

COMUNICACIÓN BREVE

Análisis de isonimia en una muestra de padres de pacientes antioqueños con fibrosis quística

Astrid Rodríguez-Acevedo¹, Olga Morales², Harold Durango³, Nicolás Pineda-Trujillo¹

¹ Grupo Mapeo Genético, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Sección de Neumología infantil, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

³ Laboratorio de Investigación en Infectología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción. La fibrosis quística es una de las enfermedades autosómicas recesivas más comunes en personas de descendencia europea. La distribución geográfica de las mutaciones del gen *CFTR* varía a nivel mundial.

Objetivo. Determinar el grado de isonimia en una muestra de padres de pacientes con fibrosis quística.

Materiales y métodos. En los padres de niños con fibrosis quística, se calculó la isonimia esperada y observada, y los componentes de endogamia Fr, Fn y Ft, el valor α y el valor B. Tales datos se calcularon tanto para la población total de Antioquia, como para la subpoblación del oriente antioqueño.

Resultados. Se analizaron 35 parejas de padres de niños antioqueños con fibrosis quística. Los valores obtenidos de Fr, Fn, Ft, α y B fueron 0,01, 0,007, 0,019, 268 y 0,44, respectivamente, para la población total de padres antioqueños, y de 0,026, 0,0017, 0,027, 135 y 0,62, para la subpoblación del oriente. Los apellidos más frecuentes en la muestra total (n=70) fueron Gómez (6 %), Alzate (4 %) y González (3,7 %), mientras que para la subpoblación del oriente (n=32) fueron Gómez (8%) y Marín (6 %).

Conclusiones. Nuestros resultados sugieren un alto porcentaje de apellidos compartidos, lo cual se ve reflejado en los valores de isonimia. Similarmente, la presencia de un número reducido de apellidos en un porcentaje importante de la población se ve reflejado en los valores Fr obtenidos para ambos análisis, los cuales sugieren homogeneidad. Así, se espera un bajo número de mutaciones *CFTR* en los niños antioqueños con fibrosis quística.

Palabras clave: fibrosis quística, nombres, endogamia.

Isonimy analysis in a sample of parents of cystic fibrosis patients from Antioquia, Colombia

Introduction. Cystic fibrosis (CFTR) is one of the most common autosomal recessive disorders in European descendants. Geographic distribution of CFTR gene mutations vary worldwide.

Objective. The degree of isonimy was evaluated in a sample of parents with children affected by cystic fibrosis.

Materials and methods. Observed and expected isonimy as well as endogamy components (Fr, Fn, Ft, and the values α and B) were calculated for 35 parents of children diagnosed with cystic fibrosis. These parameters were calculated for both the total population of Antioquia Province and for an eastern subpopulation of Antioquia.

Results. The values obtained for Fr, Fn, Ft, α and B were 0.01, 0.007, 0.019, 268 and 0.44, respectively for the total population of Antioquia. For the eastern subpopulation, the values were 0.026, 0.0017, 0.027, 135 and 0.62. The most frequent last-names in the total sample (n=70) were Gómez (6%), Alzate (4%), and González (3.7 %), whilst for the eastern subpopulation (n=32) were Gómez (8%) and Marín (6%).

Conclusions. A high percentage of last-names was shared, as is reflected in the isonimy values. Similarly, the presence of a reduced number of last-names in an important percentage of the population is reflected in the Fr values obtained for both analyses, which suggest homogeneity. Thus, it is expected a low number of CFTR mutations in the children from Antioquia with cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, names, inbreeding

Contribución de los autores:

Astrid Rodríguez-Acevedo hizo los análisis de isonimia y también participó en la escritura del texto.

Harold Durango aplicó la encuesta de ancestro a los padres y también tomó muestras de sangre para el estudio que está en proceso.

Olga Morales hizo el diagnóstico de fibrosis quística en los niños de los padres involucrados en este estudio.

Nicolás Pineda-Trujillo contribuyó con la idea y participó en los análisis y en la escritura del texto.

