1.104 esteril-beta-glucosidasa, 3.2.1.105 3alfa(S)-estrictosidina beta-glucosidasa, 3.2.1.106 manosil-oligosacárido glucosidasa, 3.2.1.107 proteína-glucosilgalactosilhidroxilisina glucosidasa, 3.2.1.108 lactasa, 3.2.1.109 endogalactosaminidasa, 3.2.1.110 mucinaminilserina mucinaminidasa, 3.2.1.111 1,3-alfa-L-fucosidasa, 3.2.1.112 2-desoxiglucosidasa, 3.2.1.113 manosil-oligosacárido 1,2-alfa-manosidasa, 3.2.1.114 manosil-oligosacárido 1,3-1,6-alfa-manosidasa, 3.2.1.115 dextrano ramificado exo-1,2-alfa-glucosidasa, 3.2.1.116 glucano 1,4-alfa-maltotriohidrolasa, 3.2.1.117 amigdalina beta-glucosidasa, 3.2.1.118 prunasina beta-glucosidasa, 3.2.1.119 vicianina beta-glucosidasa, 3.2.1.120 oligoxiloglucano beta-glicosidasa, 3.2.1.121 polimanuronato hidrolasa, 3.2.1.122 maltosa-6'-fosfato glucosidasa, 3.2.1.123 endoglicosilceramidasa, 3.2.1.124 3-desoxi-2-oculosonidasa, 3.2.1.125 raucafricina beta-glucosidasa, 3.2.1.126 coniferina beta-glucosidasa, 3.2.1.127 1,6-alfa-L-fucosidasa, 3.2.1.128 glicirrinato beta-glucuronidasa, 3.2.1.129 endo-alfa-sialidasa, 3.2.1.130 glicoproteína endo-alfa-1,2-manosidasa, 3.2.1.131 xilano alfa-1,2-glucuronosidasa, 3.2.1.132 quitosanas, 3.2.1.133 glucano 1,4-alfa-maltohidrolasa, 3.2.1.134 difructosa-anhídrido sintasa, 3.2.1.135 neopululanasa, 3.2.1.136 glucuronoarabinoxilano endo-1,4-beta-xilanas, 3.2.1.137 manano exo-1,2-1,6-alfa-manosidasa, 3.2.1.138 anhidrosialidasa, 3.2.1.139 alfa-glucuronidasa, 3.2.1.140 lacto-N-biosidasa, 3.2.1.141 4-alfa-D-((1->4)-alfa-D-glucano)trehalosa trehalohidrolasa, 3.2.1.142 dextrinasa límite, 3.2.1.143 poli(ADP-ribosa) glicohidrolasa, 3.2.1.144 3-desoxioctulosonasa, 3.2.1.145 galactano 1,3-beta-galactosidasa, 3.2.1.146 beta-galactofuranosidasa, 3.2.1.147 thioglucosidasa, 3.2.1.148 ribosilhomocisteinasa, 3.2.1.149 beta-primeverosidasa, 3.2.1.150 oligoxiloglucano celobiohidrolasa específica de extremo reductor, 3.2.1.151 xiloglucano-endo específica-beta-1,4-glucanasa, 3.2.1.152 manosilglicoproteína endo-beta-manosidasa, 3.2.1.153 fructano beta-(2,1)-fructosidasa, 3.2.1.154 fructano beta-(2,6)-fructosidasa, 3.2.1.155 xiloglucano-exo específica-beta-1,4-glucanasa, 3.2.1.156 oligosacárido xilanas específica de extremo reductor, 3.2.1.157 iota-carragenasa 3.2.1.158 alfa-agarasa, 3.2.1.159 alfa-neoagaro-oligosacárido hidrolasa, 3.2.1.160 xiloglucano-exo específica-beta-1,4-glucanasa, 3.2.1.161 beta-apiosil-beta-glucosidasa, 3.2.1.162 lambda-carragenasa, 3.2.1.163 1,6-alfa-D-manosidasa, 3.2.1.164 galactano endo-1,6-beta-galactosidasa, 3.2.1.165 exo-1,4-beta-D-glucosaminidasa, o una de sus combinaciones, en donde las exo-glicosidasas mencionadas en la lista anterior son enzimas usadas en las realizaciones de la presente invención.

También se describen en la presente memoria otras enzimas que pueden incluir, a modo de ejemplo no limitante, una sulfatasa que incluye, p. ej., las enzimas clasificadas como 3.1.6.X por BRENDA (el comprehensive Enzyme Information System) que incluyen 3.1.6.1 arilsulfatasa, 3.1.6.2 esteril-sulfatasa, 3.1.6.3 glicosulfatasa, 3.1.6.4 N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa, 3.1.6.5 sinigrina sulfohidrolasa; mirosulfatasa, 3.1.6.6 colina-sulfatasa, 3.1.6.7 celulosa-polisulfatasa, 3.1.6.8 cerebrósido-sulfatasa, 3.1.6.9 condro-4-sulfatasa, 3.1.6.10 condro-6-sulfatasa, 3.1.6.11 disulfoglucosamina-6-sulfatasa, 3.1.6.12 N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa, 3.1.6.13 iduronato-2-sulfatasa,

3.1.6.14 N-acetilglucosamina-6-sulfatasa, 3.1.6.15 N-sulfoglucosamina-3-sulfatasa, 3.1.6.16 monometil-sulfatasa, 3.1.6.17 D-lactato-2-sulfatasa, 3.1.6.18 glucuronato-2-sulfatasa, 3.10.1.1 N-sulfoglucosamina sulfohidrolasa, o sus combinaciones.

5 Algunas enzimas que también se describen en la presente memoria pueden incluir, a modo de ejemplo no limitante, una desacetilasa, p. ej., una exo-desacetilasa, que incluye, a modo de ejemplo no limitante, la alfa-glucosaminida N-acetiltransferasa (2.3.1.78) o enzimas similares.

Algunas enzimas que también se describen en la presente memoria pueden incluir, a modo de ejemplo no limitante, una carbohidrato fosfatasa que incluye, p. ej., 3.1.3.1 fosfatasa alcalina, 3.1.3.2 fosfatasa ácida, 3.1.3.B2 diacilglicerol pirofosfato fosfatasa, 3.1.3.3 fosfoserina fosfatasa, 3.1.3.4 fosfatidato fosfatasa, 3.1.3.5 5'-nucleotidasa, 10 3.1.3.6 3'-nucleotidasa, 3.1.3.7 3'(2'),5'-bisfosfato nucleotidasa, 3.1.3.8 3-fitasa, 3.1.3.9 glucosa-6-fosfatasa, 3.1.3.10 glucosa-1-fosfatasa, 3.1.3.11 fructosa-bisfosfatasa, 3.1.3.12 trehalosa-fosfatasa, 3.1.3.13 bisfosfoglicerato fosfatasa, 3.1.3.14 metilfosfotiglicerato fosfatasa, 3.1.3.15 histidinol-fosfatasa, 3.1.3.16 fosfoproteína fosfatasa, 3.1.3.17 [fosforilasa] fosfatasa, 3.1.3.18 fosfoglicolato fosfatasa, 3.1.3.19 glicerol-2-fosfatasa, 3.1.3.20 fosfoglicerato fosfatasa, 3.1.3.21 glicerol-1-fosfatasa, 3.1.3.22 manitol-1-fosfatasa, 3.1.3.23 azúcar-fosfatasa, 3.1.3.24 sacarosa-15 fosfato fosfatasa, 3.1.3.25 inositol-fosfato fosfatasa, 3.1.3.26 4-fitasa, 3.1.3.27 fosfatidilglicerofosfatasa, 3.1.3.28 ADP-fosfoglicerato fosfatasa, 3.1.3.29 N-acilneuraminato-9-fosfatasa, 3.1.3.30 3'-fosfoadenililsulfato 3'-fosfatasa, 3.1.3.31 nucleotidasa, 3.1.3.32 polinucleótido 3'-fosfatasa, 3.1.3.33 polinucleótido 5'-fosfatasa, 3.1.3.34 desoxinucleótido 3'-fosfatasa, 3.1.3.35 timidilato 5'-fosfatasa, 3.1.3.36 fosfoinositida 5-fosfatasa, 3.1.3.37 sedoheptulosa-bisfosfatasa, 3.1.3.38 3-fosfoglicerato fosfatasa, 3.1.3.39 estreptomina-6-fosfatasa, 3.1.3.40 20 guanidinodesoxi-scilo-inositol-4-fosfatasa, 3.1.3.41 4-nitrofenilfosfatasa, 3.1.3.42 [glicógeno-sintasa-D] fosfatasa, 3.1.3.43 [piruvato deshidrogenasa (transferencia de acetilo)]-fosfatasa, 3.1.3.44 [acetil-CoA carboxilasa]-fosfatasa, 3.1.3.45 3-desoxi-mano-octulosonato-8-fosfatasa, 3.1.3.46 fructosa-2,6-bisfosfato 2-fosfatasa, 3.1.3.47 [hidroximetilglutaril-CoA reductasa (NADPH)]-fosfatasa, 3.1.3.48 proteína-tirosina-fosfatasa, 3.1.3.49 [piruvato 25 quinasa]-fosfatasa, 3.1.3.50 sorbitol-6-fosfatasa, 3.1.3.51 doliquil-fosfatasa, 3.1.3.52 [3-metil-2-oxobutanoato deshidrogenasa (transferencia de 2-metilpropanoilo)]-fosfatasa, 3.1.3.53 [miosina-cadena ligera] fosfatasa, 3.1.3.54 fructosa-2,6-bisfosfato 6-fosfatasa, 3.1.3.55 caldesmon-fosfatasa, 3.1.3.56 inositol-polifosfato 5-fosfatasa, 3.1.3.57 inositol-1,4-bisfosfato 1-fosfatasa, 3.1.3.58 azúcar-terminal-fosfatasa, 3.1.3.59 alquilacetilglicerofosfatasa, 3.1.3.60 fosfoenolpiruvato fosfatasa, 3.1.3.61 inositol-1,4,5-trisfosfato 1-fosfatasa, 3.1.3.62 múltiple inositol-polifosfato fosfatasa, 3.1.3.63 2-carboxi-D-arabinol-1-fosfatasa, 3.1.3.64 fosfatidilinositol-3-fosfatasa, 3.1.3.65 inositol-1,3-30 bisfosfato 3-fosfatasa, 3.1.3.66 fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato 4-fosfatasa, 3.1.3.67 fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa, 3.1.3.68 2-desoxiglucosa-6-fosfatasa, 3.1.3.69 glucosilglicerol 3-fosfatasa, 3.1.3.70 manosil-3-fosfoglicerato fosfatasa, 3.1.3.71 2-fosfosulfolactato fosfatasa, 3.1.3.72 5-fitasa, 3.1.3.73 alfa-ribazol fosfatasa, 3.1.3.74 piridoxal fosfatasa, 3.1.3.75 fosfoetanolamina/fosfocolina fosfatasa, 3.1.3.76 lípido-fosfato fosfatasa, 3.1.3.77 acireductona sintasa, 3.1.3.78 fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 4-fosfatasa, o 3.1.3.79 manosilfructosa-fosfato fosfatasa, o una de sus combinaciones.

Los procedimientos descritos en la presente memoria incluyen incubación y digestión con una primera enzima para romper una estructura específica del extremo no reductor, incubación y digestión con una segunda enzima. Este procedimiento de múltiples enzimas puede ser útil con el fin de reducir el fondo. Por ejemplo, en la MPSII el 40 tratamiento de la muestra con una iduronidasa y/o glucuronidasa, que también se describe en la presente memoria, para romper todos los ácidos urónicos de extremos no reductores no sulfatados (esta enzima no escindiré ácidos idurónicos sulfatados) antes del tratamiento con 2-O sulfatasa. Este procedimiento romperá todos los ácidos urónicos de extremos no reductores no sulfatados de modo que tras la desulfatación con la 2-O sulfatasa los nuevos ácidos urónicos liberables serán aquellos que estaban previamente sulfatados (y por lo tanto resistentes a la acción de la iduronidasa y/o glucuronidasa).

45 Compuestos residuales de glicanos:

Los compuestos residuales de glicanos detectados, medidos, analizados y/o caracterizados de otra forma de acuerdo con un procedimiento descrito en la presente memoria, pueden incluir cualquier resto de glicano adecuado que es liberado del extremo no reductor de un glicano (p. ej., un glicano obtenido de una muestra biológica de un individuo). En casos específicos, los compuestos residuales de glicanos incluyen, p. ej., oligosacáridos, 50 monosacáridos, sulfato, o similares.

El compuesto residual de glicano específico útil en cualquier procedimiento en la presente memoria, se describen y marcan en la tabla 1.

En algunos aspectos, el biomarcador generado es un compuesto residual de glicano. En algunos aspectos, el compuesto residual de glicano es un monosacárido. En algunos aspectos, el compuesto residual de glicano es un sulfato. En algunos aspectos el compuesto residual de glicano tiene un peso molecular menor de 2000 g/mol, menor de 1500 g/mol, menor de 1000 g/mol, menor de 500 g/mol, menor de 400 g/mol, menor de 300 g/mol, menor de 260 g/mol, menor de 200 g/mol, menor de 100 g/mol, o similares (p. ej., antes de marcar con cualquier marcador detectable que puede estar incluido en un procedimiento descrito en la presente memoria).

En algunos aspectos, antes del tratamiento con al menos una enzima de digestión de glicanos de cualquier

procedimiento descrito en la presente memoria, un biomarcador o compuesto residual de glicano (p. ej., monosacárido) descrito en la presente memoria (y detectado o medido de acuerdo con el procedimiento) no está presente en abundancia en las muestras (p. ej., muestras del mismo tipo) de individuos (p. ej., la cantidad en uno solo de dichos individuos, un promedio de dichos individuos, una media de dichos individuos, una mediana de dichos individuos, o similares) con acumulación de glicosaminoglicanos anormal con respecto a individuos con glicosaminoglicanos normales (p. ej., la cantidad en uno solo de dichos individuos, un promedio de dichos individuos, una media de dichos individuos, una mediana de dichos individuos, o similares). En algunos aspectos, que no está presente en abundancia incluye que no está presente en una cantidad superior a 1,01x (es decir, 1,01 veces), 1,05x, 1,1x, 1,2x, 1,25x, 1,3x, 1,4x, 1,5x, 1,6x, 1,7x, 1,8x, 1,9x, 2x, o similares.

#### 10 Trastornos:

Un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos incluye un trastorno asociado con la misma que es causado por una enzima de degradación de glicanos que funciona de forma anormal. La enzima de degradación de glicanos que funciona de forma anormal, funciona de forma anormal como resultado de estar presente en una cantidad anormalmente baja, funcionar de forma inadecuada, o una de sus combinaciones. Por ejemplo, una enzima de degradación de glicanos que funciona de forma anormal, funciona de forma anormal como resultado de estar presente en una cantidad menor de 50%, menor de 40%, menor de 30%, menor de 20%, menor de 10%, o menor de 5% de la que está presente en un individuo con cantidades normales de la enzima de degradación de glicanos (p. ej., un individuo en un estado no enfermo, normal o de tipo natural). También se describe en la presente memoria que las enzimas de degradación de glicanos que funcionan de forma anormal pueden estar presentes en una cantidad normal, pero no funcionar adecuadamente en la degradación de glicanos. Por ejemplo, dichas enzimas pueden tener sustituciones de aminoácidos en sus secuencias que reducen o eliminan las propiedades de degradación de glicanos de la enzima.

