

El VNTR del gen *ATXN2* como biomarcador de tromboflebitis en pacientes con diabetes tipo 2 y COVID-19

VNTR of the *ATXN2* gene as a biomarker of thrombophlebitis in patients with type 2 diabetes and COVID-19

Claudia B. Montaña-Montejano¹, Diana García-Cruz¹, José Domínguez-Rodas², Alejandro Domínguez-Cabrera², Eric Ruiz-Balderas³, Sabina López-Toledo⁴ y Sergio A. Ramírez-García^{4*}

¹Departamento de Biología Molecular y Genómica, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco; ²Servicios Médicos Profesionales Particulares A.C. Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca; ³Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, El Country, Villahermosa, Tabasco; ⁴CB-Xpert Laboratorio de Patología Clínica, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca. México

Señores editores:

Retomamos la importancia de los artículos publicados por Carrillo-Esper et al.¹ sobre la coagulopatía por COVID-19, y por Ramírez et al.² sobre la trombofilia en la diabetes. En este sentido, adicionalmente analizamos en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) como marcador de riesgo la expansión (CAG)_n en el gen *ATXN2*, ya que está asociada con la diabetes, y con parámetros hematológicos metabólicos e inflamatorios, como los niveles de hemoglobina, el incremento del hematocrito, la concentración media de hemoglobina, el volumen corpuscular medio y el recuento de plaquetas³⁻⁵. Considerando que la DM2 es un factor de susceptibilidad para la infección por SARS-CoV-2, exploramos el riesgo para tromboflebitis superficial en 184 diabéticos genotipificados previamente para la expansión (CAG)_n en *ATXN2* (Fig. 1), que presentaron COVID-19 y que eran portadores de enfermedad vascular periférica crónica. Así, 38 diabéticos presentaron tromboflebitis superficial exacerbada durante la infección, encontrando un incremento del riesgo relativo de 2.6 para los que fueron portadores de genotipos con alelos mayores de 23 repetidos (Tabla 1). Por el contrario, tener un alelo de 23 o de menor número de repetidos reduce el riesgo. Además, en nuestra genoteca de 42 pacientes con ataxia espinocerebelosa de tipo 2

autosómica dominante (SCA2) detectamos un caso con trombofilia, el cual era portador del genotipo 22/52. Finalmente, la SCA2 es una patología con alto riesgo para DM2, para COVID-19 y para el desarrollo de microangiopatía aguda trombótica. Por lo tanto, nuestro estudio sugiere que las expansiones largas dentro del rango normal y mutante del VNTR del gen *ATXN2* son un factor de riesgo para la coagulopatía por COVID-19 y para trombofilia en pacientes con SCA2. Así, el VNTR podría ser utilizado como un biomarcador predictivo para iniciar la tromboprofilaxis tempranamente en estos grupos vulnerables. Dada la diversidad genética poblacional y la frecuencia de COVID-19, requerirá su comprobación en estudios de réplica epidemiológicos.

Agradecimientos

Los autores agradecen al CONACYT por la beca CONACYT 827836 para la realización de estudios de Posgrado de Doctorado en Genética Humana a favor de Claudia B. Montaña-Montejano.

Financiamiento

Los autores declaran que este artículo está financiado por la Universidad de Guadalajara, PRO-SNI-2020 y 2021 a favor de D. García Cruz.

Correspondencia:

*Sergio A. Ramírez-García

Calle Guillermo Rojas Mijangos, S/N
C.P. 70800, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México
E-mail: sergio7genetica@hotmail.com

Fecha de recepción: 17-07-2021
Fecha de aceptación: 27-07-2021
DOI: 10.24875/CIRU.21000595

Cir Cir. 2022;90(3):427-428
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/>).