La fibrosis quística es una de las enfermedades autosómicas recesivas más comunes en personas de descendencia europea y lleva a una reducción en el tiempo de vida. Aproximadamente, 1 de cada 25 personas con descendencia europea y 1 de cada 22 personas de descendencia judía es portadora de una mutación en el gen *CFTR* (1). En los Estados Unidos, aproximadamente, 30.000 personas sufren de esta enfermedad; la mayoría son diagnosticados a los seis meses de edad. En Canadá hay, aproximadamente, 3.400 individuos con dicho diagnóstico; en el Reino Unido se estiman 7.500 personas, en Australia, 2.500, y en Nueva Zelanda, 300 (2). La distribución geográfica de las mutaciones del gen *CFTR* también varía a nivel mundial (3). Por ejemplo, a lo largo de toda Europa hay un gradiente de norte a sur en la frecuencia de la mutación p.F508del, con la mayor frecuencia en Dinamarca (90%) y la menor frecuencia en Turquía (18,8 %) (4). Los judíos tienen una baja incidencia de p.F508del, pero tienen una frecuencia incrementada (60 %) de la mutación W1282X (1,5). Estas variaciones probablemente se deben a efectos fundadores, ya que estos grupos migraron y se establecieron en diferentes áreas.

Algo similar sucedió en Antioquia en donde, después del período de la Colonia, la región permaneció en relativo aislamiento genético, y así se considera actualmente, según múltiples estudios que lo confirman (6,7). De esta forma, se encuentra que la fibrosis quística no es una enfermedad rara en esta región, como se creía anteriormente (8,9), muy probablemente debido a que los eventos endogámicos han hecho que mutaciones con herencia europea se expresen en individuos que poseen dos copias de las mismas. Tales eventos endogámicos pueden ser medidos en una población y una de las estrategias utilizadas es mediante el método de la isonimia, el cual usa los apellidos de los individuos para estudios genéticos (10).

El uso de apellidos en estudios genéticos comenzó desde 1875 con George Darwin (11), quien usó esta metodología para estimar la frecuencia de los matrimonios entre primos. Este trabajo se ha extendido ahora al desarrollo de un método para

la estimación de coeficientes de endogamia, inicialmente descrito por Crow y Mange (10) y fue ajustado a la población iberoamericana por Pinto-Cisternas en 1985 (12,13). Este método ha llegado a ser muy popular y ampliamente usado por la facilidad y bajos costos que ofrece (14-16).

En este estudio se analiza una muestra de 35 matrimonios de padres con hijos quienes sufren de fibrosis quística y que poseen ancestro "paisa" autodocumentado, con el fin de predecir la variabilidad en el número esperado de mutaciones en el gen *CFTR* para la población de Antioquia.

Materiales y métodos

Se tomaron 35 tríos familiares completos de una base de datos de 63 pacientes con fibrosis quística, provenientes de la Fundación Mariana Pro-Fibrosis Quística de Medellín y de la Sección de Neumología Infantil del Hospital San Vicente de Paúl y de la Universidad de Antioquia.

De la base de datos se incluyeron a aquellos matrimonios que hubieran llenado la encuesta de ancestros y que hubieran reportado información del origen antioqueño de sus abuelos. La encuesta de ancestros se aplicó rutinariamente junto con el consentimiento informado al momento de tomar la muestra de sangre.

La encuesta de ancestros incluía los siguientes cuatro aspectos:

- 1) nombre, código, edad actual y de diagnóstico y origen (municipio, departamento);
- 2) los ancestros del niño hasta los bisabuelos; en esta sección se preguntó por los nombres y apellidos de los padres, abuelos y bisabuelos, así como por el origen de todos ellos (municipio, departamento);
- 3) en esta sección se preguntó por el número de hermanos y cuántos estaban afectados por la característica o condición que sufre el caso índice, y
- 4) otros familiares cercanos afectados.

Antioquia se subdivide políticamente en nueve subregiones.

En todas las parejas, la frecuencia de cada uno de los cuatro apellidos se obtuvo separadamente. Los apellidos se designaron según su posición como: 1-2 (apellidos del esposo) y 3-4 (apellidos de la esposa) (figura 1). Los coeficientes de endogamia observados (*observed isonimy*, OI) y esperados

Correspondencia:

Nicolás Pineda-Trujillo, Grupo Mapeo Genético, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Carrera 51D N° 62-29, Medellín, Colombia
Teléfono: (574) 2196014
nicolas.pineda@medicina.udea.edu.co