La MPS I es una enfermedad genética humana causada por una deficiencia en la enzima lisosomal L-iduronidasa. Esta enzima es necesaria en el lisosoma para degradar glicanos que contienen ácido idurónico. Debido a esta deficiencia enzimática, los glicanos con un ácido idurónico en el extremo no reductor se acumulan con niveles altos (incluyendo heparán sulfato y dermatán sulfato). Como se describe en la presente memoria, la MPS I se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, se puede poner opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente lavar (p. ej., con agua o tampón) para separar los monosacáridos libres, y después tratar con una iduronidasa (p. ej., para liberar un compuesto residual de glicano ácido idurónico). Después de incubación, el ácido idurónico se puede aislar, p. ej., lavando el monosacárido libre a través de la membrana con corte de exclusión de PM definido (u otros métodos). El monosacárido estaría en el flujo que pasa a través. La solución de monosacárido aislada se puede secar opcionalmente o tratar de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido de ácido idurónico mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS I, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

La MPS II es una enfermedad genética humana causada por una deficiencia en la enzima lisosomal 2-sulfatasa. Esta enzima es necesaria en el lisosoma para degradar glicanos que contienen ácidos urónicos 2-O-sulfatados. Debido a esta deficiencia enzimática, los glicanos con un ácido urónico 2-sulfatado en el extremo no reductor se acumulan con niveles altos (incluyendo heparán sulfato y dermatán sulfato). Como se describe en la presente memoria, la MPS II se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, se puede poner opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente lavar (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón para separar el sulfato libre) y tratar con una 2-sulfatasa (p. ej., para liberar un compuesto residual de glicano sulfato). Después de incubación, el sulfato liberado se puede aislar opcionalmente lavando el monosacárido libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). El sulfato estaría en el flujo que pasa a través. La solución aislada resultante se puede secar opcionalmente o tratar de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido de sulfato mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, detección de pH o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS II, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia. Después de tratamiento con una 2-sulfatasa, los restos de ácido urónico del extremo no reductor 2-O-desulfatados se pueden liberar opcionalmente con una iduronidasa o glucuronidasa. El monosacárido liberado resultante se puede aislar opcionalmente, p. ej., lavando el monosacárido libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). El ácido idurónico o glucurónico libre estaría en el flujo que pasa a través. La solución aislada resultante se puede secar opcionalmente o tratar de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido de monosacárido mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS II, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

La MPS III es una enfermedad genética humana causada por una deficiencia en la enzima lisosomal N-sulfatasa.

Esta enzima es necesaria en el lisosoma para degradar glicanos que contienen restos de glucosamina N-sulfatada. Debido a esta deficiencia enzimática, los glicanos con restos de glucosamina N-sulfatada en el extremo no reductor se acumulan con niveles altos (incluyendo heparán sulfato). Como se describe en la presente memoria, la MPS IIIA se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, se puede poner opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente lavar (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón) para separar el sulfato libre, y tratar con una N-sulfatasa. Después de incubación, el sulfato liberado se puede aislar opcionalmente, p. ej., lavando el monosacárido libre (tal como a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). El sulfato para la detección y/o cuantificación puede estar en el flujo que pasa a través. La solución aislada resultante se puede secar opcionalmente o tratar de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido de sulfato mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, detección de pH o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS IIIA, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

También como se describe en la presente memoria, la MPS IIIA se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, se puede poner opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente lavar (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón) para separar el monosacárido libre y tratar con una N-sulfo-glucosaminidasa tal como una heparina liasa. El monosacárido sulfatado liberado se puede aislar opcionalmente, p. ej., lavando el monosacárido libre, (tal como a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). La glucosamina N-sulfatada para la detección y/o cuantificación puede estar presente en el flujo que pasa a través. La solución aislada resultante se puede secar opcionalmente o tratar de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido de monosacárido mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS IIIA, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

También como se describe en la presente memoria, la MPS IIIA se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, se puede poner opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente lavar (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón) para separar el monosacárido libre, y tratar con una N-sulfatasa. El glicano resultante posteriormente se puede tratar de modo que los restos de glucosamina del extremo no reductor N-desulfatados se acetilan (p. ej., con una N-acetil transferasa) y posteriormente se liberan con una hexosaminidasa. El monosacárido liberado resultante se puede aislar opcionalmente, p. ej., lavando el monosacárido libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualesquiera otros métodos adecuados). La N-acetil-glucosamina para la detección y/o cuantificación puede estar presente en el flujo que pasa a través. La composición aislada resultante se puede secar opcionalmente o tratar de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido de monosacárido mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS IIIA, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

La MPS IIIB es una enfermedad genética humana causada por una deficiencia en la enzima N-acetil-glucosaminidasa. Esta enzima es necesaria en el lisosoma para degradar glicanos que contienen restos de N-acetil-glucosamina. Debido a esta deficiencia enzimática, los glicanos con un resto de N-acetil-glucosamina en el extremo no reductor se acumulan con niveles altos (incluyendo heparán sulfato). Como se describe en la presente memoria, la MPS IIIB se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, se puede poner opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente lavar (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón) para separar la N-acetil-glucosamina libre) y tratar con una N-acetil-glucosaminidasa o una heparina liasa (p. ej., para liberar un compuesto residual de glicano N-acetil-glucosamina). Después de incubación, la N-acetil-glucosamina liberada se puede aislar opcionalmente lavando el monosacárido libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). El monosacárido libre puede estar presente en el flujo que pasa a través. La solución aislada resultante se puede secar opcionalmente o tratar de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido de monosacárido mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, detección de pH o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS IIIB,

medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

También como se describe en la presente memoria, la MPS IIIA se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, se puede poner opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga),  
 5 opcionalmente lavar (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón) para separar el acetato libre, y tratar con una desacetilasa. El acetato liberado se puede aislar opcionalmente, p. ej., lavando el acetato libre, (tal como a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). El acetato libre para la detección y/o cuantificación puede estar presente en el flujo que pasa a través. La solución aislada resultante se puede secar opcionalmente o tratar de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido  
 10 de acetato mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, detección de pH o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS IIIB, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

La MPS IIIC es una enfermedad genética humana causada por una deficiencia en la enzima N-acetil-transferasa. Esta enzima es necesaria en el lisosoma para degradar glicanos que contienen restos de N-acetil-glucosamina.  
 15 Debido a esta deficiencia enzimática, los glicanos con un resto de glucosamina en el extremo no reductor se acumulan con niveles altos (incluyendo heparán sulfato). Como se describe en la presente memoria, la MPS IIIC se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, se puede poner opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente lavar (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o  
 20 tampón para separar la glucosamina libre) y tratar con una hexosaminidasa o heparina liasa (p. ej., para liberar un compuesto residual de glicano glucosamina). Después de incubación, la glucosamina liberada se puede aislar opcionalmente lavando la glucosamina libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). La glucosamina libre para la detección y/o cuantificación puede estar presente en el flujo que pasa a través. La solución aislada resultante se puede secar opcionalmente o tratar de otra  
 25 forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido de monosacárido mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, detección de pH o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS IIIB, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

También como se describe en la presente memoria, la MPS IIIC se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, se puede poner opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga),  
 30 opcionalmente lavar (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón para separar la glucosamina y/o N-acetil-glucosamina libre) y tratar con una glucosamina N-acetiltransferasa seguido de una hexosaminidasa (p. ej., para liberar un compuesto residual de glicano N-acetil-glucosamina). Después de incubación, la N-acetil-glucosamina liberada se puede aislar opcionalmente lavando la N-acetil-glucosamina libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). La N-acetil-glucosamina libre para la detección y/o cuantificación puede estar presente en el flujo que pasa a través. La solución aislada resultante se puede secar opcionalmente o tratar de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido  
 35 de monosacárido mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, detección de pH o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS IIIC, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

La MPS IIID es una enfermedad genética humana causada por una deficiencia en la enzima glucosamina 6-O-sulfatada. Esta enzima es necesaria en el lisosoma para degradar glicanos que contienen restos de glucosamina 6-O-sulfatada. Debido a esta deficiencia enzimática, los glicanos con un resto de N-acetil-glucosamina 6-O-sulfatada  
 45 en el extremo no reductor se acumulan con niveles altos (incluyendo heparán sulfato). Como se describe en la presente memoria, la MPS IIIC se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, se puede poner opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente lavar (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón para separar el sulfato libre) y tratar con una 6-O-sulfatasa (p. ej., para liberar un compuesto residual de glicano sulfato). Después de incubación, el sulfato liberado se puede aislar opcionalmente lavando el sulfato libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). El sulfato libre para la detección y/o cuantificación puede estar presente en el flujo que pasa a través. La solución aislada resultante se puede secar opcionalmente o tratar de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido de sulfato mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej.,  
 50 HPLC, MS, GC, detección de pH o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS IIID, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

También como se describe en la presente memoria, la MPS IIID se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, se puede poner opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga),  
 60 opcionalmente lavar (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón para separar el sulfato y/o N-acetilglucosamina libre) y tratar con una 6-O-sulfatasa y una hexosaminidasa (p. ej., para liberar un compuesto

residual de glicano N-acetilglucosamina). Después de incubación, la N-acetil-glucosamina liberada se puede aislar opcionalmente lavando la N-acetil-glucosamina libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). El monosacárido libre para la detección y/o cuantificación puede estar presente en el flujo que pasa a través. La solución aislada resultante se puede secar opcionalmente o tratar de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido de monosacárido mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS IIID, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

También como se describe en la presente memoria, la MPS IIID se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, se puede poner opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente lavar (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón para separar el sulfato y/o la N-acetil-glucosamina 6-O-sulfato libre) y tratar con una hexosaminidasa o heparina liasa (p. ej., para liberar un compuesto residual de glicano N-acetil-glucosamina 6-O-sulfato). Después de incubación, la N-acetil-glucosamina 6-O-sulfato liberada se puede aislar opcionalmente lavando la N-acetil-glucosamina 6-O-sulfato libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). El monosacárido libre para la detección y/o cuantificación puede estar presente en el flujo que pasa a través. La solución aislada resultante se puede secar opcionalmente o tratar de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido de monosacárido mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, detección de pH o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS IIID, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

La MPS IVA es una enfermedad genética humana causada por una deficiencia en la enzima lisosomal galactosa/N-acetil-galactosamina 6-O-sulfatasa. Esta enzima es necesaria en el lisosoma para degradar glicanos que contienen restos de galactosa 6-O-sulfatados y N-acetil-galactosamina 6-O-sulfatados. Debido a esta deficiencia enzimática, los glicanos con restos de galactosa 6-O-sulfatados y N-acetil-galactosamina 6-O-sulfatados en el extremo no reductor se acumulan con niveles altos (incluyendo condroitín y queratán sulfato). En algunas realizaciones, usando el método descrito en la presente memoria, la MPS IVA se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se pone opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente se lava (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón para separar el monosacárido libre) y se trata con una galactosa 6-O-sulfatasa y/o una N-acetil-galactosamina 6-O-sulfatasa y una galactosidasa y/o una hexosaminidasa (p. ej., para liberar un compuesto residual de glicano Gal y/o GalNAc). En algunas realizaciones, después de incubación, el monosacárido liberado se puede aislar opcionalmente lavando el monosacárido libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). En algunas de dichas realizaciones, el monosacárido libre para la detección y/o cuantificación está presente en el flujo que pasa a través. En algunas realizaciones, la solución aislada resultante opcionalmente se seca o se trata de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente se analiza el contenido de monosacárido mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS IVA, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

Como se ha descrito antes, en algunas realizaciones, usando el método descrito en la presente memoria, la MPS IVA se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se pone opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente se lava (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón para separar el sulfato libre) y se trata con una 6-O-sulfatasa capaz de desulfatar restos de galactosa 6-O-sulfatada y/o N-acetil-galactosamina 6-O-sulfatada (p. ej., para liberar un compuesto residual de glicano sulfato). En algunas realizaciones, después de incubación, el sulfato liberado se puede aislar opcionalmente lavando el sulfato libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). En algunas de dichas realizaciones, el sulfato libre para la detección y/o cuantificación está presente en el flujo que pasa a través. En algunas realizaciones, la solución aislada resultante opcionalmente se seca o se trata de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente se analiza el contenido de sulfato mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, detección de pH o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS IVA, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

La MPS IVB es una enfermedad genética humana causada por una deficiencia en la enzima lisosomal  $\beta$ -galactosidasa. Esta enzima es necesaria en el lisosoma para degradar glicanos que contienen restos de galactosa. Debido a esta deficiencia enzimática, los glicanos con un resto de  $\beta$ -galactosa en el extremo no reductor se acumulan con niveles altos (incluyendo queratán sulfato y otros glicanos). En algunas realizaciones, usando el método descrito en la presente memoria, la MPS IVB se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se pone opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente se lava (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón para separar el monosacárido libre) y se trata con una galactosidasa (p. ej., para liberar un compuesto residual de glicano Gal). En algunas

realizaciones, después de incubación, el monosacárido liberado se puede aislar opcionalmente lavando el monosacárido libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). En algunas de dichas realizaciones, el monosacárido libre para la detección y/o cuantificación está presente en el flujo que pasa a través. En algunas realizaciones, la solución aislada resultante opcionalmente se seca o se trata de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente se analiza el contenido de monosacárido mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS IVB, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

La MPS VI es una enfermedad genética humana causada por una deficiencia en la enzima 4-O-sulfatasa que desulfata la N-acetil-galactosamina. Esta enzima es necesaria en el lisosoma para degradar glicanos que contienen restos de N-acetil-galactosamina 4-O-sulfatados. Debido a esta deficiencia enzimática, los glicanos con restos de N-acetil-galactosamina 4-O-sulfatados en el extremo no reductor se acumulan con niveles altos (incluyendo condroitín sulfato). Como se describe en la presente memoria, la MPS VI se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, se puede poner opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente lavar (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón para separar el sulfato libre) y tratar con una 4-O-sulfatasa que puede desulfatar restos de N-acetil-galactosamina 4-O-sulfatados (p. ej., para liberar un compuesto residual de glicano sulfato). Después de incubación, el sulfato liberado se puede aislar opcionalmente lavando el sulfato libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). El sulfato libre para la detección y/o cuantificación puede estar presente en el flujo que pasa a través. La solución aislada resultante se puede secar opcionalmente o tratar de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido de sulfato mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, detección de pH o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS VI, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

Como se describe en la presente memoria, la MPS VI se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, se puede poner opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente lavar (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón para separar la N-acetil-galactosamina libre) y tratar con una 4-O-sulfatasa que puede desulfatar restos de N-acetil-galactosamina 4-O-sulfatados y después tratar con una hexosaminidasa (p. ej., para liberar un compuesto residual de glicano N-acetil-galactosamina). Después de incubación, la N-acetil-galactosamina liberada se puede aislar opcionalmente lavando el monosacárido libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). El monosacárido libre para la detección y/o cuantificación puede estar presente en el flujo que pasa a través. La solución aislada resultante se puede secar opcionalmente o tratar de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido de monosacárido mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS VI, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

La MPS VII es una enfermedad genética humana causada por una deficiencia en la enzima lisosomal beta-glucuronidasa. Esta enzima es necesaria en el lisosoma para degradar glicanos que contienen restos de ácido glucurónico. Debido a esta deficiencia enzimática, los glicanos con restos de ácido glucurónico en el extremo no reductor se acumulan con niveles altos (incluyendo condroitín sulfato, heparán sulfato y otros). En algunas realizaciones, usando el método descrito en la presente memoria, la MPS VII se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se pone opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente se lava (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón para separar el ácido glucurónico libre) y se trata con una glucuronidasa (p. ej., para liberar un compuesto residual de glicano ácido glucurónico). En algunas realizaciones, después de incubación, el monosacárido liberado se puede aislar opcionalmente lavando el monosacárido libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). En algunas de dichas realizaciones, el monosacárido libre para la detección y/o cuantificación está presente en el flujo que pasa a través. En algunas realizaciones, la solución aislada resultante opcionalmente se seca o se trata de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente se analiza el contenido de monosacárido mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, detección de pH o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad MPS VII, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

Los métodos descritos en la presente memoria también se pueden usar para definir la presencia relativa de diferentes clases de glicanos.

