

Título: GENÓMICA FUNCIONAL DE LA FALLA OVÁRICA PREMATURA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS MARCADORES MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD

DESCRIPCIÓN

Convocatoria No. 657-2014

Entidad: UNIVERSIDAD - COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO - UNIROARIO

Grupo de Investigación: COL0060915 - GENIUROS

Investigador Principal: Paul Laissue Hormaza

Resumen Ejecutivo: Entre las causas femeninas de infertilidad, la falla ovárica prematura (FOP) es una patología que afecta cerca del 1.5% de las mujeres de la población general. Múltiples etiologías de FOP se han descrito pero, desafortunadamente, en más del 80% de los casos no se conocen las causas, lo que sugiere un origen genético de esta patología. Algunas causas genéticas se han descrito, especialmente relacionadas con formas sindrómicas de la enfermedad. En otros casos, la presentación clínica es aislada y se relaciona con mutaciones en genes autosómicos y localizados en el cromosoma X. Sin embargo, la complejidad genética y el carácter cuantitativo de los fenotipos asociados a la reproducción, implica que en situaciones fisiológicas (determinación sexual, gametogénesis, foliculogénesis y ovulación) y patológicas (FOP) cientos de genes participen en una red de sutil regulación. Por estas razones, las aproximaciones gen-candidato, en las que se estudia la potencial implicación de un sólo gen en la etiopatología, han arrojado pocos resultados.

Hace 13 años, la primera descripción del Genoma Humano (GH) dio inicio a una nueva era en la investigación de la genética humana, aumentando la eficacia y la profundidad de las aproximaciones puramente genómicas. La cantidad de información descrita en el GH motivó, paralelamente, el avance de la tecnología utilizada para secuenciar grandes regiones del genoma. Las técnicas de secuenciación evolucionaron desde una aproximación llamada "directa" (en la que se analizan en cada experimento hasta 700 pares de bases), hacia experimentos capaces de estudiar en pocos pasos la totalidad de los exones del genoma humano. Estas técnicas son denominadas en conjunto secuenciación de siguiente generación o NGS (Next Generation Sequencing). Estos avances no solamente han permitido la identificación de variaciones en la secuencia de genes responsables de patologías monogénicas, sino el inicio de la exploración de múltiples variaciones simultáneas del genoma asociadas a patologías complejas más frecuentes (neurológicas, cardiovasculares, endocrinológicas, neoplásicas, entre otras). De manera particular, nuestro grupo ha acumulado notable experiencia en la identificación, por técnicas NGS, de nuevos genes asociados a distintas patologías.

El presente proyecto, pretende sobrepasar las limitaciones de las aproximaciones « monogénicas », a partir de la utilización de las técnicas NGS con el objetivo de identificar nuevos genes cuyas mutaciones sean causales de FOP. Efectuaremos en 75 pacientes afectadas por FOP no-sindrómica

e idiopática el análisis de la secuencia codificante de la totalidad de los genes del genoma (exoma). La utilización de aproximaciones in silico permitirá la selección de variantes potencialmente patogénicas que serán estudiadas por secuenciación directa en familiares sanas y en 500 controles no-relacionados con el grupo de estudio. Finalmente, la patogenicidad de estas variantes será evaluada por ensayos in vitro, lo que conducirá a la descripción de nuevos marcadores moleculares de la enfermedad.

Esta aproximación es completamente innovadora a nivel mundial en lo concerniente a fenotipos cuantitativos de fertilidad y se inscribe en el camino de la descripción de nuevos genes causales de la enfermedad. Esperamos proponer mutaciones en nuevos genes asociadas a la fisiopatología de la FOP que permitan una mejor comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes. Además, los resultados de este estudio permitirán la descripción de nuevos marcadores moleculares de la enfermedad. Ofreceremos al sistema de salud mayor precisión en el diagnóstico molecular y en el asesoramiento genético de pacientes FOP, así como de sus hijas portadoras de mutaciones patogénicas. Finalmente, nuestro estudio consiste, desde un punto de vista farmacogenético en un primer paso hacia potenciales futuras intervenciones terapéuticas individualizadas