Recibido: 25/05/11; aceptado:13/11/11

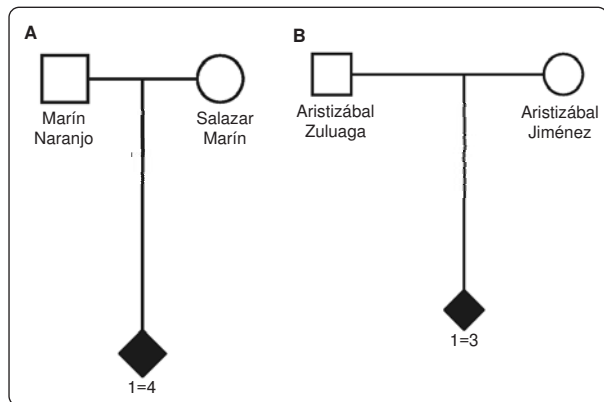


Figura 1. Ejemplo de isonimia en dos familias del presente estudio. En la figura A se muestra isonimia en los apellidos 1 y 4 de los padres. En la figura B se muestra isonimia en los apellidos 1 y 3.

(*expected isonymy*, EI) se calcularon usando todos los apellidos y siguiendo el método descrito por Pinto-Cisternas, *et al.* (13):

$$OI = \frac{\text{frecuencia } 1=3 + \text{frecuencia } 1=4 + \text{frecuencia } 2=3 + \text{frecuencia } 2=4}{\text{número total de matrimonios}}$$

$$EI = p_{i1}q_{i3} + p_{i1}q_{i4} + p_{i2}q_{i3} + p_{i2}q_{i4}$$

Donde p_{i1} es la frecuencia del apellido i entre los apellidos paternos del esposo; p_{i2} es la frecuencia del apellido i entre los apellidos maternos del esposo; q_{i3} es la frecuencia del apellido i entre los apellidos paternos de la esposa, y q_{i4} es la frecuencia del apellido i entre los apellidos maternos de la esposa.

Con base en estos valores, se calcularon los siguientes componentes de endogamia, según el método de Pinto-Cisternas, *et al.* (13), y siguiendo la nomenclatura dada por Allen en 1965 (17):

$$Fr = p_{iqi} / 16$$

$$Fn = (O - p_{iqi}) / 16(1 - p_{iqi})$$

$$Ft = Fr + Fn(1 - Fr)$$

Para analizar la diversidad de apellidos en la población, se utilizó el estimador α (18), el cual puede ser interpretado como el número efectivo de alelos en un conjunto (*pool*) genético.

Se utilizó la fórmula (19):

$$\alpha = 1 / \left[\sum (p_{ik})^2 - 1/N_i \right]$$

donde p_{ik} representa la frecuencia relativa del apellido k en la población i , y N_i es el tamaño de la muestra total de la población correspondiente.

Para la población analizada, también se calculó el estimador B (6), el cual representa el porcentaje de la población que comparte los siete apellidos más frecuentes, teniendo en cuenta que valores altos de B implican poblaciones homogéneas y aisladas. Los cálculos se hicieron utilizando el programa Excel, Office 2007®.

El Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia aprobó la realización de este estudio.

Resultados

Los matrimonios analizados provienen de siete de las nueve subregiones de Antioquia (figura 2). Entre éstas es sobresaliente el gran porcentaje de matrimonios procedentes del oriente antioqueño (46 %), una subregión de Antioquia que corresponde a uno de los núcleos fundadores (6).

Se analizaron 140 apellidos en total. Se encontraron 11 matrimonios con algún tipo de isonimia entre las 35 parejas estudiadas, arrojando un OI de 0,31, el cual es mayor que la isonimia esperada (EI=0,19). Este valor inferior puede deberse a la gran diversidad de apellidos encontrada y se discutirá más adelante.

Considerando que 46 % del total de matrimonios en la población bajo estudio procedía del oriente, se decidió analizar la población total de Antioquia y, posteriormente, la población representada por aquellos matrimonios procedentes exclusivamente de la región oriente de Antioquia. De esta manera, se encontraron siete matrimonios con isonimia en esta región, lo que representa 64 % de este tipo de matrimonios en la población total antioqueña. Para esta subpoblación se encontraron valores de OI y EI relativamente altos (1) y que no difieren demasiado entre sí.

