

ESTUDIO UP AND DOWN: PREVALENCIA DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN ECA, FTO Y PPARGC1A

Catalina Santiago¹, Verónica Cabanas-Sánchez², Ana Carbonell-Baeza³, Zoraida Verde⁴, Laura García-Cervantes², Sonia Gómez-Martínez⁵, Oscar Luis Veiga², José Castro-Piñero³, Ascensión Marcos⁵ y Félix Gómez-Gallego¹

1. Escuela de Doctorado e Investigación. Universidad Europea de Madrid.
2. Departamento de Educación Física, Deporte y Motricidad Humana. Facultad de Formación de Profesorado y Educación. Universidad Autónoma de Madrid.
3. Departamento de Educación Física. Facultad de Educación. Universidad de Cádiz.
4. Departamento de Ciencias Morfológicas y Biomedicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Madrid.
5. Grupo de Inmunonutrición. Departamento de Metabolismo y Nutrición. Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN). CSIC.

Correspondencia: csantiagodorrego@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El estudio UP AND DOWN tiene como objetivo evaluar en niños y adolescentes (incluyendo adolescentes con Síndrome de Down) el impacto en el tiempo de la actividad física y los hábitos sedentarios sobre indicadores de salud como el estado físico, biomarcadores de inflamación o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Asimismo, pretende identificar otros indicadores (psicoambientales y genéticos) que puedan jugar un papel relevante sobre la salud de la población infantil y juvenil (Castro-Piñero et al., 2014). Entre las variantes genéticas seleccionadas, se encuentran polimorfismos que pueden influir sobre la salud cardiovascular y metabólica y que además parecen tener una influencia importante sobre el entrenamiento aeróbico como el alelo 482Gly del gen PPARGC1A (Coactivador 1 α del Receptor Y Activado por Proliferadores de Peroxisomas) (Lucia et al., 2005) o el ejercicio físico de resistencia como el alelo I del gen de la ECA (Enzima Conversiva de Angiotensina) (Zhang, Wang, Dai, Lin, & Zhang, 2008). Además, se selecciona un polimorfismo en el gen FTO (gen Asociado a Masa Grasa y Obesidad) que ejerce una clara influencia sobre la distribución de la grasa corporal y la obesidad (Cecil, Tavendale, Watt, Hetherington, & Palmer, 2008).

El objetivo del presente trabajo fue analizar la prevalencia de los polimorfismos genéticos (1) I/D del gen de la ECA (rs1799752); (2) A/T del gen FTO (rs9939609); y (3) Gly482Ser del gen PPARGC1A (rs8192678) en niños y adolescentes de las provincias de Cádiz y Madrid.

MÉTODO

Participantes

Se estudiaron un total de 2206 jóvenes de entre 6 y 18 años (10.42 ± 3.36): 1205 niños con una edad media de 7.66 ± 1.67 años de la provincia de Cádiz y 1401 adolescentes con una edad media de 13.57 ± 1.67 años de la Provincia de Madrid (110 con Síndrome de Down).

Procedimiento

Se extrajo el DNA genómico con un protocolo estándar de fenol/cloroformo con posterior precipitación alcohólica a partir de muestras de mucosa bucal recogidas en tarjetas FTATM (Whatman).

El análisis de los SNPs del gen FTO (rs9939609) y del gen PPARGC1A (rs8192678) se realizó mediante sondas Taqman prediseñadas por Life Technologies (IDs: C_30090620_10 y C_1643192_20, respectivamente) en un equipo de RT-PCR StepOne™ (Life Technologies). El análisis del polimorfismo I/D del gen de la ECA (rs1799752) se realizó mediante RT-PCR con sondas marcadas y análisis de curva de melting (LightMix® in-vitro diagnostics kit) en un equipo Light Cycler 1.8 (Roche) (Castro-Piñero et al., 2014).

Se realizó la prueba de χ^2 para comparar las frecuencias genotípicas entre la población de niños de la provincia de Cádiz y adolescentes de la provincia de Madrid. Se comprobó también el equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W) de los tres polimorfismos en ambas poblaciones. El nivel de significación estadística elegido fue de $p < 0.05$. Los análisis se realizaron con el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics, versión 20.0 para Windows.

RESULTADOS

El rs9939609 del gen FTO se analizó en 2565 muestras (98.4%); 1200 muestras de Cádiz y 1369 de Madrid. El rs8192678 del gen PPARGC1A se analizó en 2569 muestras (98.6%); 1202 muestras de Cádiz y 1363 de Madrid. El rs1799752 del gen de la ECA se analizó en 1442 muestras (55.3%); 221 muestras de Cádiz y 1221 de Madrid.

Se calcularon las frecuencias genotípicas de los tres polimorfismos genéticos en las dos poblaciones (niños de la provincia de Cádiz; adolescentes de la provincia de Madrid). No se encontraron diferencias significativas para el polimorfismo rs1799752 del gen de la ECA. Sin embargo, sí se hallaron diferencias significativas para el polimorfismo del gen FTO (rs9939609) y del PPARGC1A (rs8192678) ($p=0.001$ y $p=0.019$, respectivamente) (Tabla 1).

