



RiUPTC

Repositorio Institucional
UPTC

repositorio.uptc@uptc.edu.co

XIII ENCUENTRO FACULTAD DE CIENCIAS-UPTC

I ENCUENTRO INTERNACIONAL

“La Investigación Básica en el Posconflicto”

3, 4 y 5 de octubre 2018 - Tunja, Colombia

XXII Jornada de la Investigación

1 al 5 de octubre de 2018

Determinación de polimorfismos del gen *DENNDIA* asociados al síndrome de ovario poliquístico

Castillo-Higuera, Tatiana^{1*}, Alarcón-Granados, María C², Villalba-Camargo, Gloria E³, Ferrebuz-Cardozo, Atilio³, Forero-Castro, Maribel²

¹Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias, Maestría en Ciencias Biológicas, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia. *leidy.castillo03@uptc.edu.co

²Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias, Escuela de Ciencias Biológicas, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia.

³Grupo de Investigación en Salud Pública HYGEA, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es reconocido como uno de los trastornos endocrinos y metabólicos más comunes de las mujeres en edad reproductiva catalogándose como la causa más frecuente de infertilidad. Al ser un síndrome, cuenta con unos signos y síntomas característicos, que fueron descritos desde 1935 por Stein y Leventhal (I), tales como ausencia de menstruación, ciclos menstruales irregulares, anovulación, hirsutismo y tendencia a la obesidad, asociados con quistes ováricos e infertilidad, debido a esta gran variabilidad clínica su diagnóstico genético es un gran desafío. Se han reportado algunos estudios enfocados en la identificación de marcadores genéticos relacionados con el SOP, pero estos reportes se encuentran encaminados a poblaciones específicas. Los últimos reportes (II) sugieren que diversos genes presentan susceptibilidad relacionada con esta patología, sin embargo, también indican que la frecuencia de variantes polimórficas asociadas con susceptibilidad a la patología puede variar de acuerdo con la composición racial ancestral de las poblaciones humanas.

Debido a la existencia de factor genético asociado con el SOP, uno de los abordajes más prometedores ha sido el estudio de variantes genéticas en genoma GWAS (del inglés: *Genome-Wide Association Study*). Este abordaje permite la estimación estadística de la relación entre mutaciones puntuales o SNPs (del inglés: *Single*

Nucleotide Polymorphism) y un rasgo observado, como por ejemplo el SOP.

Para SOP, hasta el momento algunos estudios de GWAS han sido desarrollados en poblaciones asiáticas y europeas. Tales estudios, realizados en tamaños de muestra superiores a 1500 entre mujeres sanas y con síndrome de ovario poliquístico, sugieren una alta relación entre tres loci (denominados: 2p16.3, 2p21 y 9q33) y la enfermedad. Tales loci incluyen los genes *DENNDIA* en el cromosoma 9, los receptores para FSH y LH en el cromosoma 2, *THADA* y *LHCGR*. Adicionalmente, en estudios realizados a mujeres en países de Europa, se confirmó la asociación entre la enfermedad y los polimorfismos en los genes *DENNDIA* y *THADA* (III). Encontrando, además, que en células Theca obtenidas a partir de mujeres con SOP se sobre-expresa una variante adicional del gen *DENNDIA* (*DENND1A.V2*).

De estos, el gen *DENNDIA* es el más destacado, este gen codifica una proteína que permite el proceso de endocitosis mediada por clatrina mediante es un mecanismo importante para la internalización de proteínas y lípidos. Welt et.al (VI) identificaron en un estudio de asociación de genoma completo tres loci pertenecientes a este gen y relacionados con el riesgo de SOP en mujeres provenientes de china, estas variantes son pertenecientes al cromosoma 9q33.3 y corresponden a rs10986105 y rs10818854; a diferencia

XIII ENCUENTRO FACULTAD DE CIENCIAS-UPTC

I ENCUENTRO INTERNACIONAL

“La Investigación Básica en el Posconflicto”

3, 4 y 5 de octubre 2018 - Tunja, Colombia

XXII Jornada de la Investigación

1 al 5 de Octubre de 2018

de otras variantes se ha demostrado que están fuertemente correlacionados tanto en descendencia china como en europea convirtiéndose en un polimorfismo aplicable a casi cualquier población a nivel mundial. Estos supuestos fueron verificados por Goodarzi (V) al realizar un estudio similar en Estados Unidos asociando estas mismas variantes con los trastornos generados en pacientes con SOP; además de estas variantes se ha identificado el polimorfismo rs2479106 con una tendencia similar que otros SNPs del gen *DENND1A* asociados con un alto riesgo de SOP.

Con estos resultados, es posible inferir que, aunque la frecuencia de SNPs asociados al gen *DENND1A*, es dependiente de la composición genética ancestral de la población, la evaluación de incidencia de estos SNPs en la población colombiana debe ser valorada como potencial marcador molecular para el diagnóstico de SOP.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, surge la necesidad de establecer un estudio que permita evaluar y validar la información de estos marcadores en la población colombiana como herramienta diagnóstica del SOP, para esto se reclutarán 50 mujeres entre los 18 y 40 años que tenga diagnóstico clínico confirmado de esta patología, esto con el fin de realizar una toma de muestra de sangre periférica para la posterior extracción y evaluación de ADN que permita a través de la técnica MassArray de Agena Bioscience (Single Nucleotide Polymorphism Detection with the iPLEX® Assay and the MassARRAY® System - iPLEX CHEMISTRY), describir la frecuencia de estas variantes en la muestra de estudio, como primer paso para futuros estudios en

poblaciones más grandes que padezcan esta patología. Con este estudio se espera obtener una descripción del comportamiento de marcadores de reserva ovárica y de posibles alteraciones hormonales, metabólicas y genéticas en la muestra de pacientes, lo cual aportará información en la determinación de regímenes de estimulación ovárica y en la selección del tratamiento de reproducción asistida más adecuado y personalizado.

Referencias

- I. L. C. Hickman, L. N. Valentine, and T. Falcone, “Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy: a review of the potential role for gonadotropin-releasing hormone agonists,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 215, no. 4, pp. 415–422, Oct. 2016.
- II. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36:487–525.
- III. Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med.* 2008;10:e3
- IV. Goodarzi MO, Jones MR, Li X, et al. Replication of association of *DENND1A* and *THADA* variants with polycystic ovary syndrome in European cohorts. *J Med Genet.* 2012;49(2):90–95.
- V. E. Gammoh, M. R. Arekat, F. L. Saldhana, S. Madan, B. H. Ebrahim, and W. Y. Almawi, “*DENND1A* gene variants in Bahraini Arab women with polycystic ovary syndrome,” *Gene*, vol. 560, no. 1, pp. 30–33, 2015