La enfermedad de Fabry es una enfermedad genética humana causada por una deficiencia en la  $\alpha$ -galactosidasa lisosomal. Debido a esta deficiencia enzimática, los glicanos con restos de  $\alpha$ -galactosa terminales en el extremo no reductor son abundantes. También como se describe en la presente memoria, la enfermedad de Fabry se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, se puede poner opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido

(retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente lavar (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón para separar el monosacárido libre) y tratar con una galactosidasa que es capaz de liberar un monosacárido del extremo no reductor (p. ej., para liberar un compuesto residual de glicano). Después de incubación, el compuesto residual de glicano liberado se puede aislar opcionalmente lavando el compuesto residual de glicano libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). El compuesto residual de glicano libre para la detección y/o cuantificación puede estar presente en el flujo que pasa a través. La solución aislada resultante se puede secar opcionalmente o tratar de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido de compuesto residual de glicano mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, detección de pH o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar la enfermedad de Fabry, medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

Como se describe en la tabla 1, se usan opcionalmente otras enzimas y procedimientos para diagnosticar otras enfermedades de almacenamiento lisosomal (LSD). Como se describe en la tabla, la(s) enzima(s) adecuada(s) se pueden seleccionar según sea adecuado para la enfermedad específica.

#### 15 Oncología - Melanoma y neuroblastoma por ácido siálico

Una característica del cáncer es la glicosilación alterada. Los cambios en la glicosilación son un reflejo de cambios en enzimas y factores que regulan la biosíntesis, recuperación, presentación, estabilidad, solubilidad y degradación de glicanos. Muchos de estos cambios dan como resultado que se produzcan glicanos que tienen estructuras alteradas. Los métodos descritos aquí se pueden usar para evaluar los cambios estructurales (p. ej., medición de la acumulación anormal de glicanos) que están presentes en el extremo no reductor de glicanos presentes en individuos que padecen una enfermedad cancerosa.

Algunos ejemplos de enfermedades cancerosas adecuadas para el diagnóstico y/o vigilancia de terapia pueden incluir, a modo de ejemplo no limitante, el melanoma y neuroblastoma. En algunos casos, dichos cánceres tienen alteraciones en la biosíntesis, recuperación, presentación, estabilidad, solubilidad y degradación de gangliósidos. En algunos casos, estos glicolípidos modificados por ácido siálico se detectan y/o caracterizan de otra forma o analizan en una muestra biológica (p. ej., suero) de pacientes con estos tipos de tumor. La abundancia de la población heterogénea de gangliósidos se puede cuantificar midiendo el ácido siálico y otros restos de glicanos liberados de los gangliósidos en la sangre.

Debido a esta alteración enzimática, los gangliósidos y otros glicanos están presentes en el cuerpo en niveles altos. Como se describe en la presente memoria, el cáncer (p. ej., melanoma o neuroblastoma) se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, se puede poner opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente lavar (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón para separar el ácido siálico libre) y tratar con una sialidasa que puede liberar ácido siálico (p. ej., para liberar un compuesto residual de glicano ácido siálico). Después de incubación, el ácido siálico liberado se puede aislar opcionalmente lavando el ácido siálico libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). El ácido siálico libre para la detección y/o cuantificación puede estar presente en el flujo que pasa a través. La solución aislada resultante se puede secar opcionalmente o tratar de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido de ácido siálico mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, detección de pH o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar el cáncer (p. ej., melanoma o neuroblastoma), medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

#### Oncología - Mieloma por extremos no reductores del heparán sulfato

También se describe en la presente memoria, un ejemplo de un cáncer humano que se puede diagnosticar y/o vigilar (es decir, analizando con dicho método la degradación alterada de un glicano) es el mieloma múltiple. En algunos casos, el mieloma múltiple normalmente produce heparanasa. La heparanasa es una endoglicosidasa que escinde el heparán sulfato en fragmentos más pequeños, exponiendo nuevas estructuras de extremo no reductor. La presencia de estas nuevas estructuras de extremo no reductor se puede detectar, p. ej., incubando una muestra biológica con diferentes glucosidasas o sulfatasas para detectar la presencia de nuevos extremos no reductores de glicanos.

Debido a esta alteración enzimática, los glicanos (incluyendo heparán sulfato y otros) están presentes en el cuerpo en niveles altos. Como se describe en la presente memoria, el cáncer (p. ej., mieloma múltiple) se puede diagnosticar en un individuo a partir de una muestra biológica tomada del mismo. Por ejemplo, se puede poner opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente lavar (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón para separar monosacáridos y/o sulfato libres) y tratar con una sulfatasa, iduronidasa, glucuronidasa, hexosaminidasa o liasa que es capaz de liberar un monosacárido o sulfato del extremo no reductor. Después de incubación, el compuesto residual de glicano liberado se puede aislar opcionalmente lavando el compuesto residual de glicano libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método

5 adecuado). El compuesto residual de glicano libre para la detección y/o cuantificación puede estar presente en el flujo que pasa a través. La solución aislada resultante se puede secar opcionalmente o tratar de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido de compuesto residual de glicano mediante cualquier técnica analítica adecuada (p. ej., HPLC, MS, GC, detección de pH o similares, con o sin derivatización química o enzimática antes de la detección). Este método se puede usar para detectar el cáncer (p. ej., mieloma múltiple), medir la gravedad de la enfermedad o medir la respuesta a la terapia.

Oncología - Adenocarcinoma

10 El adenocarcinoma está asociado con cambios en la glicosilación que incluyen mayor sialilación y fucosilación. El método descrito se puede usar para medir la enfermedad analizando los glicanos (totales o purificados o enriquecidos para clases de glicanos específicas) de un paciente determinando la cantidad de ácido siálico o fucosa terminales del extremo no reductor, midiendo la liberación de estos restos de glicanos después de tratamiento con una sialidasa o fucosidasa.

Otras aplicaciones

15 Como se describe en las tablas 1-4, se diagnostican y/o vigilan opcionalmente diferentes enfermedades asociadas con cambios en la glicosilación, de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria. Los diferentes trastornos pueden incluir, a modo de ejemplo no limitante, enfermedad de almacenamiento lisosomal, cáncer, enfermedad neurológica (demencia, Alzheimer, etc.), enfermedad hepática, enfermedad ósea, enfermedades infecciosas, y similares.

20 También se describen en la presente memoria métodos de diagnóstico para individuos (incluyendo, p. ej., una enfermedad o la gravedad de una enfermedad) con una enfermedad de almacenamiento lisosomal (LSD) o métodos de vigilancia del tratamiento de una enfermedad de almacenamiento lisosomal (LSD). En la tabla 1 se describen enfermedades específicas que se pueden diagnosticar y/o vigilar opcionalmente. La tabla 1 también describe enzima(s) específica(s) que se pueden usar para tratar una muestra biológica de un individuo que padece o se sospecha que padece (p. ej., por un procedimiento de cribado previo o preliminar) una LSD. Además, la tabla 1  
25 ilustra también diferentes compuestos residuales de glicanos que se pueden liberar como se describe en la presente memoria, opcionalmente detectándose y/o midiéndose dichos compuestos residuales de glicanos liberados con el fin de diagnosticar y/o vigilar una enfermedad de almacenamiento lisosomal (LSD).

Tabla 1: Usos en LSD ilustrativos (\*ejemplos de referencia)

Enfermedad	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
MPS I*	IdoA	iduronidasa		IdoA
MPS II*	IdoA-2-O-sufato y GlcA-2-O-sufato	2-sulfatasa		Sulfato
MPS II*	IdoA-2-O-sufato y GlcA-2-O-sufato	2-sulfatasa	Iduronidasa y/o glucuronidasa	IdoA y/o GlcA
MPS II*	GlcN-N-sulfato	N-sulfatasa		Sulfato
MPS II*	GlcN-N-sulfato	N-sulfatasa	hexosaminidasa	GlcN
MPS II*	GlcN-N-sulfato	N-sulfatasa	Heparina liasa	GlcN
MPS II*	GlcN-N-sulfato	N-sulfatasa	N-acetil-transferasa y hexosaminidasa	GlcNAc
MPS II*	GlcN-N-sulfato	Heparina liasa		GlcN-N-sulfato
MPS IIIB*	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
MPS IIIB*	GlcNAc	Desacetilasa		acetato
MPS IIIB*	GlcNAc	Heparina liasa		GlcNAc
MPS IIIC*	GlcNAc-6-O-sulfato	6-O-sulfatasa		Sulfato
MPS IIIC*	GlcNAc-6-O-sulfato	6-O-sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc
MPS IIIC*	GlcNAc-6-O-sulfato	6-O-sulfatasa	Heparina liasa	GlcNAc
MPS IIIC*	GlcNAc-6-O-sulfato	Heparina liasa		GlcNAc-6-O-sulfato
MPS IIID*	GlcN	hexosaminidasa		GlcN
MPS IIID*	GlcN	Heparina liasa		GlcN
MPS IIID*	GlcN	N-acetil-transferasa	hexosaminidasa	GlcNAc
MPS IVA	Gal-6-O-sulfato y GalNAc-6-O-sulfato	6-O-sulfatasa		Sulfato
MPS IVA	Gal-6-O-sulfato y GalNAc-6-O-sulfato	galactosidasa		Gal-6-O-sulfato
MPS IVA	Gal-6-O-sulfato y GalNAc-6-O-sulfato	N-acetil-galactosidasa		GalNAc-6-O-sulfato

ES 2 694 047 T3

Enfermedad	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
MPS IVA	Gal-6-O-sulfato y GalNAc-6-O-sulfato	hexosaminidasa		GalNAc-6-O-sulfato
MPS IVA	Gal-6-O-sulfato y GalNAc-6-O-sulfato	6-O-sulfatasa	galactosidasa	Gal
MPS IVA	Gal-6-O-sulfato y GalNAc-6-O-sulfato	6-O-sulfatasa	N-acetil-galactosidasa	GalNAc
MPS IVB	Gal	Galactosidasa		Gal
MPS VI*	GalNAc-4-O-sulfato	4-O-sulfatasa		Sulfato
MPS VI*	GalNAc-4-O-sulfato	4-O-sulfatasa	hexosaminidasa	GalNAc
MPS VI*	GalNAc-4-O-sulfato	4-O-sulfatasa	Condroitín liasa	GalNAc
MPS VI*	GalNAc-4-O-sulfato	Condroitín liasa		GalNAc-4-O-sulfato
MPS VII	GlcA	β-glucuronidasa		GlcA
Alfa Manosidosis*	Manosa	Manosidasa		Man
Aspartilglucosaminuria*	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Fabry*	Galactosa	galactosidasa		Gal
Fucosidosis*	Fucosa	fucosidasa		Fuc
Galactosialidosis*	Galactosa y/o ácido siálico	Galactosidasa y/o sialidasa		Gal y/o ácido siálico
Gaucher*	glucosa	glucosidasa		glucosa
GM1 gangliosidosis*	Beta-Galactosa	Beta-Galactosidasa		galactosa
GM1 gangliosidosis*	Beta-Galactosa	Beta-Galactosidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Deficiencia del activador de GM2*	GalNAc	hexosaminidasa		GalNAc
Sialidosis*	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Sialidosis*	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Sialidosis*	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Sialidosis*	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Krabbe*	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Leucodistrofia metacromática*	Galactosilcermisa sulfatada	3-O-sulfatasa		Sulfato
Leucodistrofia metacromática*	Galactosilcermisa sulfatada	3-O-sulfatasa	galactosidasa	Galactosa
Mucopolidosis II*	Amplia variedad de glicanos	Cualquier enzima citada		Cualquier monosacárido o sulfato
Mucopolidosis III*	Amplia variedad de glicanos	Cualquier enzima citada		Cualquier monosacárido o sulfato
Mucopolidosis IV*	Amplia variedad de glicanos	Cualquier enzima citada		Cualquier monosacárido o sulfato
Deficiencia de sulfatasa múltiple*	Glicanos sulfatados	sulfatasa		sulfato
Deficiencia de sulfatasa múltiple*	Glicanos sulfatados	sulfatasa	Cualquier glicosidasa	monosacárido
Deficiencia de sulfatasa múltiple*	Glicanos sulfatados	Cualquier glicosidasa		Monosacárido sulfatado
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno (bomba)*	glucosa	glucosidasa		glucosa
Sandhoff*	GalNAc	hexosaminidasa		GalNAc
Tay-Sachs*	GalNAc	hexosaminidasa		GalNAc
Variante AB*	GalNAc	hexosaminidasa		GalNAc
Enfermedad de Schindler*	Alpha-GalNAc	hexosaminidasa		GalNAc
Enfermedad de Salla*	Ácido siálico	ninguna		Ácido siálico
Alfa Manosidosis*	Alfa-manosa	manosidasa		Manosa
Beta Manosidosis*	Beta manosa	manosidasa		Manosa
Leucodistrofia de células globoides*	galactosa	galactosidasa		galactosa

Se describen en la presente memoria métodos de diagnóstico para individuos (incluyendo, p. ej., una enfermedad o la gravedad de una enfermedad) con una enfermedad cancerosa o métodos de vigilancia del tratamiento de un cáncer. En la tabla 2 se describen enfermedades como ejemplos de referencia que se pueden diagnosticar y/o vigilar. La tabla 2 describe enzima(s) específica(s) que se pueden usar para tratar una muestra biológica de un individuo que padece o se sospecha que padece (p. ej., por un procedimiento de cribado previo o preliminar) una enfermedad cancerosa. Además, la tabla 2 describe también diferentes compuestos residuales de glicanos que se pueden liberar, opcionalmente detectándose y/o midiéndose dichos compuestos residuales de glicanos liberados con el fin de diagnosticar y/o vigilar una enfermedad cancerosa.