TABLA 1
Frecuencias genotípicas del rs9939609 del gen FTO (A/T), rs8192678 del gen PPARGC1A (Gly482Ser) y rs1799752 de ECA (I/D).

		Cádiz	Madrid	<i>p</i>
FTO (n, %)	A/A	209, 17.4%	236, 17.3%	0.001
	A/T	598, 49.8%	590, 43.3%	
	T/T	395, 32.9%	537, 39.4%	
PPARGC1A (n, %)	Gly/Gly	492, 41.0%	631, 46.1%	0.019
	Gly/Ser	567, 47.2%	574, 41.9%	
	Ser/Ser	141, 11.8%	164, 12.0%	
ECA (n, %)	D/D	92, 41.6%	548, 44.9%	0.622
	I/D	99, 44.8%	506, 41.4%	
	I/I	30, 13.6%	167, 13.7%	

El equilibrio H-W se cumplía en los tres polimorfismos genéticos en la población de niños de Cádiz y en el rs8192678 del gen PPARGC1A en los adolescentes de Madrid ($p > 0.05$). En esta población el rs9939609 de FTO y rs1799752 de ECA no estaban en equilibrio H-W ($p = 0.001$ y $p = 0.004$, respectivamente).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos para los polimorfismos del gen FTO (rs9939609) y de la ECA (rs1799752) no se tuvieron en cuenta al no encontrarse en equilibrio H-W. Con respecto, al polimorfismo Gly482Ser de PPARGC1A se hallaron diferencias significativas entre las dos poblaciones estudiadas estando presente el alelo 482Ser en el 59.0% de los genotipos de los niños de Cádiz y en el 53.9% de los genotipos de los adolescentes de Madrid. El alelo 482Ser del polimorfismo rs8192678 del gen PPARGC1A se ha asociado a diabetes tipo 2 (Barroso et al., 2006), hipertensión (Vimalaswaran et al., 2008), obesidad (Ridderstråle, Johansson, Rastam, & Lindblad, 2006) o hígado graso (no alcohólico) (Lin, Chang, Chang, & Ni, 2013), entre otros.

Así, conocer la prevalencia en poblaciones infantiles y adolescentes de genes descritos como posibles factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades en la mayor parte de los casos relacionadas con el sedentarismo, así como, establecer asociaciones entre estos genes e indicadores de niveles de actividad física y marcadores biológicos y fisiológicos puede resultar de interés para un mayor conocimiento de los factores que pueden tener un papel relevante en el futuro sobre la salud de la población más joven de nuestra sociedad.

REFERENCIAS

- Barroso, I., Luan, J., Sandhu, M. S., Franks, P. W., Crowley, V., Schafer, A. J., . . . Wareham, N. J. (2006). Meta-analysis of the Gly482Ser variant in PPARGC1A in type 2 diabetes and related phenotypes. *Diabetologia*, 49(3), 501-505.
- Castro-Piñero, J., Carbonell-Baeza, A., Martínez-Gomez, D., Gómez-Martínez, S., Cabanas-Sánchez, V., Santiago, C., . . . Marcos, A. (2014). Follow-up in healthy schoolchildren and in adolescents with down syndrome: Psycho-environmental and genetic determinants of physical activity and its impact on fitness, cardiovascular diseases, inflammatory biomarkers and mental health; the UP&DOWN study. *BMC Public Health*, 14, 400-400.
- Cecil, J. E., Tavendale, R., Watt, P., Hetherington, M. M., & Palmer, C. N. (2008). An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *The New England Journal of Medicine*, 359(24), 2558-2566.
- Lin, Y., Chang, P., Chang, M., & Ni, Y. (2013). *A common variant in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease in obese children*. United States: American Society of Clinical Nutrition.
- Lucia, A., Gómez-Gallego, F., Barroso, I., Rabadán, M., Bandrés, F., San Juan, A., F., . . . Franks, P. W. (2005). PPARGC1A genotype (Gly482Ser) predicts exceptional endurance capacity in european men. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 99(1), 344-348.
- Ridderstråle, M., Johansson, L. E., Rastam, L., & Lindblad, U. (2006). Increased risk of obesity associated with the variant allele of the PPARGC1A Gly482Ser polymorphism in physically inactive elderly men. *Diabetologia*, 49(3), 496-500.
- Vimalaswaran, K. S., Luan, J., Andersen, G., Muller, Y. L., Wheeler, E., Brito, E. C., . . . Franks, P. W. (2008). The Gly482Ser genotype at the PPARGC1A gene and elevated blood pressure: A meta-analysis involving 13,949 individuals. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 105(4), 1352-1358.
- Zhang, X., Wang, C., Dai, H., Lin, Y., & Zhang, J. (2008). Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and exercise performance in patients with COPD. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 13(5), 683-688.