Los coeficientes de endogamia fueron como sigue: para el dato estadístico F_n o FIS de Wright, los valores para ambas poblaciones fueron positivos

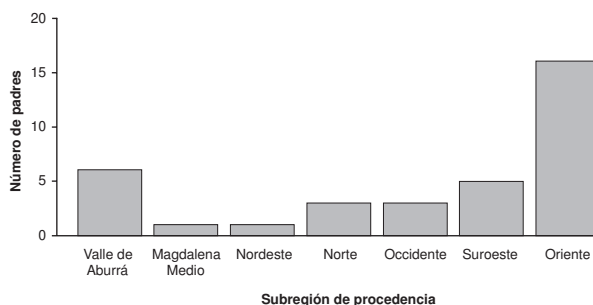


Figura 2. Distribución por subregión de procedencia de los padres

(0,0056 y 0,0021, respectivamente), lo cual indica la homogeneidad de cada uno de los individuos con respecto a su población total respectiva. Los valores de F_r equivalente al F_{st} en la nomenclatura de Wright (20), tienen valores de 0,012 y 0,026, los cuales sugieren ausencia de estructuración en ambas poblaciones. El valor F total presenta una magnitud baja que diferencia la población sumada al efecto de la endogamia no aleatoria que se puede dar dentro de la población (0,018 y 0,023). Los valores F_r y F_t para la subpoblación de oriente son ambos un poco mayores en magnitud que los encontrados para la población total de Antioquia.

De los 88 apellidos encontrados en la población de Antioquia, se tomaron aquellos siete más frecuentes para calcular el porcentaje de individuos dentro de la población total que los comparten (valor B). El mismo análisis se hizo para la subpoblación de oriente, con un total de 36 apellidos (cuadro 1). Los altos porcentajes del valor B indican una población aislada en la que unos pocos apellidos se repiten en un gran porcentaje de la población.

En el cuadro 1 puede apreciarse que el apellido más común en ambas poblaciones fue Gómez, que correspondió a 5,7% de la población antioqueña y a 7,8% de la subpoblación de oriente. Para las poblaciones los valores B son altos, lo que reafirma nuevamente la homogeneidad en la población, a pesar de que los valores α indican una amplia diversidad de apellidos en cada una de las poblaciones, mayor en la población total de Antioquia.

Discusión

En la región oriente de Antioquia, previamente se habían reportado valores del parentesco dentro de la población (F_t y F_r en nuestro estudio) que

oscilaban entre 0,003 y 0,01 (6). Al compararlos con los de este estudio, estos valores son muy similares a los obtenidos para la población total de Antioquia, aunque un poco inferiores a los obtenidos para la subpoblación del oriente antioqueño; sin embargo, ambos valores demuestran homogeneidad en las poblaciones con pocos indicios de estructuración (10,20).

Aunque la diversidad de apellidos fue muy alta en ambos análisis (268 población en Antioquia; 132 en la subpoblación de oriente), el valor B que nos habla del porcentaje de individuos dentro de cada uno de las poblaciones que comparten los siete apellidos con mayor frecuencia en la población, fue muy alto tanto cuando se tomó la población total (0,44) como cuando se analizó la subpoblación del oriente antioqueño (0,62). Estos valores sugieren que aún hay un alto porcentaje de la población que comparte los mismos apellidos en ambas poblaciones y esto se ve reflejado en los altos valores observados y esperados de isonimia para ambas poblaciones. Entonces, la presencia de una gran diversidad en los apellidos y el reducido número de apellidos compartidos (definido en 7, cuadro 1) por aproximadamente la mitad de los individuos en ambas poblaciones analizadas, podrían ser un indicio de que están comenzando a ser introducidos nuevos apellidos en las poblaciones estudiadas; no obstante, aún se mantienen aquellos apellidos considerados como característicos de la región por ser los más comunes. Este es el caso de Gómez, Marín, Aristizábal, Alzate, Zuluaga, Castaño y Cardona, los cuales también presentaron las más altas frecuencias en nuestra población.