5

10 Tabla 2: Usos en oncología de ejemplo (ejemplos de referencia)

Tipo de cáncer	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Melanoma	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Melanoma	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Melanoma	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Melanoma	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Melanoma	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Melanoma	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Melanoma	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Melanoma	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Melanoma	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Melanoma	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Melanoma	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Melanoma	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Melanoma	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Melanoma	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Melanoma	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Neuroblastoma	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Neuroblastoma	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Neuroblastoma	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Neuroblastoma	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Neuroblastoma	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Neuroblastoma	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Neuroblastoma	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Neuroblastoma	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Neuroblastoma	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Neuroblastoma	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Neuroblastoma	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Neuroblastoma	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Neuroblastoma	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Neuroblastoma	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Neuroblastoma	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Adenocarcinoma	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Adenocarcinoma	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Adenocarcinoma	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Adenocarcinoma	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Adenocarcinoma	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Adenocarcinoma	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Adenocarcinoma	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Adenocarcinoma	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Adenocarcinoma	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Adenocarcinoma	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Adenocarcinoma	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Adenocarcinoma	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Adenocarcinoma	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Adenocarcinoma	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Adenocarcinoma	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Mieloma	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico

ES 2 694 047 T3

Tipo de cáncer	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Mieloma	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Mieloma	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Mieloma	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Mieloma	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Mieloma	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Mieloma	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Mieloma	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Mieloma	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Mieloma	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Mieloma	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Mieloma	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Mieloma	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Mieloma	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Mieloma	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Mama	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Mama	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Mama	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Mama	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Mama	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Mama	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Mama	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Mama	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Mama	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Mama	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Mama	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Mama	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Mama	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Mama	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Mama	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Ovario	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Ovario	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Ovario	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Ovario	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Ovario	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Ovario	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Ovario	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Ovario	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Ovario	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Ovario	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Ovario	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Ovario	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Ovario	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Ovario	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Ovario	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Estómago	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Estómago	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Estómago	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Estómago	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Estómago	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Estómago	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Estómago	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Estómago	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Estómago	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Estómago	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Estómago	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Estómago	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Estómago	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Estómago	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc

Tipo de cáncer	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Estómago	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Pulmón	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Pulmón	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Pulmón	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Pulmón	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Pulmón	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Pulmón	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Pulmón	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Pulmón	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Pulmón	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Pulmón	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Pulmón	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Pulmón	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Pulmón	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Pulmón	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Pulmón	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Pancreático	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Pancreático	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Pancreático	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Pancreático	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Pancreático	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Pancreático	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Pancreático	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Pancreático	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Pancreático	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Pancreático	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Pancreático	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Pancreático	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Pancreático	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Pancreático	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Pancreático	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Oral	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Oral	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Oral	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Oral	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Oral	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Oral	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Oral	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Oral	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Oral	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Oral	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Oral	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Oral	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Oral	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Oral	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Oral	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Colorrectal	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Colorrectal	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Colorrectal	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Colorrectal	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Colorrectal	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Colorrectal	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Colorrectal	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Colorrectal	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Colorrectal	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Colorrectal	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Colorrectal	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa

Tipo de cáncer	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Colorrectal	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Colorrectal	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Colorrectal	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Colorrectal	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Riñón	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Riñón	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Riñón	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Riñón	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Riñón	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Riñón	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Riñón	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Riñón	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Riñón	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Riñón	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Riñón	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Riñón	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Riñón	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Riñón	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Riñón	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Vejiga	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Vejiga	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Vejiga	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Vejiga	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Vejiga	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Vejiga	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Vejiga	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Vejiga	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Vejiga	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Vejiga	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Vejiga	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Vejiga	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Vejiga	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Vejiga	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Vejiga	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Próstata	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Próstata	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Próstata	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Próstata	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Próstata	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Próstata	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Próstata	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Próstata	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Próstata	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Próstata	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Próstata	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Próstata	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Próstata	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Próstata	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Próstata	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Uterino	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Uterino	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Uterino	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Uterino	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Uterino	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Uterino	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Uterino	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Uterino	Galactosa	galactosidasa		Galactosa

ES 2 694 047 T3

Tipo de cáncer	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Uterino	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Uterino	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Uterino	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Uterino	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Uterino	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Uterino	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Uterino	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Tiroides	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Tiroides	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Tiroides	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Tiroides	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Tiroides	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Tiroides	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Tiroides	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Tiroides	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Tiroides	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Tiroides	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Tiroides	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Tiroides	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Tiroides	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Tiroides	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Tiroides	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Hígado	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Hígado	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Hígado	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Hígado	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Hígado	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Hígado	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Hígado	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Hígado	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Hígado	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Hígado	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Hígado	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Hígado	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Hígado	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Hígado	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Hígado	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Esófago	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Esófago	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Esófago	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Esófago	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Esófago	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Esófago	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Esófago	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Esófago	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Esófago	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Esófago	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Esófago	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Esófago	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Esófago	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Esófago	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Esófago	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Cerebro	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Cerebro	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Cerebro	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Cerebro	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Cerebro	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc

Tipo de cáncer	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Cerebro	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Cerebro	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Cerebro	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Cerebro	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Cerebro	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Cerebro	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Cerebro	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Cerebro	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Cerebro	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Cerebro	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Linfomas	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Linfomas	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Linfomas	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Linfomas	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Linfomas	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Linfomas	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Linfomas	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Linfomas	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Linfomas	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Linfomas	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Linfomas	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Linfomas	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Linfomas	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Linfomas	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Linfomas	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Leucemias	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Leucemias	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Leucemias	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Leucemias	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Leucemias	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Leucemias	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Leucemias	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Leucemias	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Leucemias	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Leucemias	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Leucemias	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Leucemias	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Leucemias	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Leucemias	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Leucemias	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA

Se describen en la presente memoria métodos de diagnóstico de individuos (incluyendo, p. ej., una enfermedad o la gravedad de una enfermedad) con una enfermedad asociada con la acumulación anormal de glicanos. En la tabla 3 se describen enfermedades como ejemplos de referencia adicionales. La tabla 3 describe enzima(s) específica(s) que se pueden usar para tratar una muestra biológica de un individuo que padece o se sospecha que padece (p. ej., por un procedimiento de cribado previo o preliminar) diferentes enfermedades asociadas con la acumulación anormal de glicanos. Además, la tabla 3 describe también diferentes compuestos residuales de glicanos que se pueden liberar, opcionalmente detectándose y/o midiéndose dichos compuestos residuales de glicanos liberados con el fin de diagnosticar y/o vigilar diferentes enfermedades.

5

10 Tabla 3 (ejemplos de referencia)

Enfermedad	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Alzheimer	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Alzheimer	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Alzheimer	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Alzheimer	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico

Enfermedad	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Alzheimer	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Alzheimer	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Alzheimer	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Alzheimer	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Alzheimer	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Alzheimer	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Alzheimer	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Alzheimer	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Alzheimer	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Alzheimer	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Alzheimer	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Esclerosis lateral amiotrófica	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Esclerosis lateral amiotrófica	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Esclerosis lateral amiotrófica	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Esclerosis lateral amiotrófica	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Esclerosis lateral amiotrófica	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Esclerosis lateral amiotrófica	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Esclerosis lateral amiotrófica	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Esclerosis lateral amiotrófica	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Esclerosis lateral amiotrófica	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Esclerosis lateral amiotrófica	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Esclerosis lateral amiotrófica	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Esclerosis lateral amiotrófica	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Esclerosis lateral amiotrófica	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Esclerosis lateral amiotrófica	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Esclerosis lateral amiotrófica	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Parálisis cerebral	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Parálisis cerebral	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Parálisis cerebral	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Parálisis cerebral	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Parálisis cerebral	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Parálisis cerebral	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Parálisis cerebral	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Parálisis cerebral	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Parálisis cerebral	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Parálisis cerebral	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Parálisis cerebral	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Parálisis cerebral	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Parálisis cerebral	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Parálisis cerebral	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Parálisis cerebral	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Esquizofrenia	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Esquizofrenia	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Esquizofrenia	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Esquizofrenia	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Esquizofrenia	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Esquizofrenia	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Esquizofrenia	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Esquizofrenia	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Esquizofrenia	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Esquizofrenia	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Esquizofrenia	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Esquizofrenia	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Esquizofrenia	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Esquizofrenia	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Esquizofrenia	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Trastorno bipolar	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico

ES 2 694 047 T3

Enfermedad	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Trastorno bipolar	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Trastorno bipolar	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Trastorno bipolar	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Trastorno bipolar	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Trastorno bipolar	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Trastorno bipolar	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Trastorno bipolar	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Trastorno bipolar	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Trastorno bipolar	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Trastorno bipolar	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Trastorno bipolar	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Trastorno bipolar	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Trastorno bipolar	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Trastorno bipolar	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Depresión	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Depresión	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Depresión	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Depresión	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Depresión	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Depresión	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Depresión	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Depresión	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Depresión	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Depresión	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Depresión	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Depresión	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Depresión	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Depresión	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Depresión	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Epilepsia	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Epilepsia	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Epilepsia	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Epilepsia	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Epilepsia	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Epilepsia	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Epilepsia	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Epilepsia	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Epilepsia	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Epilepsia	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Epilepsia	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Epilepsia	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Epilepsia	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Epilepsia	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Epilepsia	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Migraña	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Migraña	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Migraña	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Migraña	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Migraña	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Migraña	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Migraña	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Migraña	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Migraña	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Migraña	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Migraña	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Migraña	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Migraña	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Migraña	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Migraña	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Migraña	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Migraña	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Migraña	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Migraña	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Migraña	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Migraña	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Migraña	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Migraña	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Migraña	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Migraña	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Migraña	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Migraña	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Migraña	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Migraña	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc

Enfermedad	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Migraña	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Esclerosis múltiple	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Esclerosis múltiple	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Esclerosis múltiple	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Esclerosis múltiple	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Esclerosis múltiple	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Esclerosis múltiple	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Esclerosis múltiple	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Esclerosis múltiple	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Esclerosis múltiple	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Esclerosis múltiple	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Esclerosis múltiple	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Esclerosis múltiple	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Esclerosis múltiple	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Esclerosis múltiple	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Esclerosis múltiple	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Parkinson	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Parkinson	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Parkinson	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Parkinson	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Parkinson	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Parkinson	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Parkinson	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Parkinson	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Parkinson	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Parkinson	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Parkinson	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Parkinson	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Parkinson	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Parkinson	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Parkinson	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Artritis reumatoide	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Artritis reumatoide	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Artritis reumatoide	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Artritis reumatoide	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Artritis reumatoide	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Artritis reumatoide	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Artritis reumatoide	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Artritis reumatoide	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Artritis reumatoide	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Artritis reumatoide	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Artritis reumatoide	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Artritis reumatoide	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Artritis reumatoide	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Artritis reumatoide	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Artritis reumatoide	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Artritis psoriásica	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Artritis psoriásica	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Artritis psoriásica	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Artritis psoriásica	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Artritis psoriásica	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Artritis psoriásica	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Artritis psoriásica	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Artritis psoriásica	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Artritis psoriásica	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Artritis psoriásica	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Artritis psoriásica	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa

Enfermedad	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Artritis psoriásica	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Artritis psoriásica	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Artritis psoriásica	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Artritis psoriásica	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Asma	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Asma	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Asma	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Asma	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Asma	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Asma	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Asma	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Asma	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Asma	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Asma	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Asma	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Asma	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Asma	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Asma	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Asma	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Trastorno pulmonar obstructivo crónico	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Trastorno pulmonar obstructivo crónico	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Trastorno pulmonar obstructivo crónico	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Trastorno pulmonar obstructivo crónico	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Trastorno pulmonar obstructivo crónico	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Trastorno pulmonar obstructivo crónico	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Trastorno pulmonar obstructivo crónico	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Trastorno pulmonar obstructivo crónico	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Trastorno pulmonar obstructivo crónico	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Trastorno pulmonar obstructivo crónico	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Trastorno pulmonar obstructivo crónico	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Trastorno pulmonar obstructivo crónico	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Trastorno pulmonar obstructivo crónico	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Trastorno pulmonar obstructivo crónico	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Trastorno pulmonar obstructivo crónico	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Lupus	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Lupus	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Lupus	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Lupus	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Lupus	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Lupus	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Lupus	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Lupus	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Lupus	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Lupus	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Lupus	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa

Enfermedad	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Lupus	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Lupus	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Lupus	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Lupus	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Hepatitis	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Hepatitis	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Hepatitis	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Hepatitis	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Hepatitis	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Hepatitis	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Hepatitis	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Hepatitis	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Hepatitis	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Hepatitis	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Hepatitis	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Hepatitis	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Hepatitis	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Hepatitis	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Hepatitis	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Enfermedad renal	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Enfermedad renal	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Enfermedad renal	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Enfermedad renal	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Enfermedad renal	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Enfermedad renal	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Enfermedad renal	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Enfermedad renal	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Enfermedad renal	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Enfermedad renal	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Enfermedad renal	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Enfermedad renal	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Enfermedad renal	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Enfermedad renal	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Enfermedad renal	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Anemia drepanocítica	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Anemia drepanocítica	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Anemia drepanocítica	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Anemia drepanocítica	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Anemia drepanocítica	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Anemia drepanocítica	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Anemia drepanocítica	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Anemia drepanocítica	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Anemia drepanocítica	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Anemia drepanocítica	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Anemia drepanocítica	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Anemia drepanocítica	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Anemia drepanocítica	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Anemia drepanocítica	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Anemia drepanocítica	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Fibromialgia	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Fibromialgia	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Fibromialgia	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Fibromialgia	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Fibromialgia	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Fibromialgia	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Fibromialgia	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Fibromialgia	Galactosa	galactosidasa		Galactosa

Enfermedad	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Fibromialgia	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Fibromialgia	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Fibromialgia	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Fibromialgia	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Fibromialgia	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Fibromialgia	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Fibromialgia	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Síndrome del intestino irritable	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Síndrome del intestino irritable	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Síndrome del intestino irritable	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Síndrome del intestino irritable	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Síndrome del intestino irritable	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Síndrome del intestino irritable	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Síndrome del intestino irritable	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Síndrome del intestino irritable	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Síndrome del intestino irritable	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Síndrome del intestino irritable	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Síndrome del intestino irritable	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Síndrome del intestino irritable	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Síndrome del intestino irritable	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Síndrome del intestino irritable	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Síndrome del intestino irritable	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Úlcera	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Úlcera	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Úlcera	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Úlcera	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Úlcera	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Úlcera	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Úlcera	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Úlcera	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Úlcera	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Úlcera	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Úlcera	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Úlcera	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Úlcera	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Úlcera	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Úlcera	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Enfermedad del intestino irritable	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Enfermedad del intestino irritable	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Enfermedad del intestino irritable	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Enfermedad del intestino irritable	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico