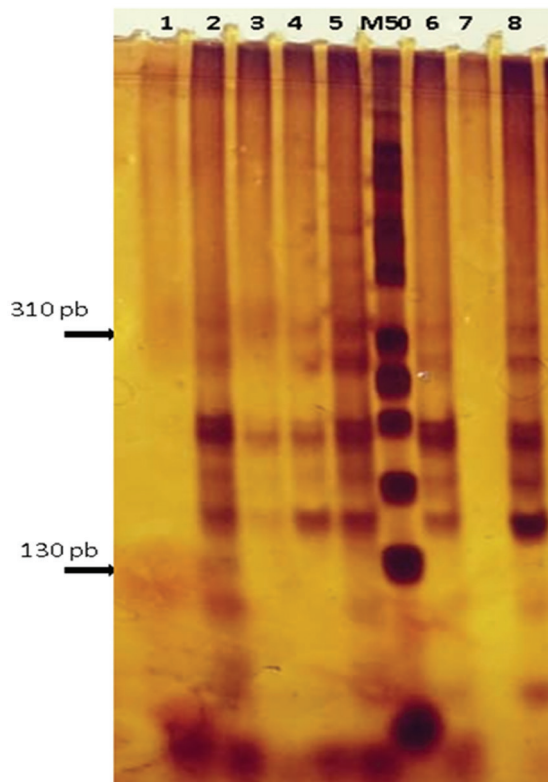


Figura 1. Electroforesis de poliacrilamida 6% (19:1), estandarización del VNTR (CAG)_n del gen ATXN2 por PCR-punto final. Programa de amplificación de 28 ciclos, desnaturalización inicial a 96 °C durante 5 minutos, desnaturalización 1 minuto a 96 °C, alineación 1 minuto a 59 °C, elongación 30 segundos a 72 °C y elongación final 1 minuto a 72 °C^{4,5}. Carril 1: muestra blanco. Carril 2: muestra de ADN a 4 Mm (MgCl₂). Carril 3: muestra a 1.5 mM (MgCl₂). Carril 4: muestra ADN 2 mM (MgCl₂). Carril 5: muestra ADN 2.5 mM (MgCl₂). Carril 6: muestra de paciente SCA2 2 mM (MgCl₂). Carril 7: muestra blanco. Carril 8: muestra ADN 3 Mm (MgCl₂). Carril 9: muestra ADN 3 Mm (MgCl₂). Carril 11: muestra ADN 3 Mm (MgCl₂). La banda de 130 pares de bases corresponde al alelo de 22 repetidos CAG, mientras que la banda de 310 pares de bases corresponde al alelo de 52 repetidos; por lo tanto, la muestra analizada corresponde a un paciente heterocigoto con genotipo 22/52 repetidos CAG^{4,5}.

Tabla 1. Asociación del VNTR de ATXN2 con tromboflebitis en pacientes con diabetes tipo 2

Genotipos (n.º de repeticiones)	Grupo A: diabéticos con tromboflebitis y COVID-19	Grupo B: diabéticos sin tromboflebitis y sin COVID-19	Grupo C: portadores de COVID-19
18/22	0	0	5
22/22	0	125	87
22/23	0	21	0
22/24	10	0	0
22/25	8	0	0
22/27	5	0	0
22/29	10	0	0
22/30	5	0	0
Alelos (n.º de repeticiones)	N.º de cromosomas	N.º de cromosomas	N.º de cromosomas
18	0	0	5
22	48	271	179
23	0	21	0
24	10	0	0
25	8	0	0
27	5	0	0
29	10	0	0
30	5	0	0

En análisis de genotipos a partir del punto de corte de más de 23 repeticiones se encuentra una asociación con la tromboflebitis, con una χ^2 corregida de Yates de 17.99 ($p = 0.00002$) y un riesgo relativo de 19.21 con un intervalo de confianza del 95% de 2.679-137.7, explicando una fracción etiológica en población del 92.36% y una fracción etiológica en expuestos del 94.79%. Al comparar la distribución de alelos a partir del punto de corte de 23 o menos repeticiones entre los grupos A y B se observa una asociación como factor de protección con una χ^2 corregida de Yates de 124.8 ($p < 0.0000001$), un riesgo relativo de 0.1544 con un intervalo de confianza del 95% de 0.1184-0.2014, una fracción prevenible poblacional del 75.35% y una fracción prevenible en expuestos del 84.56%.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

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 en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Carrillo-Esper R, Melgar-Bieberach RE, Jacinto SA, Tapia M, Campa AN. Alteraciones de la coagulación en COVID-19. *Cir Cir.* 2020;88:787-93.
- Ramírez-García SA, García-Cruz D, Dávalos NO, López S, Landeta S, Domínguez RJJ, et al. Alteraciones de la coagulación y marcadores de trombofilia en un paciente con SARS-CoV-2, diabetes tipo 2, hipotiroidismo y flebitis de miembro pélvico izquierdo. *Cir Cir.* 2021;89:559-62.
- Ramírez-García SA, Sánchez J, Ortega D, Ramírez E, García-Cruz D. Ataxina-2, nuevo blanco en enfermedades genéticas complejas. *Gac Med Mex.* 2019;155:58-62.
- Flores LJ, Dávalos NO, García-Cruz D, Madrigal PM, Ruiz R, Aguilar ME, et al. El polimorfismo (CAG)_n del gen ATXN2, nuevo marcador de susceptibilidad para diabetes mellitus tipo 2. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;40:318-24.
- Magaña JJ, Vergara MD, Sierra M, García E, Rodríguez F, Gómez MR, et al. Molecular analysis of the CAG repeat among patients with type-2 spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Gac Med Mex.* 2008;144:413-8.