

Una mutación fundadora de origen Maya es la causa más común de sordera en Guatemala

Carranza C.^a, Menendez I.^b, Herrera M.^a, Castellanos P.^c, Amado C.^a, Maldonado F.^d, Rosales L.^a, Escobar N.^a, Guerra M.^a, Alvarez D.^a, Foster J. II^b, Guo S.^b, Balton S.H.^b, Bademci G.^b and Tekin M.^b

^aInstituto de Investigación en Enfermedades Genéticas y Metabólicas, INVEGEM, Ciudad de Guatemala, Guatemala, ^bDr. John T. Macdonald Foundation Department of Human Genetics and John P. Hussman Institute for Human Genomics, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA, ^cCentro de Audición y Adiestramiento Fonético, CEDAF, Ciudad de Guatemala, Guatemala, y ^dCentro Terapéutico de Audición y Lenguaje, CEAL, Ciudad de Guatemala, Guatemala.

Introducción

Más de un 5% de la población mundial padece de diferentes tipos de hipoacusias. Siendo las mutaciones en gen *GJB2* (gap junction beta 2), que codifica la conexina 26, la causa más común de hipoacusias no sindrómicas autosómicas recesivas (ARNHL por sus siglas en inglés). La conexina 26 es una proteína de unión tipo hendidura entre células encargada de mantener el nivel de potasio adecuado en la endolinfa del oído interno. La frecuencia y el tipo de mutaciones en este gen son influenciadas por la etnia.

Guatemala es un país multi-étnico, con cuatro poblaciones mayores: Maya, Ladina, Xinca y Garífuna. Se realizó este estudio con el fin de determinar las mutaciones en el gen *GJB2* en la población guatemalteca.

Materiales y Métodos

Se colectaron 133 muestras de sangre de probandos no relacionados con ARNHL de diferentes regiones de Guatemala. Se realizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del gen *GJB2* a partir del ADN extraído de las muestras. Los productos se purificaron y se enviaron a MacroGen para su secuenciación por Sanger. Se utilizó el software GENEIOUS R6 para analizar los electroferogramas.

Además se realizó el análisis Genome-wide-variation a 7 de los probandos con la variante c.131G>A de *GJB2* (2 homocigotos y 5 heterocigotos) utilizando Infinium HD® Ultra Assay. Para la estimación logarítmica de ancestralidad se utilizaron los programas de bioinformática EIGENSTRAT y ADMIXTURE.

Resultados

Tabla 1. "Frecuencia de variantes identificadas y patogenicidad"

c. DNA	Proteína	Patogenicidad (Criterios de ClinVar 15 y ACMG)	Frecuencia del alelo	
			Este estudio	En latinos (ExAc) ^β
c.79G>A	p.Val27Ile	Benigna	89/266	0.231
c.131G>A	p.Trp44*	Patógena	21/266	0.00008637
c.250G>T	p.Val84Leu	Pronosticada patógena	5/266	0.0000864
c.439 G>A	p.Glu147Lys	Pronosticada patógena	3/266	0
c.94C>T	p.Arg32Cys	Pronosticada patógena	3/266	0
c.380G>T	p.Arg127Leu	Significado incierto	2/266	0.0008667
c.511G>A	p.Ala171Thr	Pronosticada benigna	1/266	0
c.101T>C	p.Met34Thr	Pronosticada patógena	1/266	0.00285
c.617A>G	p.Asn206Ser	Patógena	1/266	0.00008675

^βExome Aggregation Consortium, Cambridge, MA (<http://exac.broadinstitute.org>)
ACMG, American College of Medical Genetics

