



Identifying new potential genetic biomarkers for HELLP syndrome using massive parallel sequencing

Autor:

Angel Aguirre-García, Tatiana Gómez-Murcia

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Ginecólogo y Obstetra

Ciudad - País

Año

2021

Identifying new potential genetic biomarkers for HELLP syndrome using massive parallel
sequencing

Autor

Angel Aguirre-García, Tatiana Gómez-Murcia

Tutores

Javier Ardila, Paul Laissuea

Nombre de la Escuela o Facultad

Nombre del Programa

Universidad del Rosario

Ciudad - País

Año

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: CIGGUR, GENIUROS

Título de la investigación: Identifying new potential genetic biomarkers for HELLP syndrome using massive parallel sequencing

Instituciones participantes: Universidad del Rosario, Hospital Universitario Mayor Mederi, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Instituto Cochin Francia, Fundacion cardiovascular Bucaramanga, Laboratorio Biophas Bogotá

Tipo de investigación: Estudio Casos y Controles

Investigador principal: Paul Laissue

Investigadores asociados:

Angel Aguirre-García, Tatiana Gómez-Murcia, Luisa Fernanda Castell, Carolina Carlosama, Javier Ardila, Daniel Vaiman, Norma Serrano, Karen Marcela Jiménez, Adrien Morela, Laura Parada-Niño, María Alejandra González-Rodríguez, Stephanie Flórez, David Bolívar-Salazar, Silvia Becerra-Bayona

Asesor clínico o temático: Javier Ardila

Asesor metodológico: Paul Laissue

1 Contenido

1. Introducción	¡Error! Marcador no definido.
1.1 <i>Planteamiento del problema</i>	¡Error! Marcador no definido.
1.2 <i>Justificación</i>	¡Error! Marcador no definido.
2. Marco Teórico	¡Error! Marcador no definido.
3. Pregunta de investigación	¡Error! Marcador no definido.
4. Objetivos	¡Error! Marcador no definido.
4.1 <i>Objetivo general</i>	¡Error! Marcador no definido.
4.2 <i>Objetivos específicos</i>	¡Error! Marcador no definido.
5. Formulación de hipótesis	¡Error! Marcador no definido.
6. Metodología	¡Error! Marcador no definido.
6.1 <i>Tipo y diseño de estudio</i>	¡Error! Marcador no definido.
6.2 <i>Población y muestra</i>	¡Error! Marcador no definido.
6.3 <i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	¡Error! Marcador no definido.
6.3.1 <i>Criterios de inclusión:</i>	¡Error! Marcador no definido.
6.3.2 <i>Criterios de exclusión</i>	¡Error! Marcador no definido.
6.4 <i>Tamaño de muestra</i>	¡Error! Marcador no definido.
6.5 <i>Muestreo</i>	¡Error! Marcador no definido.
6.6 <i>Definición y operacionalización de variables</i>	¡Error! Marcador no definido.
6.6.1 <i>Definiciones:</i>	¡Error! Marcador no definido.
6.6.2 <i>Operacionalización de variables</i>	¡Error! Marcador no definido.
6.7 <i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i>	¡Error! Marcador no definido.
Marcador no definido.	
6.8 <i>Plan de procesamiento de muestras biológicas</i>	¡Error! Marcador no definido.
6.9 <i>Plan análisis de datos</i>	¡Error! Marcador no definido.
6.10 <i>Alcances y límites de la investigación</i>	¡Error! Marcador no definido.
7. Aspectos éticos	¡Error! Marcador no definido.
8. Administración del proyecto	¡Error! Marcador no definido.
8.1 <i>Presupuesto</i>	¡Error! Marcador no definido.
8.2 <i>Cronograma</i>	¡Error! Marcador no definido.
9. Referencias	¡Error! Marcador no definido.

10. Anexos.....;Error! Marcador no definido.
Anexo 1. Formato de recolección de datos.....;Error! Marcador no definido.
Anexo 2. Consentimiento informado.....;Error! Marcador no definido.