ES 2 694 047 T3

Enfermedad	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Enfermedad del intestino irritable	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Enfermedad del intestino irritable	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Enfermedad del intestino irritable	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Enfermedad del intestino irritable	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Enfermedad del intestino irritable	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Enfermedad del intestino irritable	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Enfermedad del intestino irritable	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Enfermedad del intestino irritable	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Enfermedad del intestino irritable	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Enfermedad del intestino irritable	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Enfermedad del intestino irritable	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Enfermedad arterial coronaria	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Enfermedad arterial coronaria	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Enfermedad arterial coronaria	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Enfermedad arterial coronaria	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Enfermedad arterial coronaria	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Enfermedad arterial coronaria	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Enfermedad arterial coronaria	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Enfermedad arterial coronaria	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Enfermedad arterial coronaria	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Enfermedad arterial coronaria	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Enfermedad arterial coronaria	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Enfermedad arterial coronaria	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Enfermedad arterial coronaria	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Enfermedad arterial coronaria	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Enfermedad arterial coronaria	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Reestenosis	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Reestenosis	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Reestenosis	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Reestenosis	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Reestenosis	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Reestenosis	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Reestenosis	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Reestenosis	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Reestenosis	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Reestenosis	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Reestenosis	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Reestenosis	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Reestenosis	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Reestenosis	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Reestenosis	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Accidente cerebrovascular	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Accidente cerebrovascular	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Accidente cerebrovascular	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Accidente cerebrovascular	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Accidente cerebrovascular	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Accidente cerebrovascular	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Accidente cerebrovascular	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico

Enfermedad	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Accidente cerebrovascular	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Accidente cerebrovascular	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Accidente cerebrovascular	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Accidente cerebrovascular	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Accidente cerebrovascular	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Accidente cerebrovascular	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Accidente cerebrovascular	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Accidente cerebrovascular	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Diabetes	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Diabetes	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Diabetes	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Diabetes	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Diabetes	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Diabetes	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Diabetes	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Diabetes	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Diabetes	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Diabetes	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Diabetes	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Diabetes	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Diabetes	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Diabetes	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Diabetes	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Hiperheparinemia	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Hiperheparinemia	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Hiperheparinemia	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Hiperheparinemia	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Hiperheparinemia	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Hiperheparinemia	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Hiperheparinemia	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Hiperheparinemia	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Hiperheparinemia	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Hiperheparinemia	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Hiperheparinemia	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Hiperheparinemia	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Hiperheparinemia	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Hiperheparinemia	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Hiperheparinemia	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Hipergangliosidemia	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Hipergangliosidemia	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Hipergangliosidemia	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Hipergangliosidemia	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Hipergangliosidemia	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Hipergangliosidemia	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Hipergangliosidemia	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Hipergangliosidemia	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Hipergangliosidemia	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Hipergangliosidemia	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Hipergangliosidemia	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Hipergangliosidemia	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Hipergangliosidemia	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Hipergangliosidemia	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Hipergangliosidemia	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Hipermucinemia	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Hipermucinemia	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Hipermucinemia	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Hipermucinemia	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico

Enfermedad	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Hipermucinemía	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Hipermucinemía	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Hipermucinemía	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Hipermucinemía	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Hipermucinemía	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Hipermucinemía	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Hipermucinemía	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Hipermucinemía	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Hipermucinemía	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Hipermucinemía	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Hipermucinemía	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Hiperglucanemia ligada a O	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Hiperglucanemia ligada a O	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Hiperglucanemia ligada a O	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Hiperglucanemia ligada a O	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Hiperglucanemia ligada a O	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Hiperglucanemia ligada a O	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Hiperglucanemia ligada a O	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Hiperglucanemia ligada a O	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Hiperglucanemia ligada a O	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Hiperglucanemia ligada a O	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Hiperglucanemia ligada a O	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Hiperglucanemia ligada a O	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Hiperglucanemia ligada a O	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Hiperglucanemia ligada a O	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Hiperglucanemia ligada a O	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Hiperglucanemia ligada a N	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Hiperglucanemia ligada a N	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Hiperglucanemia ligada a N	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Hiperglucanemia ligada a N	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Hiperglucanemia ligada a N	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Hiperglucanemia ligada a N	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Hiperglucanemia ligada a N	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Hiperglucanemia ligada a N	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Hiperglucanemia ligada a N	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Hiperglucanemia ligada a N	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Hiperglucanemia ligada a N	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Hiperglucanemia ligada a N	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Hiperglucanemia ligada a N	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Hiperglucanemia ligada a N	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Hiperglucanemia ligada a N	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Hipersialilemia	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Hipersialilemia	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Hipersialilemia	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Hipersialilemia	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Hipersialilemia	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Hipersialilemia	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Hipersialilemia	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Hipersialilemia	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Hipersialilemia	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Hipersialilemia	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Hipersialilemia	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Hipersialilemia	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Hipersialilemia	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Hipersialilemia	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Hipersialilemia	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Hiperfucosilemia	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico

Enfermedad	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Hiperfucosilemia	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Hiperfucosilemia	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Hiperfucosilemia	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Hiperfucosilemia	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Hiperfucosilemia	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Hiperfucosilemia	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Hiperfucosilemia	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Hiperfucosilemia	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Hiperfucosilemia	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Hiperfucosilemia	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Hiperfucosilemia	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Hiperfucosilemia	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Hiperfucosilemia	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Hiperfucosilemia	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA
Hipersulfoglicanemia	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Hipersulfoglicanemia	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Hipersulfoglicanemia	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Hipersulfoglicanemia	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Hipersulfoglicanemia	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Hipersulfoglicanemia	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Hipersulfoglicanemia	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Hipersulfoglicanemia	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Hipersulfoglicanemia	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Hipersulfoglicanemia	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Hipersulfoglicanemia	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Hipersulfoglicanemia	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Hipersulfoglicanemia	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Hipersulfoglicanemia	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Hipersulfoglicanemia	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA

5 Se describen también en la presente memoria métodos de diagnóstico de individuos (incluyendo, p. ej., una enfermedad o la gravedad de una enfermedad) con una enfermedad infecciosa asociada con la acumulación anormal de glicanos. Se describen en la tabla 4 ejemplos de referencia de enfermedades que se pueden diagnosticar y/o vigilar. La tabla 4 también describe enzima(s) específica(s) que se pueden usar para tratar una muestra biológica de un individuo que padece o se sospecha que padece (p. ej., por un procedimiento de cribado previo o preliminar) diferentes enfermedades infecciosas asociadas con la acumulación anormal de glicanos. Además, la tabla 4 describe también diferentes compuestos residuales de glicanos que se pueden liberar, opcionalmente detectándose y/o midiéndose dichos compuestos residuales de glicanos liberados con el fin de diagnosticar y/o vigilar diferentes enfermedades infecciosas.

10

Tabla 4: Enfermedades infecciosas (ejemplos de referencia)

Enfermedad	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Infecciones bacterianas	Manosa	Manosidasa		Manosa
Infecciones bacterianas	Fucosa	Fucosidasa		Fucosa
Infecciones bacterianas	Glucosa	Glucosidasa		Glucosa
Infecciones bacterianas	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Infecciones bacterianas	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Infecciones bacterianas	GalNAc	hexosaminidasa		GalNAc
Infecciones bacterianas	Arabinosa	Arabinosidasa		Arabinosa
Infecciones bacterianas	Xilosa	Xilosidasa		Xilosa
Infecciones bacterianas	Ribosa	Ribosidasa		Ribosa
Infecciones bacterianas	Lixosa	Lixosidasa		Lixosa
Infecciones bacterianas	Talosa	Talosidasa		Talosa
Infecciones bacterianas	Idosa	Idosidasa		Idosa
Infecciones bacterianas	Gulosa	Gulosidasa		Gulosa
Infecciones bacterianas	Altrosa	Altrosidasa		Altrosa
Infecciones bacterianas	Alosa	Alosidasa		Alosa

Enfermedad	Estructura del extremo no reductor	Enzima liberadora principal	Enzima liberadora secundaria	Compuesto residual de glicano
Infecciones fúngicas	Manosa	Manosidasa		Manosa
Infecciones fúngicas	Fucosa	Fucosidasa		Fucosa
Infecciones fúngicas	Glucosa	Glucosidasa		Glucosa
Infecciones fúngicas	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Infecciones fúngicas	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Infecciones fúngicas	GalNAc	hexosaminidasa		GalNAc
Infecciones fúngicas	Arabinosa	Arabinosidasa		Arabinosa
Infecciones fúngicas	Xilosa	Xilosidasa		Xilosa
Infecciones fúngicas	Ribosa	Ribosidasa		Ribosa
Infecciones fúngicas	Lixosa	Lixosidasa		Lixosa
Infecciones fúngicas	Talosa	Talosidasa		Talosa
Infecciones fúngicas	Idosa	Idosidasa		Idosa
Infecciones fúngicas	Gulosa	Gulosidasa		Gulosa
Infecciones fúngicas	Altrosa	Altrosidasa		Altrosa
Infecciones fúngicas	Alosa	Alosidasa		Alosa
Infecciones víricas	Ácido siálico	Sialidasa		Ácido siálico
Infecciones víricas	Ácido siálico	Alfa-2,8-sialidasa		Ácido siálico
Infecciones víricas	Ácido siálico	Alfa-2,3-sialidasa		Ácido siálico
Infecciones víricas	Ácido siálico	Alfa-2,6-sialidasa		Ácido siálico
Infecciones víricas	GalNAc	Hexosaminidasa		GalNAc
Infecciones víricas	GalNAc	Sialidasa	Hexosaminidasa	GalNAc
Infecciones víricas	Ácido siálico	Hexosaminidasa	Sialidasa	Ácido siálico
Infecciones víricas	Galactosa	galactosidasa		Galactosa
Infecciones víricas	Galactosa	sialidasa	galactosidasa	Galactosa
Infecciones víricas	Fucosa	fucosidasa		Fucosa
Infecciones víricas	Galactosa	Galactosidasa		Galactosa
Infecciones víricas	GlcNAc	hexosaminidasa		GlcNAc
Infecciones víricas	Sulfato	Sulfatasa		Sulfato
Infecciones víricas	Hexosa sulfatada	Sulfatasa	hexosaminidasa	GlcNAc o GalNAc
Infecciones víricas	Ácido urónico sulfatado	Sulfatasa	Iduronidasa o glucuronidasa	IdoA o GlcA

5 La figura 1 ilustra compuestos presentes en una muestra biológica normal que no se somete a un procedimiento enzimático de liberación de compuesto residual de glicano descrito en la presente memoria. La figura 2 ilustra compuestos presentes en una muestra biológica normal que se somete a un procedimiento enzimático de liberación de compuesto residual de glicano descrito en la presente memoria. La figura 3 ilustra compuestos presentes en una muestra biológica de un individuo que padece un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos que no se somete a un procedimiento enzimático de liberación de compuesto residual de glicano descrito en la presente memoria. La figura 4 ilustra compuestos presentes en una muestra biológica de un individuo que padece un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos, sometida a un procedimiento de liberación enzimática de compuesto residual de glicano descrito en la presente memoria.

10 Detección y medición:

15 Los compuestos residuales de glicanos (incluyendo, p. ej., oligosacáridos, monosacáridos, sulfato o similares) descritos en la presente memoria, se detectan y/o miden en procedimientos descritos en la presente memoria en cualquier forma adecuada. En algunos aspectos, los compuestos residuales de glicanos se detectan y/o miden en una forma sin modificar. En otros aspectos, los compuestos residuales de glicanos se marcan previamente con un marcador detectable y se detecta el compuesto residual de glicano marcado.

En algunos aspectos, los compuestos no marcados opcionalmente se detectan y/o miden de cualquier forma adecuada, p. ej., por pH, por resonancia magnética nuclear cuantitativa (RMN), o similares.

20 En varios aspectos se describe en la presente memoria un método que comprende determinar si la cantidad de resto de glicano liberado es anormal y dicha determinación comprende marcar el resto de glicano con un marcador detectable y medir la cantidad de resto de glicano marcado con un instrumento analítico. En aspectos específicos, el marcador detectable es un marcador de masa, un marcador de radioisótopos, un marcador fluorescente, un marcador cromóforo o un marcador de afinidad. En algunas realizaciones, la cantidad de glicano liberado se mide usando espectroscopia UV-Vis, espectroscopia IR, espectrometría de masas o una combinación de los mismos.

25 En los diferentes aspectos de cualquier procedimiento o método descrito en la presente memoria, se usa opcionalmente cualquier marcador detectable adecuado. En algunos aspectos, los marcadores detectables en los

procedimientos o métodos descritos en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo no limitante, marcadores de masa, anticuerpos, marcadores de afinidad, marcadores radioisótopos, cromóforos, marcadores fluorescentes, o similares.

5 Los marcadores fluorescentes adecuados para usar en diferentes aspectos en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo no limitante, 2-aminopiridina (2-AP), ácido 2-aminobenzoico (2-AA), 2-aminobenzamida (2-AB), 2-aminoacridona (AMAC), éster etílico del ácido p-aminobenzoico (ABEE), p-aminobenzonitrilo (ABN), 2-amino-6-cianoetilpiridina (ACP), 7-amino-4-metilcumarina (AMC), 8-aminonaftaleno-1,3,6-trisulfato (ANTS), 7-aminonaftaleno-1,3-disulfuro (ANDS), y 8-aminopireno-1,3,6-trisulfato (APTS), o similares. Los marcadores fluorescentes se pueden unir por aminación reductora con el marcador fluorescente y cianoborohidruro sódico o similares.

10 Los marcadores de masa adecuados para usar en diferentes aspectos en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo no limitante, ácido D-2-antranílico, D-2-aminopiridina, yoduro de D-metilo, yoduro de  $^{13}\text{C}$ -metilo, piridil-amina deuterada, D-biotina, o similares. Los marcadores de masa se pueden unir por permetilación o aminación reductora por cualquier método que sea conocido para los expertos en la materia.

15 Los marcadores de afinidad para usar en los diferentes aspectos en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo no limitante, biotina y derivados.

Los marcadores radioisótopos adecuados para usar en diferentes aspectos en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo no limitante, borotrituro sódico ( $\text{NaB}^3\text{H}_4$ ),  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ , o similares.

20 Los cromóforos adecuados para usar en diferentes aspectos en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo no limitante, 4-amino-1,1'-azobenceno, 4'-N,N-dimetilamino-4-aminoazobenceno, aminoazobenceno, diaminoazobenceno, rojo directo 16, CI rojo ácido 57, CI azul ácido 45, CI azul ácido 22, CL marrón mordiente 13, CI naranja directo 75, o similares. Los cromóforos se pueden marcar por cualquier método que sea conocido para los expertos en la técnica, tal como aminación reductora con el cromóforo y cianoborohidruro sódico.

25 En algunos aspectos, el marcador detectable es un anticuerpo. En aspectos específicos, el anticuerpo se une a un compuesto detectable, tal como marcadores de masa, marcadores radioisótopos, cromóforos, marcadores fluorescentes, o similares. En algunos aspectos, los propios anticuerpos se detectan y/o son detectables de diferentes formas, p. ej., como un cromóforo, un fluoróforo, o similares; o con una sonda (p. ej., usando técnicas de transferencia, técnicas de inmunodetección, o similares).

