

Alta frecuencia del alelo ancestral del polimorfismo SNV rs11212617 del gen *ATM* en población mestiza mexicana del Noroccidente

High frequency of the ancestral allele from SNV rs11212617 polymorphism of the ATM gene in a Mexican Norwest population

Claudia B. Montaña-Montejano¹, Diana García-Cruz^{1,2}, José Sánchez-Corona³, Héctor V. Ortega⁴ y Sergio A. Ramírez-García^{5*}

¹Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México; ²Departamento de Biología Molecular y Genómica, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México; ³División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México; ⁴Departamento o Servicio, Thomas Jefferson University, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos; ⁵Instituto de Nutrición de la Universidad de la Sierra Sur, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México

Sr. Editor:

El gen *ATM* con locus en 11q22.3 codifica para la proteína cinasa nuclear de la ataxia telangiectasia (*ATM*), que regula el ciclo celular a través de las proteínas P53, BCRA1 y RB¹. Lo conforman 66 exones y 65 intrones (Fig. 1A)¹. Algunas de sus variantes genéticas se relacionan con enfermedades como la ataxia telangiectasia y otras patologías inmunometabólicas (Fig. 1)^{1,2}. En población mexicana solo se han reportado variantes de este gen en el cáncer de mama³. El SNV rs11212617, el cual consiste en una transversión A>C en un marco de lectura abierto (C11orf65), ha sido asociado también con diabetes y patologías cardiovasculares⁴, mas no se ha estudiado en México. Con estas consideraciones se analizó el SNV rs11212617 en mexicanos mestizos de acuerdo con los criterios de selección de Chakraborty para la proporción del alelo menor del SNV, por lo cual se incluyeron 269 muestras de DNA de individuos sanos⁴. La detección del SNV se realizó mediante PCR-RFLP (*Polymerase Chain*

Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) y electroforesis por isoelectroenfoque por SSCP (*Single-Strand Chain Polymorphism*), como se reportó previamente (Fig. 1B)⁵, y fue corroborado por secuenciación automatizada. Así, la distribución de alelos en la población analizada muestra las siguientes frecuencias relativas: alelo ancestral A 0.7918 (n = 426) y 0.2081 (n = 112) para el alelo C. Genotipos: homocigotos A 0.639 (n = 172), heterocigotos 0.304 (n = 82) y homocigotos C 0.055 (n = 15). La distribución no presenta diferencias significativas con las frecuencias esperadas ($\chi^2 = 1.528$; p = 0.216), por lo que la variante está en equilibrio Hardy Weinberg (Tabla 1). La heterocigosidad observada fue de 0.82, la esperada de 0.88 y la máxima de 0.5 (p = 0.71).

En conclusión el presente reporte es el primer estudio regional y nacional del SNV rs11212617 del gen *ATM* en mexicanos mestizos, y crea un referente para la realización de futuros estudios de asociación en enfermedades metabólicas, vasculares, oncológicas e infecciosas en población mexicana.

Correspondencia:

*Sergio A. Ramírez-García

Calle Guillermo Rojas Mijangos S/N.

Colonia Ciudad Universitaria,

C.P. 70800, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oax., México

E-mail: sergioNABMSP@gmail.com

Fecha de recepción: 02-07-2021

Fecha de aceptación: 29-09-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000561

Cir Cir. 2022;90(2):278-281

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2021 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

