

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE GENOMA COMPLETO IDENTIFICA A LOS GENES OLA1, PRLR Y ZNF729 COMO REGULADORES DE NIVELES DE DHEAS EN UNA COHORTE DE NIÑOS CHILENOS EN EDAD PREPUBERAL.

José Patricio Miranda Marín¹, José Luis Santos Martín¹, Ana Pereira Scalabrino², Camila Corvalán Aguilar³, María Verónica Mericq Guila⁴

¹Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, ²Laboratorio de Epidemiología Nutricional, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA),

³Centro de Prevención de Obesidad y Enfermedades Crónicas, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), ⁴Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³Centro de Prevención de Obesidad y Enfermedades Crónicas, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), ⁴Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Objetivo: Estudiar la asociación de variantes genéticas a nivel de genoma completo (GWAS) y particularmente en enzimas involucradas en la esteroidogénesis de la glándula suprarrenal con concentraciones circulantes de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS).

Diseño, Sujetos y Métodos: Estudio de corte transversal en que se utilizó el microarreglo de genotipado Illumina Multi-Ethnic Global BeadChip en 788 participantes de la cohorte pediátrica chilena ECO (Estudio de Crecimiento y obesidad; 49% mujeres) a la edad de 6,8 años y estado maduracional Tanner 1. El microarreglo contiene >1,7 millones de variantes genéticas, distribuidas a lo largo de todo el genoma humano, con especial enriquecimiento en variantes exónicas. Aquellas variantes que pasaron los filtros de calidad y poseen frecuencia mayor al 1%, se utilizaron para imputar genotipos basándose en el Proyecto 1000 Genomas fase III como panel de referencia. Se evaluó la asociación entre variantes genéticas y niveles séricos de DHEAS a nivel de genoma completo y en un enfoque de genes candidatos, que incluyó a HSD3B2, HSD11B1, POR, CYP11B1, HSD17B5, PAPSS2, CYP17A1, IGF1, IGF1R, HSD11B2, HSD17B2, MC2R, CYB5A y SULT2A1. Se utilizó un modelo de asociación lineal aditivo para las 5.706.266 variantes genotipadas e imputadas, ajustado por edad, sexo, z-score del IMC y 3 Componentes Principales indicativos de etnia.

Resultados: en un análisis global, se encontraron 10 variantes que alcanzaron el umbral de asociación a nivel de genoma completo, pertenecientes a los genes OLA1 (variante top rs35735114; $P = 3,37 \times 10^{-8}$; Beta = 76,2; IC95% = 49,4-103,0) y al Receptor de Prolactina PRLR (variante top rs4703513; $P = 3,52 \times 10^{-8}$; Beta = 102,5; IC95% = 66,4-138,5). En un análisis que incluyó solo a mujeres, se encontraron 104 variantes significativas a nivel de genoma completo, localizadas en el gen ZNF729 (variante top rs8104705; $P = 5,82 \times 10^{-9}$; Beta = 73,0; IC95% = 49,0-97,0). No se encontraron variantes significativas cuando se estudió solo a hombres ni mediante el enfoque de genes candidatos.

Conclusiones: nuestros resultados permitieron identificar a los genes OLA1, PRLR y ZNF729 como reguladores de los niveles de DHEAS en población chilena en edad prepuberal.

Financiamiento: FONDECYT 1190346