30 En algunos aspectos, los marcadores detectables se detectan y/o cuantifican de acuerdo con cualquier procedimiento descrito en la presente memoria usando cualquier técnica, en particular cualquier técnica adecuada para el marcador detectable usado. En algunos aspectos, las técnicas de detección adecuadas incluyen, a modo de ejemplo no limitante, uno o más de un espectrómetro de masas, un espectrómetro de resonancia magnética nuclear, un espectrómetro de UV-Vis, un espectrómetro de IR, un fluorímetro, un fosforímetro, un espectrómetro de radiación (p. ej., un contador de centelleo), una técnica cromatográfica de capa fina, o similares. En algunos aspectos, en cualquier procedimiento descrito en la presente memoria, los compuestos residuales de glicanos opcionalmente se detectan directamente usando una técnica adecuada, tal como resonancia magnética nuclear cuantitativa. La resonancia magnética nuclear cuantitativa también se usa opcionalmente para cuantificar y/o detectar la presencia de un marcador detectable. En algunas realizaciones, se detectan opcionalmente uno o más compuestos residuales de glicanos usando cromatografía líquida-espectrómetro de masas (LC-MS).

40 En algunos aspectos, los compuestos residuales de glicanos se marcan con un anticuerpo o una sonda y se cuantifican usando cualquier método adecuado (p. ej., técnicas de transferencia en mancha, técnicas de inmunodetección (p. ej., ELISA), o similares).

45 Diferentes métodos analíticos útiles para los procedimientos descritos en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo no limitante, espectrometría de masas, HPLC, UPLC, TLC, GC, HPAEC-PAD, electroforesis - capilar o gel, o similares. En algunos aspectos, en donde se usa una técnica cromatográfica, se usa opcionalmente cualquier sistema de disolventes adecuado. En algunos aspectos, una columna (p. ej., Cosmogel DEAE, Tsk Gel DEAE, Cosmogel QA, Cosmogel CM, Cosmogel SP, o similares) se carga opcionalmente con un disolvente de equilibrado (p. ej., un tampón o solución salina, tal como una solución de acetato potásico, solución de cloruro sódico, solución de acetato sódico, solución de acetato amónico, o similares), p. ej., con un pH de aproximadamente 6, 7 u 8. En algunas realizaciones, el tampón o solución salina tiene una concentración de aproximadamente 10 mM, 20 mM, 30 mM, 50 mM, 100 mM, 500 mM, 1 M, 2 M, o similar. Se usa cualquier caudal adecuado, p. ej., 0.5 ml/min, 1 ml, min, 1.5 ml/min, 2 ml/min, o similares. Después del equilibrado, se usa opcionalmente un gradiente lineal. En algunos aspectos, el gradiente lineal se usa a lo largo de 1-20 min, 1-10 min, 10-20 min, 1-5 min, 5-10 min, o similares. En algunos aspectos, el gradiente es un tampón o solución salina, p. ej., como se ha descrito antes (p. ej., de 0 M a 0,5 M, de 0 M a 3 M, de 0,5 M a 2 M, de 0 M a 2 M, de 1 M a 2 M, de 0 M a 3 M, de 2 M a 0 M, de 3 M a 0 M, o similares). Una vez que el gradiente ha alcanzado una concentración final, opcionalmente se mantiene el eluyente a la concentración final durante un periodo de tiempo adecuado (p. ej., 1-20 min, 5-10 min, 10-15 min, 1-5 min, 1-10 min, 15-20 min, o similares). Después del mantenimiento opcional de la concentración final, el eluyente se puede cambiar a un segundo disolvente o sistema de disolventes (p. ej., un alcohol, tal como metanol, etanol o isopropanol,

5 acetoniitrilo, agua, o similares). El cambio al segundo sistema de disolvente puede ser a lo largo de un periodo de tiempo, p. ej., de 15 segundos, 30 segundos, 45 segundos, 60 segundos, 2 min, 3 min, o similares. El segundo sistema de disolventes se mantiene opcionalmente durante un periodo de tiempo, tal como 1 min, 2 min, 3 min, 4 min, 5 min, 6 min, o similares. Después del ciclo del segundo sistema de disolventes, la columna opcionalmente se restablece a las condiciones iniciales de disolvente.

#### Purificación:

En algunos aspectos, los métodos descritos en la presente memoria comprenden purificar una muestra biológica, p. ej., para separar compuestos no glicanos de la muestra biológica. En algunos aspectos, una muestra biológica se purifica antes de transformar un glicano de la misma.

10 En algunos aspectos, una muestra biológica que contiene glicanos (purificados o no) también se puede preparar de modo que todos los compuestos residuales de glicanos libres (p. ej., monosacáridos) que están presentes de forma natural en la muestra biológica (es decir, como se recoge de un individuo sin ser tratada) se eliminan de la muestra para reducir la señal de fondo (por ejemplo, usando diálisis, columna de centrifugación, filtración en gel, etc.).

15 En algunos aspectos cualquier procedimiento descrito en la presente memoria incluye una etapa de purificar una muestra biológica que comprende separar monosacáridos de la misma, separar sulfatos de la misma, separar fosfatos de la misma, separar acetato de la misma, separar ácido siálico de la misma, o una de sus combinaciones. Por ejemplo, en algunos aspectos, se pone opcionalmente una muestra biológica en una columna de centrifugación con corte de exclusión de PM definido (retiene moléculas grandes cuando centrifuga), opcionalmente se lava (p. ej., con 1 o más volúmenes de agua o tampón) y/o similares.

20 En algunos aspectos, la purificación de muestras biológicas puede comprender adicional o alternativamente, p. ej., fraccionamiento, purificación, enriquecimiento, o similares de glicanos contenidos en la misma. En algunos casos, dichas técnicas de purificación son adecuadas para aislar y/o separar diferentes clases de glicanos dentro de la muestra biológica antes de la transformación de uno o más de dichos glicanos. En casos más específicos, dichas técnicas de purificación se usan para aislar y/o separar diferentes subconjuntos de una sola clase de glicanos (tal como aislar glicanos N-ligados complejos de estructuras N-ligadas híbridas) antes de transformación de uno o más de dichos glicanos. En algunos aspectos, una muestra biológica se prepara opcionalmente de forma que se enriquezca para clases específicas de glicanos. Por ejemplo, se usa opcionalmente una columna de afinidad de PHA para aislar una subfracción de glicanos N-ligados complejos, mientras que se podría usar una columna de Con A para enriquecer en un subconjunto diferente de glicanos N-ligados.

30 En algunos aspectos, cualquier procedimiento descrito en la presente memoria comprende la purificación de un compuesto residual de glicano que resulta de un procedimiento de purificación descrito en la presente memoria (p. ej., purificación del compuesto residual de glicano antes de su análisis). Por ejemplo, en algunos aspectos el compuesto residual de glicano se aísla opcionalmente por cualquier procedimiento adecuado, tal como lavando el compuesto residual de glicano libre (p. ej., a través de una membrana con corte de exclusión de PM definido o por cualquier otro método adecuado). Además, en algunos aspectos, la composición que contiene el compuesto residual de glicano aislado opcionalmente se seca o trata de otra forma para concentrar la muestra y posteriormente analizar el contenido de compuesto residual de glicano mediante cualquier técnica analítica adecuada.

40 En algunos aspectos, los procedimientos descritos en la presente memoria comprenden además etapas de tratamiento de las muestras de ensayo y/o control. Por ejemplo, en algunos aspectos, las muestras se homogeneizan y/o purifican. En aspectos específicos, la homogeneización se logra de cualquier manera adecuada que incluye, a modo de ejemplo no limitante, con una solución básica, ultrasonidos, trituración de tejidos, u otros agentes químicos. En algunos aspectos, se determina la gravedad de un trastorno si se mide una cierta cantidad umbral (p. ej., en comparación con un control o controles) o una señal umbral (p. ej., en un fluorímetro u otro dispositivo analítico usado para detectar y/o medir el biomarcador generado). De forma similar, se determina un portador de un trastorno descrito en la presente memoria, en algunos aspectos, si se mide una cierta cantidad umbral (p. ej., en comparación con un control o controles) o una señal umbral (p. ej., en un fluorímetro u otro dispositivo analítico usado para detectar y/o medir el biomarcador generado).

50 En algunos aspectos, las muestras, incluyendo las muestras de ensayo y/o muestras de control, descritas en la presente memoria, opcionalmente se purifican antes del procesamiento (p. ej., tratamiento con liasa) y/o caracterización de glicanos. Las muestras de ensayo y/o muestras de control (es decir, uno o más o todos los glicanos encontrados en las mismas) opcionalmente se purifican usando cualquier técnica de purificación adecuada. Las muestras de ensayo y/o muestras de control opcionalmente se purifican en cualquier punto adecuado en un procedimiento descrito en la presente memoria, incluyendo antes o después de marcaje de los glicanos encontrados dentro de la muestra. En algunos aspectos, las técnicas de purificación incluyen centrifugación, electroforesis, cromatografía (p. ej., cromatografía en columna de gel de sílice o alúmina), cromatografía de gases, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (p. ej., HPLC de fase inversa en columnas quirales o aquirales), cromatografía en capa fina, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía en gel (p. ej., cromatografía de filtración en gel o permeación o de exclusión por tamaño molecular, electroforesis en gel), cromatografía por tamices moleculares, cromatografía de afinidad, exclusión por tamaño molecular, filtración (p. ej., a través de un tapón de florisil o carbón

activado), precipitación, ósmosis, recristalización, purificación en fase fluorada, destilación, extracción, cromatoenfoco, extracción con fluidos supercríticos, cromatografía ultrarrápida preparativa (p. ej., cromatografía ultrarrápida usando un detector de UV-Vis y/o un espectrómetro de masas (p. ej., usando el conjunto de productos de Biotage®) o similares.

- 5 En algunos aspectos, los glicanos se encuentran de forma natural unidos a una proteína central (formando juntos un proteoglicano) o un lípido. En algunos aspectos, se proporcionan en la presente memoria procedimientos de purificación de separación de fragmentos de glicanos de proteoglicanos o glicolípidos antes del procesamiento del glicano para el procesamiento y análisis.

Vigilancia de la terapia

- 10 Se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de trastornos asociados con la degradación, biosíntesis y/o acumulación anormales de glicanos, comprendiendo los métodos:

a. administrar un agente para tratar trastornos asociados con la degradación, biosíntesis y/o acumulación anormales de glicanos (p. ej., un agente anti-LSD, un agente antineoplásico, o similares) a un individuo que lo necesite;

- 15 b. vigilar la acumulación de glicanos en el individuo usando cualquier procedimiento descrito en la presente memoria para detectar o cuantificar la cantidad de compuestos residuales de glicanos (p. ej., monosacáridos, sulfato, o similares) presentes en una muestra biológica digerida por liasa (p. ej., muestra de orina, suero, plasma o LCR) de acuerdo con cualquier procedimiento descrito en la presente memoria.

En aspectos adicionales o alternativos se proporcionan métodos de vigilancia del tratamiento de trastornos asociados con la acumulación anormal de glicanos, comprendiendo los métodos las siguientes etapas:

- 20 (a) después de la administración de un agente para tratar un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos a un individuo que lo necesite, uso de un instrumento analítico para medir la cantidad de una población de un biomarcador que comprende uno o más compuestos residuales de glicanos del extremo no reductor, en donde el biomarcador se genera al tratar una población de glicanos, en o aislada de una muestra biológica del individuo, con al menos una enzima de digestión de glicanos, y el biomarcador se libera del extremo no reductor de los glicanos, en donde antes del tratamiento con enzimas, el biomarcador no está presente en abundancia en muestras de individuos con el trastorno en relación con individuos sin el trastorno, y

- 25 b) determinar si la cantidad del biomarcador ha aumentado o disminuido, o no, a una velocidad más lenta en comparación con la cantidad o velocidad de aumento antes de la administración del agente para tratar un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos;

- 30 en donde la presencia y/o medida de la cantidad del biomarcador se usa para determinar la presencia, identidad y/o gravedad del trastorno;

en donde el trastorno es un trastorno de MPS seleccionado del grupo que consiste en MPS IVA, MPS IVB y MPS VII;

- 35 en donde la enzima de digestión de glicanos es una exo-glicosidasa seleccionada del grupo que consiste en galactosidasa y glucuronidasa;

en donde cuando la exo-glicosidasa es galactosidasa, la enfermedad o afección es MPS IVA o MPS IVB; y

en donde cuando la exo-glicosidasa es glucuronidasa, la enfermedad o afección es MPS VII.

- 40 En algunos aspectos, el biomarcador es un monosacárido saturado y se genera tratando una población de glicanos, en o aislada de una muestra biológica del individuo, con al menos una enzima de digestión de glicanos descrita antes, en donde antes del tratamiento con enzimas, el biomarcador no está presente en abundancia en muestras de individuos con la enfermedad o afección con respecto a individuos sin la enfermedad o afección. En algunos aspectos, la vigilancia de la acumulación de glicanos comprende usar un instrumento analítico para detectar la presencia y/o medir la cantidad del biomarcador producido y mostrar o registrar la presencia o una medida de una población del biomarcador; en donde la presencia y/o la medida de la cantidad del biomarcador se usa para vigilar el tratamiento.

- 45 En algunos aspectos, el agente se administra una o más veces. En algunas realizaciones, el agente se administra múltiples veces. En algunos aspectos, el agente se administra en una dosis de carga una o más veces (p. ej., en una pauta posológica de carga) y posteriormente se administra en una dosis de mantenimiento (p. ej., en una pauta posológica de mantenimiento, tal como tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez por semana, o similares). En algunos aspectos, cuando la acumulación de glicanos (medida como uno o más compuestos residuales de glicanos) empieza a aumentar o acelerar, opcionalmente se ajusta la dosis (p. ej., se aumenta la dosis de mantenimiento, o se usa una dosis de carga o pauta posológica adicional).

Como se describe en la presente memoria, la vigilancia de la acumulación de glicanos puede comprender repetir las etapas de: usar un instrumento analítico para detectar la presencia y/o medir la cantidad de una población de uno o más compuestos residuales de glicanos presentes en una muestra biológica transformada que se ha preparado tratando una población de glicanos, en o aislada de una muestra biológica del individuo, con al menos una liasa de digestión de glicanos para transformar el glicano en la población de uno o más compuestos residuales de glicanos. La etapa se puede repetir en intervalos periódicos (p. ej., cada día, en días alternos, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada semana, cada mes, cada 3 meses, cada 4 meses, cada 6 meses, anualmente, o similares), en tiempos regulares después de una dosis (p. ej., 4 horas después de una administración del agente, 6 horas después de administración del agente, 8 horas después de administración del agente, 12 horas después de administración del agente, o similares), antes de la administración de la dosis (p. ej., inmediatamente antes de la administración del agente, 2 horas antes de la administración del agente, o similares), o cualquier otro programa de vigilancia.