Resumen

Introducción: La preeclampsia (PE) es una enfermedad multisistémica de ocurrencia frecuente que afecta aproximadamente al 5% de los embarazos. Los pacientes con PE pueden desarrollar el síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas), una afección potencialmente mortal para la madre y el feto. La investigación sobre el origen genético de HELLP ha sido relativamente infructuosa, principalmente porque la función placentaria normal y la regulación de la presión arterial implican la regulación fina de cientos de genes.

Objetivo: Identificar nuevos genes y mutaciones que constituyan posibles biomarcadores del síndrome HELLP.

Diseño del estudio: El presente estudio de casos y controles involucró la secuenciación del exoma completo de 79 mujeres HELLP no emparentadas. Las variantes candidatas se seleccionaron en una población de control constituida por 176 individuos. Se utilizaron filtros bioinformáticos estrictos para seleccionar variantes de secuencia potencialmente etiológicas en un subconjunto de 487 genes. Utilizamos un modelo robusto de mutación in silico para predecir el efecto potencial sobre la estructura de la proteína.

Resultados: Identificamos numerosas variantes de secuencia en genes relacionados con angiogénesis / coagulación / regulación de la presión arterial, diferenciación / comunicación / adhesión celular, ciclo celular y regulación de genes transcripcionales, biología de la matriz extracelular, metabolismo de lípidos y respuesta inmunológica. Cinco variantes de secuencia generaron codones de parada prematuros en genes que desempeñan un papel esencial en la fisiología placentaria (STOX1, PDGFD, IGF2, MMP1 y DNAH11). Seis variantes (ERAP1-p.Ile915Thr, ERAP2-p.Leu837Ser, COMT-p.His192Gln, CSAD-p.Pro418Ser, CDH1-p.Ala298Thr y CCR2-p.Met249Lys) llevaron a la desestabilización de la estructura de las proteínas, ya que tenían una energía significativa y cambios relacionados con la interacción de residuos. Identificamos al menos dos mutaciones en el 57% de los pacientes, argumentando a favor de un origen poligénico para el síndrome HELLP.

Conclusión: Nuestros resultados proporcionan evidencia novedosa sobre el origen genético de PE / HELLP, lo que lleva a la propuesta de nuevos biomarcadores, con potencial utilidad clínica.

Abstract:

Background: Preeclampsia (PE) is a frequently occurring multisystemic disease affecting ~5% of pregnancies. PE patients may develop HELLP syndrome (haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet), a mother and foetus life-threatening condition. Research into HELLP's genetic origin has been relatively unsuccessful, mainly because normal placental function and blood pressure regulation involve the fine-regulation of hundreds of genes.

Objective: To identify new genes and mutations constituting potential biomarkers for HELLP syndrome.

Study design: The present case-control study involved whole-exome sequencing of 79 unrelated HELLP women. Candidate variants were screened in a control population constituted by 176 individuals. Stringent bioinformatics filters were used for selecting potentially etiological sequence variants in a subset of 487 genes. We used robust in silico mutation modelling for predicting the potential effect on protein structure.

Results: We identified numerous sequence variants in genes related to angiogenesis/coagulation/blood pressure regulation, cell differentiation/communication/adhesion, cell cycle and transcriptional gene regulation, extracellular matrix biology, lipid metabolism and immunological response. Five sequence variants generated premature stop codons in genes playing an essential role in placental physiology (STOX1, PDGFD, IGF2, MMP1 and DNAH11). Six variants (ERAP1-p.Ile915Thr, ERAP2-p.Leu837Ser, COMT-p.His192Gln, CSAD-p.Pro418Ser, CDH1-p.Ala298Thr and CCR2-p.Met249Lys) led to destabilisation of protein structure as they had significant energy and residue interaction-related changes. We identified at least two

mutations in 57% of patients, arguing in favour of a polygenic origin for the HELLP syndrome.

Conclusion: Our results provide novel evidence regarding PE/HELLP's genetic origin, leading to new biomarkers, having potential clinical usefulness, being proposed.

Artículo se puede consultar en:

Jiménez, K., Morel, A., Parada-Niño, L., Alejandra González-Rodríguez, M., Flórez, S., & Bolívar-Salazar, D. et al. (2020). Identifying new potential genetic biomarkers for HELLP syndrome using massive parallel sequencing. *Pregnancy Hypertension*, 22, 181-190. doi: 10.1016/j.preghy.2020.09.003