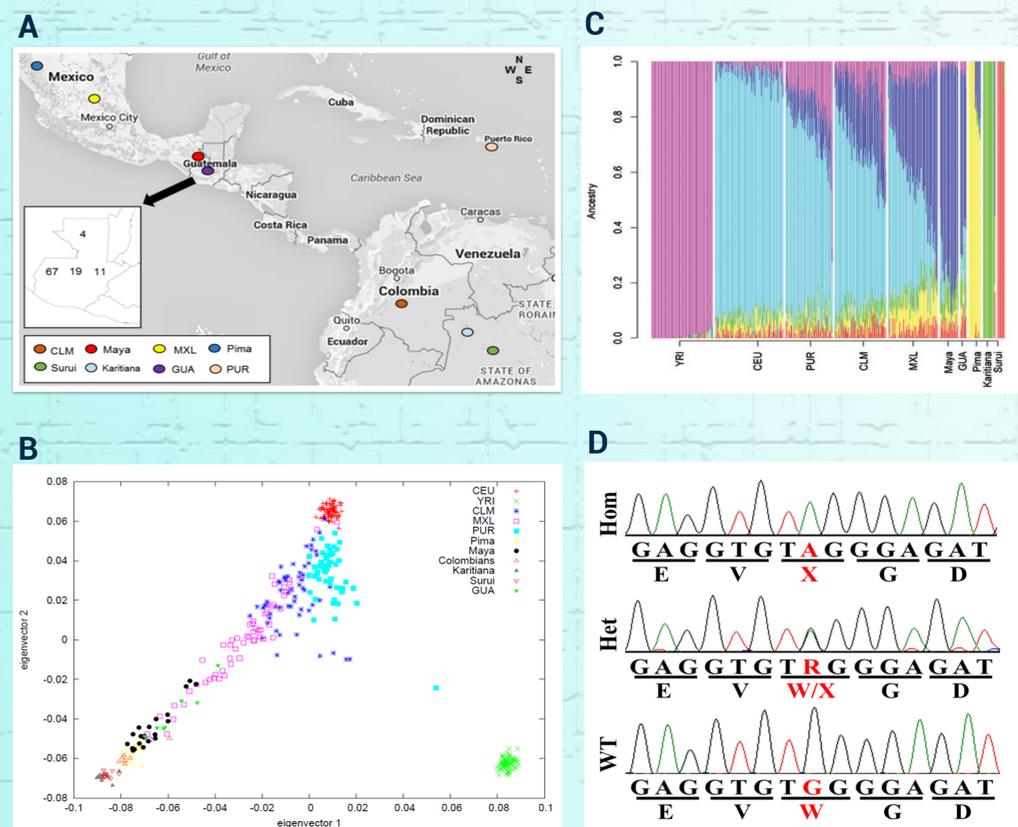


Figura 1. Ubicaciones geográficas de otras poblaciones estudiadas (Modificado de Datos de mapa © 2015 Google, INEGI) (A). Análisis del gráfico de vector propio de Guatemala (GUA) y las muestras de poblaciones comparadas. Las muestras de GUA estudiadas se agruparon cerca y se superponen con HDGP de las muestras Mayas (B). El análisis de linaje de las demás poblaciones y las muestras GUA representa un fondo genético idéntico entre GUA y la población Maya (K = 6). Cada color representa una población ancestral (C). Electroferograma de la variante patógena de *GJB2* c.131G>A (D).

Discusión

La frecuencia de mutaciones en el gen *GJB2* para la población guatemalteca es de un 12.7%. Se detectaron un total de seis variantes patológicas. La variante más común fue c.131G>A (p.Trp44*) que resulta en un codón de stop, encontrándose en 21 de los 266 alelos estudiados. Esta variante está asociada a un haplotipo conservado en Guatemala, sugiriendo que es una mutación fundadora. La mutación c.35delG, muy común en otras poblaciones, se encuentra ausente en Guatemala (Tabla 1).

Además se realizó un estudio de marcadores ancestrales de los individuos que poseen esta mutación, comparándose con distintas etnias como: nativos americanos, europeos y africanos. Los pacientes con la mutación c.131G>A (p.Trp44*), coinciden con los marcadores ancestrales de la población Maya. La mayoría de la población Maya en Guatemala, se encuentra ubicada en la región occidente del país, de donde procedían todos los pacientes que presentaron la mutación (Figura 1).

La variante c.79G>A de *GJB2* presentó una frecuencia de 0.33 es un polimorfismo común en el este asiático y en poblaciones latinas, lo cual sustenta el origen asiático de las poblaciones nativas americanas (Tabla 1).