



Título: ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE DETERMINADOS POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLEÓTIDO DE LOS GENES OPG, RANK, RANKL, GNAS1 Y CLDN14 Y SU RELACIÓN CON LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y DIVERSOS MARCADORES DE REMODELACIÓN ÓSEA EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Nombre: Piedra León, María

Universidad: Universidad de Cantabria

Departamento: Medicina y psiquiatría

Fecha de lectura: 02/09/2011

Programa de doctorado: MEDICINA Y PSIQUIATRÍA

Dirección:

- > **Codirector:** Maria Teresa García Unzueta
- > **Codirector:** JOSÉ ANTONIO AMADO SEÑARIS

Tribunal:

- > **presidente:** JOSÉ ANTONIO RIANCHO MORAL
- > **secretario:** CARMEN VALERO DIAZ DE LAMADRID
- > **vocal:** JOSÉ LUIS PÉREZ CASTRILLÓN
- > **vocal:** Edelmiro Luis Menéndez Torre
- > **vocal:** SONIA GAZTAMBIDE SAENZ

Descriptores:

- > ENDOCRINOLOGIA
- > GENETICA CLINICA
- > OSTEOPATOLOGIA

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

- > 2011pedrestud.pdf

Localización: BIBLIOTECA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Resumen: Introducción: el hiperparatiroidismo primario (HPP) afecta principalmente al hueso cortical. Se cree que la hormona paratiroidea (PTH) regula de forma indirecta la actividad de los osteoclastos mediante el sistema osteoprotegerina/ligando del receptor activador del factor nuclear- γ β (OPG/RANKL). Varios estudios han confirmado que los loci de la OPG (osteoprotegerina) y del RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear- γ β) son determinantes de la densidad mineral ósea (DMO) en la población general.

El gen GNAS1 ha sido estudiado fundamentalmente en relación con el pseudohipoparatiroidismo (SHPO), la resistencia que confiere a la PTH y su herencia, parece que el SNP 393T/C del gen GNAS1 ha demostrado



influir en la estabilidad y expresión subsiguiente de la subunidad Gs ζ . Este SNP ha sido estudiado en relación con diversas enfermedades como la migraña y múltiples tumores pero hasta la fecha no ha sido estudiado en relación con masa ósea o fracturas en sujetos con HPP o en sujetos control.

Recientemente se ha investigado la asociación del SNP rs219780 del gen CLDN14 con la DMO encontrando que el alelo C confiere un riesgo de presentar niveles más elevados de PTH y más bajos de DMO en cadera y columna lumbar en mujeres. Sin embargo, hasta la fecha no hay estudios de análisis genotípico del gen CLDN14 en HPP.

El propósito de este estudio es analizar la relación entre fracturas y DMO y los SNP rs3102735 (163 A/G), rs3134070 (245 T/G) and rs2073618 (1181 G/C) de OPG, el SNP rs2277438 SNP de RANKL, el SNP rs7121 (393 T/C) de GNAS1 y del SNP rs219780 del gen CLDN14 en pacientes con HPP esporádico.

Métodos: reclutamos 298 pacientes caucásicos con HPP y 328 voluntarios sanos en un estudio transversal. Analizamos datos antropométricos, datos sobre historia de fracturas o litiasis renal, parámetros bioquímicos incluyendo marcadores de remodelación ósea, medida de la DMO en columna lumbar, cadera total, cuello femoral y radio distal y genotipado de los SNP mencionados.

Resultados: En el grupo de pacientes con HPP no encontramos diferencias entre los genotipos de ninguno de los SNP estudiados en relación con la edad de diagnóstico, índice de masa corporal, estado de menopausia, frecuencia de fracturas o de litiasis renal.

Encontramos menor DMO en el radio distal junto con niveles similares de PTH en los homocigotos para el alelo menor (GG) en comparación con los heterocigotos y con los homocigotos para el alelo mayor en ambos SNP de OPG (163 A/G) y (245 T/G) pero este hallazgo no se reprodujo en los sujetos control. En los sujetos con HPP no encontramos diferencias entre los genotipos del SNP (1181 G/C) en relación con la DMO, sin embargo en los sujetos control sí encontramos mayor DMO en la columna lumbar en el grupo genotípico CC que en el GG. En los pacientes con HPP en la evaluación del SNP rs2277438 SNP de RANKL encontramos una tendencia estadísticamente no significativa hacia menores niveles de DMO en el tercio distal del radio y en cadera total en los homocigotos para el alelo menor (GG) respecto de los heterocigotos y de los homocigotos para el alelo mayor (AA) pero no encontramos ninguna diferencia entre genotipos y DMO en ninguna de las localizaciones estudiadas en los sujetos control.

Tanto en el grupo HPP como en el control en el estudio del polimorfismo T/C 393 del gen GNAS1 encontramos una tendencia estadísticamente no significativa hacia menor DMO en el grupo genotípico CC respecto del resto de grupos genotípicos en todas las localizaciones excepto en el tercio distal del radio.

En el estudio del polimorfismo rs219780 del gen de CLDN14 no encontramos ninguna diferencia en los niveles de densidad mineral ósea entre los distintos grupos genotípicos en los pacientes con HPP mientras que en el grupo control existe una tendencia hacia niveles mayores de DMO en el grupo genotípico CC respecto de los otros dos grupos en todas las localizaciones.

Conclusiones: nuestro trabajo proporciona la primera evaluación de la relación entre SNP del sistema OPG/RANK y el HPP esporádico. Los sujetos con HPP y homocigotos para el alelo menor (GG) en los SNP rs3102735 (163 A/G) y rs3134070 (245 T/G) de OPG tienen menor DMO en el radio distal. Esta asociación no parece estar mediada por diferencias en los niveles de PTH o creatinina séricos.

Los SNP T/C 393 del gen GNAS1 y rs219780 del gen de CLDN14 no parecen influir en la diferente expresión ósea del HPP.

