

**IMPACTO DE VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS AL ENGROSAMIENTO DE LA VOZ SOBRE LA TEMPORALIDAD PUBERAL EN NIÑOS CHILENOS.**

María Cecilia Lardone<sup>1</sup>, Kristian Almstrup<sup>2</sup>, Alexander Busch<sup>2</sup>, José Luis Santos Martín<sup>3</sup>, José P. Miranda Marin<sup>3</sup>, Ana Pereira<sup>4</sup>, Camila Corvalán<sup>4</sup>, Anders Juul<sup>5</sup>, María Verónica Mericq Guilá<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, <sup>2</sup>Departamento de Crecimiento y Reproducción, Rigshospitalet, Universidad de Copenhague., <sup>3</sup>Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Pontificia Universidad Católica de Chile, <sup>4</sup>Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos, Universidad de Chile., <sup>5</sup> Departamento de Crecimiento y Reproducción, Rigshospitalet, Universidad de Copenhague, <sup>6</sup>Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

**Introducción:** El engrosamiento de la voz (EV) en los varones es un rasgo fácilmente registrable para el estudio genético de la temporalidad puberal en grandes cohortes, no obstante es un evento tardío en el desarrollo puberal. En contraste, el aumento del volumen testicular (VT) o gonadarquia y la aparición de vello púbico o pubarquia son medidas más precisas de eventos tempranos de la pubertad, sin embargo no son fáciles de medir en grandes estudios poblacionales ya que requieren exámenes sucesivos. **Objetivo:** Determinar la asociación de una puntuación de riesgo poligénico (PRP) de alelos que confieren riesgo para EV, con la edad de gonadarquia (G2, VT  $\geq$ 4 mL) y la edad de pubarquia (PH2) en niños del Estudio Chileno de Crecimiento y Obesidad (ECO) (n=588). **Diseño experimental:** Estudio longitudinal. **Sujetos y métodos:** Se incluyeron 401 niños con evaluación bianual de características sexuales secundarias como la medición del VT por palpación y el uso del orquidómetro de Prader, y la presencia de vello puberal, de acuerdo a la estadificación de Tanner. La edad de gonadarquia y la edad de pubarquia se estimaron como la edad media entre la última visita con maduración sexual en Estadio de Tanner 1 y la primera visita en Estadio de Tanner 2. El genotipado se realizó utilizando la matriz InfiniumMulti-Ethnic Global-8 (Illumina). El control de calidad de los genotipos se implementó en Genome Studio v2.0.3 (Illumina, Inc). Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) con una frecuencia del alelo menor inferior al 1% fueron excluidos. Con la información disponible del estudio de asociación de genoma completo (GWAS) del Biobanco del Reino Unido (UKBB) se extrajeron 31 SNPs significativos e independientes asociados con EV y sus regiones genómicas. El PRP de cada sujeto fue calculado como la sumatoria del número de alelos de riesgo ponderado por el tamaño del efecto de ese SNP en el GWAS. **Resultados:** El análisis de regresión lineal muestra una asociación positiva del PRP con la edad de gonadarquia ( $\beta=0.01$ ;  $P=0.04$ ) y la edad de pubarquia ( $\beta=0.034$ ;  $P=0.004$ ; Análisis de las estimaciones de los parámetros de máxima verosimilitud, SAS). Además, los niños en el quintil más alto de PRP ingresaron a la pubertad 0,55 años más tarde en comparación con aquellos con el PRP más bajo. Paralelamente, los niños dentro del 20% más alto de PRP presentaron pubarquia 0,67 años más tarde que los niños dentro del 20% más bajo ( $P = 0,0067$ ). **Conclusiones:** Nuestros resultados indican que las variantes genéticas asociadas con pubertad a partir de estudios a gran escala predicen el inicio de eventos tempranos con la misma direccionalidad en niños chilenos. Además, encontramos que estos polimorfismos explicarían una mayor proporción de la varianza en la edad de presentación de la pubarquia que de la gonadarquia.

**Financiamiento:** Concurso Estadías Cortas de Investigación Internacionales 2018-Proyecto de Internacionalización UCH1566, Universidad de Chile y Proyecto FONDECYT# 1190346