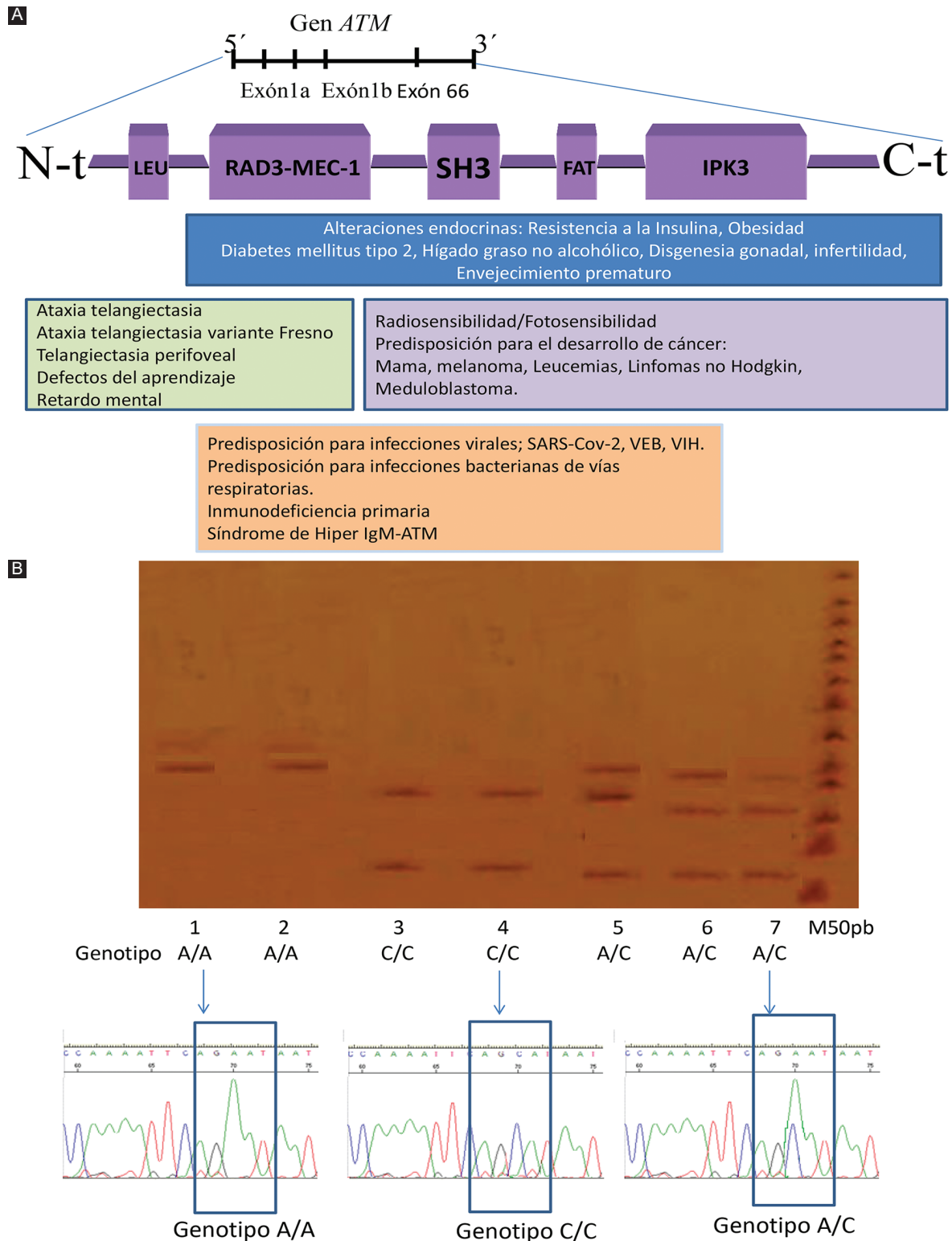


Figura 1. A: espectro clínico del varioma y proteoma del gen de la ataxia telangiectasia (*ATM*). **B:** electroforesis PAGE20% homogénea y electroferograma de la secuenciación por Sanger de los productos de PCR-FRLP del SNV rs11212617. Las condiciones de amplificación de la PCR y digestión enzimática con HpyCH4III fueron las descritas previamente⁵. La electroforesis de los productos de digestión de PCR se corrieron mediante el equipo PhastSystem™ (Amersham Biosciences) por 1.5 horas. Fase 1.1 10 Vh, 10 mA, 2.0 W, 5 °C, 55 Vh. Fase 1.2 150 V, 1 mA, 2.5 W, 5 °C, 10 Vh, y se diferenciaron por los tamaños y cortes. El fragmento de 209 pb genera dos productos, uno de 153 pb y otro de 56 pb. La banda de 209 pb corresponde al genotipo homocigoto (A/A) (carriles 1 y 2 del gel). Cuando están presentes tres bandas, 209, 153 y 56 pb, respectivamente, corresponde al genotipo heterocigoto (A/C) (carriles 5, 6 y 7 del gel). Finalmente, si hay dos bandas, 153 y 56 pb, corresponde al genotipo homocigoto (C/C) (carriles 3 y 4 del gel), lo cual se corrobora por la secuenciación por Sanger.