La vigilancia de la acumulación de glicanos se puede llevar a cabo a lo largo de un periodo de tiempo, p. ej., a lo largo de una semana, dos semanas, un mes, dos meses, tres meses, seis meses, un año, o similares. El método para cuantificar la cantidad de uno o más compuestos residuales de glicanos en una muestra biológica digerida (p. ej., orina, suero, plasma o LCR) puede comprender detectar y/o medir (p. ej., con un dispositivo analítico), uno o más compuestos residuales de glicanos dentro de la muestra biológica digerida con liasa del individuo, después de haber tratado la muestra biológica obtenida del individuo con una o más liasas de glicanos. Dichas liasas de glicanos pueden ser adecuadas para preparar compuestos residuales de glicanos a partir del glicano presente en la muestra biológica obtenida del individuo. En algunos casos, se puede marcar una parte representativa de uno o más compuestos residuales de glicanos en la muestra biológica transformada con cualquier marcador detectable adecuado (p. ej., un marcador de masa, un marcador de radioisótopo, un marcador fluorescente, un marcador cromóforo, marcador de afinidad, un anticuerpo). El procedimiento puede comprender presentar o registrar dicha caracterización de la población de compuestos residuales de glicanos y/o compuestos residuales de glicanos marcados.

El agente descrito en una terapia en la presente memoria incluye inhibidores de la acumulación de glicanos, agentes que promueven la degradación de glicanos, agentes que activan enzimas que degradan glicanos, agentes que inhiben la biosíntesis de glicanos, o similares. El agente que puede modular la biosíntesis de glicanos puede ser un agente que module selectivamente la biosíntesis de heparán sulfato, un agente que module selectivamente la biosíntesis de condroitín sulfato, un agente que module selectivamente la biosíntesis de dermatán sulfato, un agente que module selectivamente la biosíntesis de queratán sulfato, un agente que module selectivamente la biosíntesis de hialuronano, o sus combinaciones. Los fármacos anti-LSD pueden incluir, a modo de ejemplo no limitante, Imiglucerase (Cerazyme), laronidasa (Aldurazyme), idursulfasa (Elaprase), galsulfasa (Naglazyme), agalsidasa beta (Fabrazyme), alglucosidasa alfa (Myozyme), agalsidasa alfa (Replagal), miglustat (Zavesca).

Uno o más de los agentes antineoplásicos pueden ser agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agentes antineoplásicos pueden incluir, a modo de ejemplo no limitante: gossipol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido retinoico todo trans (ATRA), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido retinoico todo trans, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib, (Gleevec®), geldanamicina, 17-N-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, o PD184352, Taxol™, también denominado "paclitaxel", que es un fármaco antineoplásico bien conocido que actúa potenciando y estabilizando la formación de microtúbulos, y análogos de Taxol™, tales como Taxotere™. Los compuestos que tienen la cadena principal de taxano básico como una característica estructural común, también se sabe que tienen la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y pueden ser útiles para tratar el cáncer en combinación con los compuestos descritos en la presente memoria.

Ejemplos adicionales de agentes antineoplásicos pueden incluir inhibidores de la señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos, p. ej., U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina, o LY294002; inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR; y anticuerpos (p. ej., rituxán).

Otros agentes antineoplásicos pueden incluir adriamicina, cactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarubicina; hirocloruro de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidrocloruro de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidrocloruro de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; hidrocloruro de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; hidrocloruro de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidrocloruro de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; hidrocloruro de epirubicina; erbulozol; hidrocloruro de esorubicina; estramustina; estramustina-fosfato sódico; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; hidrocloruro de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina; hidrocloruro de gemcitabina; hidroxurea; hidrocloruro de idarubicina; ifosfamida; iimofosina; interleuquina I1 (incluyendo interleuquina II recombinante, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1 a; interferón gamma-1b; ioproplatino; hidrocloruro de

irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; hidrocloreuro de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; hidrocloreuro de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidrocloreuro de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedopa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidrocloreuro de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazoie; nogalamicina; ormaplatino; oxisurano; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; pipsulfano; hidrocloreuro de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer de sodio; porfiromicina; prednimustina; hidrocloreuro de procarbazona; puromicina; hidrocloreuro de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; hidrocloreuro de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; hidrocloreuro de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan de sodio; tegafur; hidrocloreuro de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepá; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidrocloreuro de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; hidrocloreuro de zorubicina.

Otros agentes antineoplásicos pueden incluir: 20-epi-1, 25-dihidroxitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleukina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de angiogenesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética 1 anti-dorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos de sentido contrario; glicinato de afidicolin; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina; derivados de beta-lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor del bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofostina C; derivados de camptotecina; IL-2 de viruela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílado; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanoespermina; cecropin B; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamilo; diaziuona; didemina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil-espiromustina; docosanol; dolasetron; doxilfluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; hidrocloreuro de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinium texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilmastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimuladores; inhibidor del receptor del factor de crecimiento similar a insulina 1; agonistas de interferón; interferones; interleuquinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jaspakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; disacárido péptido lipófilo; compuesto de platino lipófilo; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de la matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifeprestona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario mal apareado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos de mitoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil-lípido A+pared celular de micobacteria sk; mopidamol; inhibidor de genes de multiresistencia a fármacos; terapia basada en multisupresor tumoral 1; agente antineoplásico mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituídas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutral; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante óxidos de nitrógeno; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citoquina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelitina; pegaspargass; peldesina; pentosán polisulfato sódico; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol de perillilo; fenazinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanil; hidrocloreuro de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma;

inmunomodulador basado en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada polioxi-etilénica; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos de senescencia; inhibidores de transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteína de unión a antígeno de una cadena; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermin; ácido esparfósico; spicamycin D; espiromustina; esplenopentina; espongiatina 1; scualamina; inhibidor de citoblastos; inhibidores de la división de citoblastos; estipiámina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonistas del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; tamoxifeno metodida; taumustina; tazaroteno; tecogalan de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaoxida; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimuladora de tiroides; etiopurpurina de etilo y estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de citoblastos totipotentes; inhibidores de trasplante; tretinoina; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado de seno urogenital; antagonistas de receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; sistema vector, terapia de genes de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalamer.

Otros agentes antineoplásicos más pueden incluir agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas, p. ej., mostazas nitrogenadas (p. ej. mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonato de alquilo (p. ej., busulfán), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomusitina, etc.), o triazenos (decarbазina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a análogo del ácido fólico (p. ej., metotrexato), o análogos de pirimidina (p. ej., citarabina), análogos de purina (p. ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Los ejemplos de productos naturales pueden incluir, pero no se limitan a alcaloides de la vinca (p. ej., vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (p. ej., etopósido), antibióticos (p. ej., daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (p. ej., L-asparaginasa), o modificadores de la respuesta biológica (p. ej., interferón alfa).

Los ejemplos de agentes alquilantes pueden incluir, pero no se limitan a mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, etc.), etilenimina y metilmelaminas (p. ej., hexametilmelamina, tiotepá), sulfonatos de alquilo (p. ej., busulfán), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomusitina, semustina, estreptozocina, etc.), o triazenos (decarbазina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos pueden incluir, pero no se limitan a análogo del ácido fólico (p. ej., metotrexato), o análogos de pirimidina (p. ej., fluorouracilo, floxouridina, citarabina), análogos de purina (p. ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Los ejemplos de hormonas y antagonistas pueden incluir, pero no se limitan a adrenocorticosteroides (p. ej., prednisona), progestinas (p. ej., caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (p. ej., dietilestilbestrol, etinil-estradiol), antiestrógeno (p. ej., tamoxifeno), andrógenos (p. ej., propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógeno (p. ej., flutamida), análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (p. ej., leuprolida). Otros agentes que se pueden usar en los métodos y composiciones descritos en la presente memoria para el tratamiento o prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (p. ej., cisplatino, carboblatino), antracenediona (p. ej., mitoxantrona), urea sustituida (p. ej., hidroxiiurea), derivado de metil-hidrazina (p. ej., procarbазina), supresor corticosuprarrenal (p. ej., mitotano, aminoglutetimidina).

En algunos casos, la detección y/o la cuantificación de la identidad y/o cantidad de los compuestos residuales de glicanos presentes en una muestra biológica se usa para identificar y/o diagnosticar un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos en un individuo que se sospecha que tiene dicho trastorno, en donde el trastorno es como se proporciona en la presente memoria.

En algunos casos, la detección y/o la cuantificación de la identidad y/o cantidad de los compuestos residuales de glicanos presentes en una muestra biológica se usa para vigilar la gravedad y el curso de la enfermedad en un individuo al que se le ha diagnosticado o que se sospecha que tiene un trastorno proporcionado antes, asociado con la acumulación de glicanos anormal. En algunos casos, la detección y/o la cuantificación de la identidad y/o cantidad de los compuestos residuales de glicanos presentes en una muestra biológica se usa para calcular la dosis administrada de un agente que modula (p. ej., promueve y/o inhibe) la biosíntesis y/o degradación de glicanos.

Cuando después de la administración de una dosis seleccionada de un agente terapéutico usado en un método descrito en la presente memoria, la afección de un individuo no mejora, la detección y/o la cuantificación de la identidad y/o cantidad de compuestos residuales de glicanos presentes en una muestra biológica puede proporcionar que se modifique un régimen de tratamiento dependiendo de la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, terapia previa, el estado de salud del individuo y la respuesta a los fármacos, y el criterio del médico que atiende.

- Vigilar la acumulación de glicanos en un individuo puede comprender detectar o cuantificar la cantidad de un compuesto residual de glicano (o uno o más compuestos residuales de glicanos) en una muestra obtenida del individuo (p. ej., de acuerdo con cualquier método descrito en la presente memoria) para obtener un primer resultado de acumulación (p. ej., una lectura inicial antes de que empiece el tratamiento, o en cualquier otro tiempo) y un segundo resultado de acumulación que es posterior a la obtención del primer resultado. El segundo resultado se puede comparar con el primer resultado para determinar si el tratamiento está reduciendo eficazmente, manteniendo, o reduciendo la tasa de aumento de los niveles de compuestos residuales de glicanos en una muestra obtenida sustancialmente de forma idéntica del individuo que se está tratando. Dependiendo de la diferencia entre el primer y el segundo resultado, se puede alterar el tratamiento, p. ej., para aumentar o disminuir la cantidad del agente administrado; sustituir el agente terapéutico con un agente terapéutico alternativo; o similar. La dosis del agente terapéutico se puede disminuir a un nivel de mantenimiento (p. ej., si el nivel del compuesto residual de glicano se ha reducido suficientemente); la vigilancia adicional de los niveles del compuesto residual de glicano es opcional en dicha situación, p. ej., para asegurar que se logran los niveles reducidos o mantenidos de los compuestos residuales de glicanos (p. ej., monosacárido(s)).
- También se describe en la presente memoria un método de detección de la respuesta a la terapia en un individuo o un método de predicción de la respuesta a la terapia en un individuo, que comprende:
- administrar un agente para el tratamiento de un trastorno asociado con la degradación, biosíntesis y/o acumulación anormal de glicanos a una pluralidad de células de un individuo que lo necesite (p. ej., una pluralidad de fibroblastos, células del suero, plasma o LCR de un ser humano que padece un trastorno asociado con la degradación, biosíntesis y/o acumulación anormal de glicanos, tal como una LSD o cáncer);
  - vigilar la acumulación de glicanos en la pluralidad de células usando cualquier procedimiento descrito en la presente memoria para detectar o cuantificar la cantidad de compuestos residuales de glicanos (p. ej., monosacáridos, sulfato, ácido siálico, fosfato, acetato o similares) presentes en una muestra biológica digerida con liasa de la pluralidad de células de acuerdo con cualquier procedimiento descrito en la presente memoria.
- El(los) compuesto(s) residual(es) de glicano detectados o medidos pueden ser uno o más monosacáridos. Debe entenderse que una pluralidad de células de un individuo puede incluir células que se recogen directamente del individuo, y/o células que se recogen de un individuo seguido de cultivo para expandir su población.

### Ejemplos

- Ejemplo de referencia 1: Se ha usado una muestra de orina humana de pacientes normales y pacientes con diagnóstico de MPS IIIA. Los pacientes con MPS IIIA tienen una función reducida de la enzima lisosomal que des-N-sulfata los restos de glucosamina del extremo no reductor presentes en el heparán sulfato. Este resto de glicano del extremo no reductor único (GlcN N-sulfatada) se puede liberar tratando los glicanos con heparina liasas y cuantificar por detección fluorescente en HPLC. Como se muestra más adelante, los glicanos preparados de esta manera a partir de individuos normales carecen de N-sulfato-GlcN, mientras que los pacientes con MPS IIIA tienen un nivel muy alto.
- Purificación: La muestra biológica (células, tejido, sangre, suero, o similares) se homogeneiza y solubiliza en NaOH 0,1 - 1,0 N (p. ej., 0,1 N, 0,2 N, 0,3 N, 0,4 N, 0,5 N, 0,6 N, 0,7 N, 0,8 N, 0,9 N o 1,0 N) o ácido acético y después se neutraliza con ácido o NaOH. Después se toma una pequeña muestra para medir el contenido de proteínas de la muestra usando métodos convencionales. La proteasa (tripsina, quimiotripsina, pepsina, pronasa, papaína o elastasa) 0,01 - 0,5 mg/ml (0,01 mg/ml, 0,07 mg/ml, 0,12 mg/ml, 0,17 mg/ml, 0,22 mg/ml, 0,27 mg/ml, 0,32 mg/ml, 0,37 mg/ml, 0,42 mg/ml o 0,5 mg/ml) se trata en NaCl 0,1 - 0,5 M (p. ej., 0,1 M, 0,16 M, 0,23 M, 0,32 M, 0,39 M, 0,44 M o 0,5 M), NaOAc 0,01 - 0,1 M (p. ej., 0,01 M, 0,02 M, 0,04 M, 0,06 M, 0,08 M, 0,1 M), a pH 5,5 - 7,5 (p. ej., 5,5, 6,0, 6,5, 7,0 o 7,5) y 25 - 40°C (p. ej., 25°C, 30°C, 35°C o 40°C) durante 1 - 24 horas (p. ej., 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 18 h, 24 h). La muestra se diluye para reducir la fuerza iónica y se carga en una columna de intercambio iónico en NaOAc 5 - 100 mM (p. ej., 5 mM, 10 mM, 20 mM, 30 mM, 40 mM, 50 mM, 60 mM, 70 mM, 75 mM, 80 mM, 90 mM, 95 mM, 100 mM) pH 5 - 7 con NaCl 0 - 300 mM. Después de lavado, los glicosaminoglicanos unidos se eluyen con NaOAc 5 - 100 mM pH 5 - 7 (p. ej., 5, 5,5, 6, 6,5, 7) con NaCl 0,8 - 3 M (p. ej., 0,8 M, 1 M, 1,2 M, 1,4 M, 1,6 M, 1,8 M, 2 M, 2,5 M o 3 M). Después los glicanos se concentran y se desalan por precipitación en etanol, exclusión por tamaño molecular, u otros métodos. Los glicanos purificados se secan para el posterior análisis.
- Liberación del resto del extremo no reductor: Los glicanos purificados se vuelven a suspender en acetato sódico 10 - 300 mM, tris, fosfato u otro tampón adecuado, acetato de calcio 0,02 - 1 mM (p. ej., 0,02, 0,04, 0,06, 0,08, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1), pH 5 - 8 (p. ej., 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5 u 8), se digieren con heparina liasas I, II, III, I y II, I y III, II y III, o I, II y III (0,0,15 - 1,5 miliunidades en cada 100- $\mu$ l de reacciones, IBEX, Montreal, Canadá) de 25 a 37 °C durante 1 a 24 horas.
- Marcaje fluorescente del resto de glicano: La muestra de glicano seca se vuelve a suspender en 2 - 100  $\mu$ l de AB, AA, AMAC, o colorante Bodipy 0,003 - 0,1 M (p. ej., 0,003 M, 0,003 M, 0,03 M, 0,06 M, 0,1 M) y se incuba a temperatura ambiente durante 1 - 120 minutos (p. ej., 1-10 min, 10-15 min, 15-20 min, 20-25 min, 25-30 min, 30-40 min, 40-50 min, 50-60 min, 60-90 min, 90-120 min). Después la reacción se inicia con 2 - 100  $\mu$ l (2  $\mu$ l, 5  $\mu$ l, 10  $\mu$ l, 15

µl, 20 µl, 25 µl, 30 µl, 40 µl, 50 µl, 60 µl, 70 µl, 80 µl, 90 µl o 100 µl) de NaCNBH<sub>4</sub> 1 M y se deja que la reacción avance a 25 - 100°C. (p. ej., 25°C, 30°C, 35°C, 40°C, 50°C, 60°C, 70°C, 80°C, 90°C, 100°C).

5 Detección del resto de glicano: La separación por HPLC de los sacáridos marcados se llevó a cabo usando las siguientes condiciones: Tipos de columna: Partículas 130A BEH fenilo (tamaño de partículas 1,7, 2,5, 3,5, 5 o 10 µM), partículas 130A BEH C18 (tamaño de partículas 1,7, 2,5, 3,5, 5 o 10 µM), partículas HSS C18 (tamaño de partículas 1,8, 3,5 o 5 µM), o partículas 300A BEH C18 (tamaño de partículas 1,7, 3,5, 5, 10 µM) con longitud y diámetro interno adecuados.

Condiciones del tampón:

10 A = Acetato amónico, acetato sódico o cloruro sódico (p. ej., 0 M, 10 mM, 20 mM, 30 mM, 40 mM, 100 mM, 500 mM, 1 M, 2 M) con metanol al 0 - 20%

B = 100% Alcohol, tal como metanol, etanol o isopropanol

Condiciones iniciales: 70 - 95% de A, 0 - 30% de B

El caudal es constante a 0,05 - 1 ml/min

Se usa un gradiente hasta 70 - 90% de A, 10 - 30% de B a lo largo de 5 - 65 min.

15 A los 8,1 min se usa un gradiente de 0 - 20% de A, 80 - 100% de B a lo largo de 5 - 20 min.

5 - 65 min vuelve a las condiciones iniciales

20 La figura 1 ilustra una señal de HPLC de los compuestos eluidos detectados en la orina de paciente normal no sometida a liberación enzimática de restos de glicanos (es decir, que proporciona señales de fondo). La figura 2 ilustra una señal de HPLC de los compuestos eluidos detectados en la orina de paciente normal sometida a liberación enzimática de restos de glicanos como se expone en el ejemplo 1. La figura 3 ilustra una señal de HPLC de los compuestos eluidos detectados en la orina de paciente con MPS IIIA no sometida a liberación enzimática de restos de glicanos (es decir, que proporciona señales de fondo). La figura 4 ilustra una señal de HPLC de los compuestos eluidos detectados en la orina de paciente con MPS IIIA sometida a liberación enzimática de restos de glicanos.

25 Ejemplo 2: Los procedimientos descritos en el ejemplo 1 se repiten y/o modifican para las enfermedades citadas en las tablas 1-4 usando las enzimas descritas en las mismas y detectando los compuestos residuales de glicanos también descritos en las mismas.

## REIVINDICACIONES

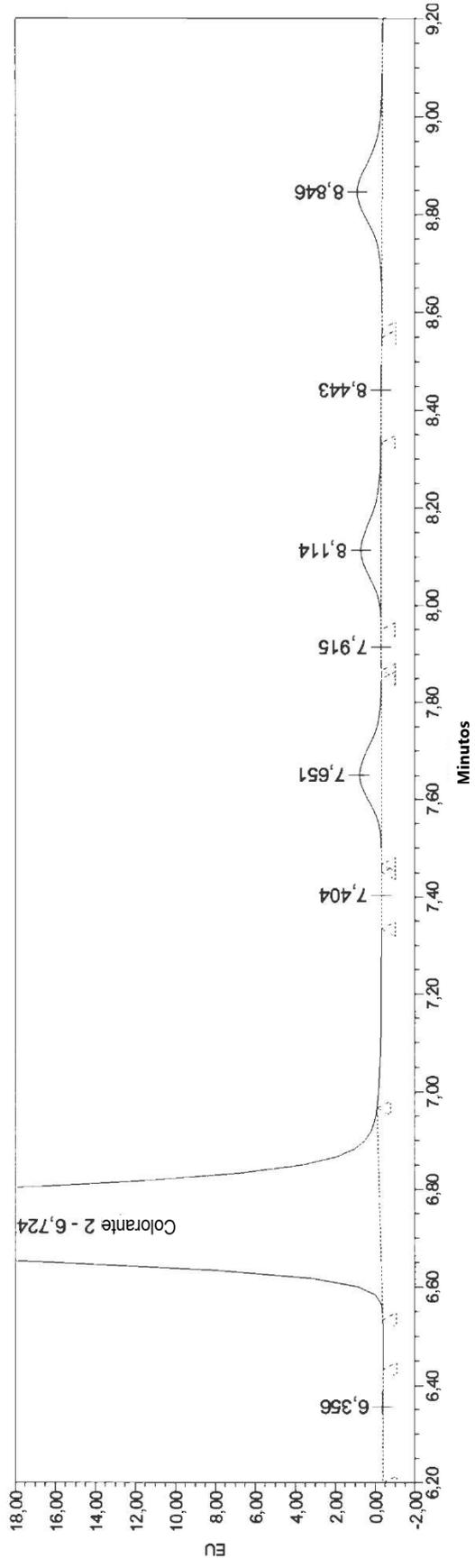
1. Un método para diagnosticar a un individuo que tiene una enfermedad o afección asociada con una acumulación anormal de glicanos, comprendiendo el método:
- 5 (a) generar un biomarcador que comprende uno o más compuestos residuales de glicanos del extremo no reductor, en donde el biomarcador se genera tratando una población de glicanos, en o aislada de una muestra biológica del individuo, con al menos una enzima de digestión de glicanos, y el biomarcador se libera del extremo no reductor de los glicanos, en donde antes del tratamiento con enzimas, el biomarcador no está presente en abundancia en muestras de individuos con la enfermedad o afección con respecto a individuos sin la enfermedad o afección, y
- 10 b) usar un instrumento analítico para detectar la presencia y/o medir la cantidad del biomarcador producido y mostrar o registrar la presencia o una medida de una población del biomarcador;
- en donde la presencia y/o la medida de la cantidad del biomarcador se usa para determinar la presencia, identidad y/o gravedad de la enfermedad o afección;
- en donde la enfermedad o afección es un trastorno de MPS seleccionado del grupo que consiste en MPS IVA, MPS IVB y MPS VII;
- 15 en donde la enzima de digestión de glicanos es una exo-glicosidasa seleccionada del grupo que consiste en galactosidasa y glucuronidasa;
- en donde cuando la exo-glicosidasa es galactosidasa, la enfermedad o afección es MPS IVA o MPS IVB; y
- en donde cuando la exo-glicosidasa es glucuronidasa, la enfermedad o afección es MPS VII.
- 20 2. El método de la reivindicación 1, en donde la acumulación anormal de glicanos comprende la acumulación de cantidades anormales de glicanos normales.
3. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto residual de glicano es un monosacárido.
4. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto residual de glicano es sulfato.
5. El método de la reivindicación 1, que además comprende purificar una muestra biológica antes de transformar un glicano de la misma.
- 25 6. El método de la reivindicación 5, en donde el procedimiento de purificación de una muestra biológica comprende eliminar monosacáridos de la misma, eliminar sulfatos de la misma, eliminar fosfatos de la misma, eliminar acetato de la misma o una de sus combinaciones.
7. El método de la reivindicación 1, en donde transformar un glicano de una muestra biológica con una enzima de digestión de glicanos comprende transformar un glicano de una muestra biológica con una pluralidad de enzimas de
- 30 digestión de glicanos.
8. El método de la reivindicación 1, en donde determinar si la cantidad de resto de glicano liberado es anormal comprende marcar el resto de glicano con un marcador detectable y medir la cantidad de resto de glicano marcado con un instrumento analítico.
9. El método de la reivindicación 8, en donde el marcador detectable es un marcador de masa, un marcador de radioisótopos, un marcador fluorescente, un marcador cromóforo o un marcador de afinidad.
- 35 10. Un método para vigilar el tratamiento de un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos, comprendiendo el método:
- (a) después de la administración de un agente para tratar un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos a un individuo que lo necesite, uso de un instrumento analítico para medir la cantidad de una población de
- 40 un biomarcador que comprende uno o más compuestos residuales de glicanos del extremo no reductor, en donde el biomarcador se genera al tratar una población de glicanos, en o aislada de una muestra biológica del individuo, con al menos una enzima de digestión de glicanos, y el biomarcador se libera del extremo no reductor de los glicanos, en donde antes del tratamiento con enzimas, el biomarcador no está presente en abundancia en muestras de individuos con el trastorno en relación con individuos sin el trastorno, y
- 45 b) determinar si la cantidad del biomarcador ha disminuido o aumentado, o no, a una velocidad más lenta en comparación con la cantidad o velocidad de aumento antes de la administración del agente para tratar un trastorno asociado con la acumulación anormal de glicanos;
- en donde la presencia y/o medida de la cantidad del biomarcador se usa para determinar la presencia, identidad y/o gravedad del trastorno;

en donde el trastorno es un trastorno de MPS seleccionado del grupo que consiste en MPS IVA, MPS IVB y MPS VII;

en donde la enzima de digestión de glicanos es una exo-glicosidasa seleccionada del grupo que consiste en galactosidasa y glucuronidasa;

- 5 en donde cuando la exo-glicosidasa es galactosidasa, la enfermedad o afección es MPS IVA o MPS IVB; y  
en donde cuando la exo-glicosidasa es glucuronidasa, la enfermedad o afección es MPS VII.

FIGURA 1



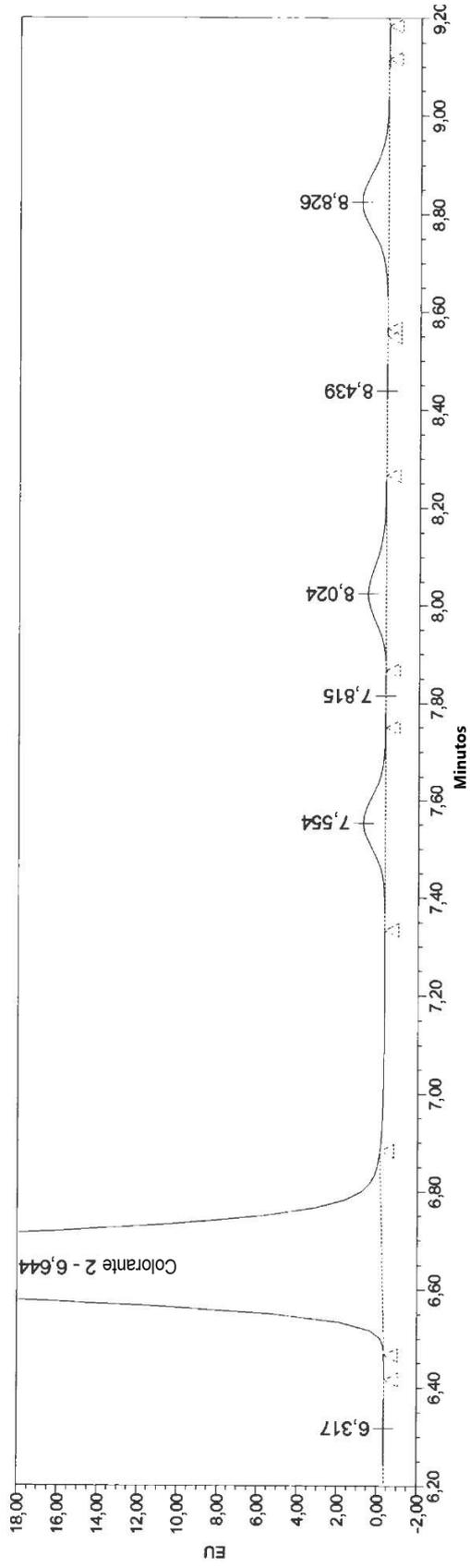


FIGURA 2

FIGURA 3

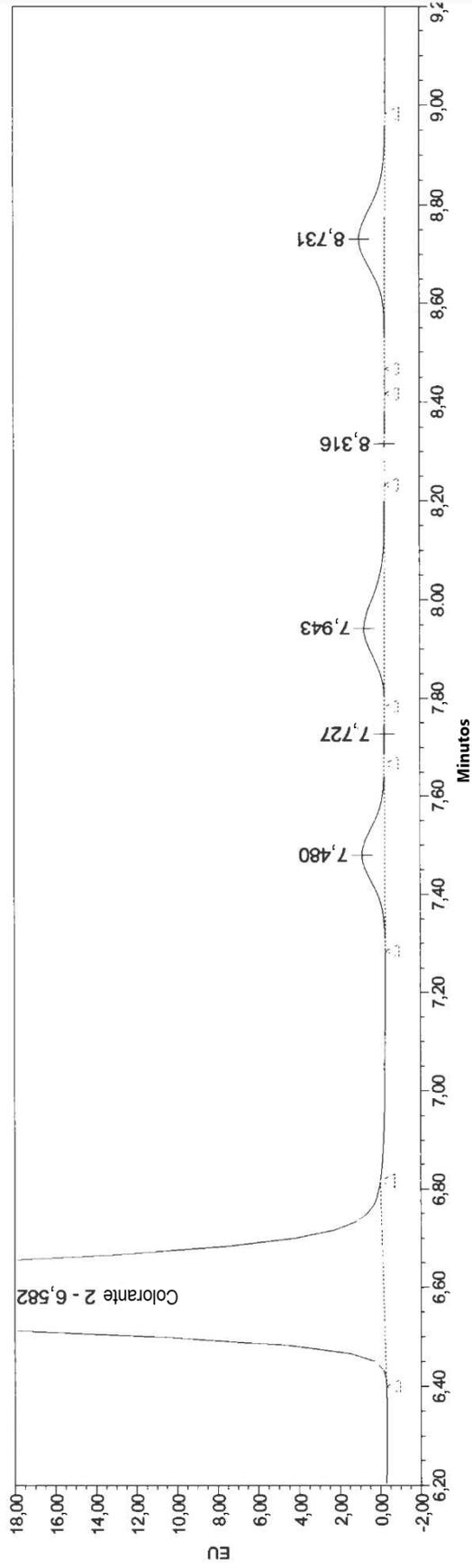


FIGURA 4