Tabla 1. Frecuencias globales alélicas y genotípicas del SNV rs11212617 del gen *ATM*

Población	Frecuencia alélica			Frecuencia genotípica				
	N.º sujetos	A	C	AA	AC	CC	χ^2	p
Presente estudio	269	0.7918	0.2081	0.639	0.304	0.055	1.5280	0.2164
Sur de India*	112	0.65	0.35	0.39	0.52	0.09	2.2219	0.1361
Caucásicos*	113	0.54	0.47	0.27	0.54	0.19	0.8784	0.3486
China*	43	0.31	0.69	0.09	0.44	0.47	0.0284	0.8662
Japón*	86	0.38	0.67	0.19	0.39	0.42	2.3156	0.1281
África*	113	0.19	0.81	0.02	0.34	0.65	1.3993	2.2368
África GnomAD	8682	0.2752	0.7248	NR	NR	NR	NR	NR
Asia 1000 genomas/Sur de Asia	978	0.627	0.373	NR	NR	NR	NR	NR
gnomAD/Este de Asia	1552	0.3595	0.6405	NR	NR	NR	NR	NR
Europa ALFA	82410	0.5793	0.4206	NR	NR	NR	NR	NR
gnomAD	18866	0.5760	0.4239	NR	NR	NR	NR	NR
América PAGE/Nativos americanos	1260	0.523	0.477	NR	NR	NR	NR	NR
PAGE/Nativos de Hawái	4534	0.400	0.599	NR	NR	NR	NR	NR
PAGE/África-americanos	32516	0.277	0.722	NR	NR	NR	NR	NR
PAGE/Acestría mexicana	10808	0.621	0.378	NR	NR	NR	NR	NR
PAGE/Puerto Rico	7918	0.520	0.479	NR	NR	NR	NR	NR
PAGE/Cuba	4230	0.557	0.442	NR	NR	NR	NR	NR
PAGE/República Dominicana	3828	0.448	0.551	NR	NR	NR	NR	NR

Nota: dbSNP 2021.

ALFA: frecuencias agregadas de alelos y genotipos; gnomAD: base de datos de agregación del genoma;

NR: datos no reportados; PAGE: Estudio de Arquitectura de la Población usando Genómica y Epidemiología; SGDP_PRJ: Proyecto de diversidad del genoma Simons.

*Datos tomados de Vilvanathan S et al.⁶

Agradecimientos

En memoria del Dr. José Sánchez Corona, pionero y líder de la genética médica y molecular en México, nuestro agradecimiento por el apoyo en la realización del trabajo. Los autores agradecen al CONACYT por la beca CONACYT 827836 para la realización de estudios de Posgrado a favor de Claudia B. Montañó-Montejano.

Financiamiento

Fondo COECYTJAL 2013 y POA-2020 Programa de Doctorado en Genética Humana, Universidad de Guadalajara, a favor de Diana García-Cruz. PRO-DEP-SEP-Programa de Fortalecimiento de CA-2014, a favor de Sergio A. Ramírez-García.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses por parte de los autores.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Saviozzi S, Saluto A, Taylor A, Last F, Rebini F, Paradisio MC, et al. A late onset variant of ataxia telangiectasia with a compound heterozygous genotype, A8030G/7481insA. *J Med Genet.* 2002;39:57-61.

2. Ahmadi A, Behmanesh M, Boroumand MA, Boroumand MA, Tavallaei M. Up-regulation of MSH2, XRCC1 and ATM genes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;109:500-6.
3. Calderón ZF, Ocampo GG, López-Márquez FC, Recio-Vega R, Serrano-Gallardo LB, Ruiz-Flores P. ATM polymorphisms IVS24-9delT, IVS38-8T>C, and 5557G>A in Mexican women with familial and/or early-onset breast cancer. *Salud Publica Mex.* 2014;56:206-12.
4. Chakraborty R, Zhong Y. Statistical power of an exact test of Hardy-Weinberg proportions of genotypic data at a multiallelic locus. *Hum Heredity.* 1994;44:1-9.
5. Shokri F, Ghaedi H, Ghafouri FS, Movofagh A, Abediankenari S, Mahrooz A, et al. Impact of ATM and SLC22A1 polymorphisms on therapeutic response to metformin in Iranian diabetic patients. *Int J Mol Cell Med.* 2016;5:1-7.
6. Vilvanathan S, Gurusamy U, Mukta V. Allele and genotype frequency of a genetic variant in ataxia telangiectasia mutated gene affecting glycemic response to metformin in South Indian population. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18:850-4.