Esta también podría ser una explicación al leve aumento observado en el valor del coeficiente

Cuadro 1. Apellidos más comunes en la población de Antioquia y la subpoblación de oriente

Población	Apellido	Frecuencia	Proporción	B	α
Antioquia	Gómez	8	57	0,44	268,53
	Alzate	6	43		
	González	5	36		
	Giraldo	4	28		
	Marín	4	28		
	Aristizábal	3	21		
	Cardona	3	21		
Oriente	Gómez	5	78	0,62	132,45
	Marín	4	62		
	Aristizábal	3	47		
	Alzate	3	47		
	Cardona	3	47		
	Zuluaga	3	47		
	Castaño	3	47		

Ft de la subpoblación de oriente con respecto a la población de Antioquia, el cual puede estar indicando un aumento gradual en la estructura. Podría ser que la población del oriente antioqueño comienza, en las nuevas generaciones, a comportarse ya no como un aislado genético. Sin embargo, serían necesarios estudios de la evolución en los valores Fst en diferentes épocas de la población de oriente para confirmar esta hipótesis. También, es posible que dicho aumento se deba al reducido tamaño muestral con el que se trabajó en el presente estudio. Cuando se tienen pequeños tamaños de poblaciones, el análisis de isonimia debe ir acompañado del análisis de datos genéticos que soporten con mayor fuerza los resultados obtenidos.

De acuerdo con los resultados aquí presentados, se podría esperar un número bajo de mutaciones en el gen *CFTR* para los pacientes con fibrosis quística cuyos padres fueron analizados en este estudio. Asimismo, podría ser posible detectar un efecto fundador con los estudios genéticos sobre el gen *CFTR*, los cuales están en marcha. El hecho de encontrar un número reducido de mutaciones en los pacientes antioqueños implicaría el desarrollo de un panel para detectar mutaciones en este gen, exclusivo para esta población, lo que facilitaría el diagnóstico de los pacientes dudosos. El estudio también abre puertas al análisis de genes modificadores de la fibrosis quística en nuestra población, de manera que teniendo mutaciones comunes en el gen *CFTR*, se esperaría que las variaciones en el fenotipo se deban a mutaciones en otros genes que también participan en el desarrollo de la enfermedad (21).

Agradecimientos

Agradecemos la vinculación activa de los pacientes y sus padres en nuestra investigación. Del mismo modo, agradecemos la disponibilidad incondicional para este estudio de la Fundación Mariana Pro-Fibrosis Quística de Medellín.

Conflicto de intereses

Ninguno de los investigadores ha recibido salario con dineros de Tecnofarma, S.A.; por tanto, no tenemos ningún conflicto de intereses en este estudio.

Financiación

Esta investigación ha sido financiada por Tecnofarma, S. A., y la Universidad de Antioquia, proyecto código 2537.

Referencias

1. **Kerem B, Chiba-Falek O, Kerem E.** Cystic fibrosis in Jews: Frequency and mutation distribution. *Genet Test.* 1997;1:35-9.
2. **MacDonald KD, McKenzie KR, Zeitlin PL.** Cystic fibrosis transmembrane regulator protein mutations: "Class" opportunity for novel drug innovation. *Paediatr Drugs.* 2007;9:1-10.
3. **Tsui LC.** The spectrum of cystic fibrosis mutations. *Trends Genet.* 1992;8:392-8.
4. **Onay T, Topaloglu O, Zielenski J, Gokgoz N, Kayserili H, Camcioglu Y, et al.** Analysis of the CFTR gene in Turkish cystic fibrosis patients: Identification of three novel mutations (3172delAC, P1013L and M1028I). *Hum Genet.* 1998;102:224-30.
5. **Shoshani T, Augarten A, Gazit E, Bashan N, Yahav Y, Rivlin Y, et al.** Association of a nonsense mutation (W1282X), the most common mutation in the Ashkenazi Jewish cystic fibrosis patients in Israel, with presentation of severe disease. *Am J Hum Genet.* 1992;50:222-8.
6. **Bedoya G, García J, Montoya P, Rojas W, Amézquita ME, Soto I, et al.** Análisis de isonimia entre poblaciones del noroeste de Colombia. *Biomédica.* 2006;26:538-45.
7. **Carvajal-Carmona LG, Ophoff R, Service S, Hartiala J, Molina J, Leon P, et al.** Genetic demography of Antioquia (Colombia) and the Central Valley of Costa Rica. *Hum Genet.* 2003;112:534-41.
8. **Keyeux G, Rodas C, Bienvenu T, Garavito P, Vidaud D, Sanchez D, et al.** CFTR mutations in patients from Colombia: Implications for local and regional molecular diagnosis programs. *Hum Mutat.* 2003;22:259.
9. **Restrepo CM, Pineda L, Rojas-Martínez A, Gutiérrez CA, Morales A, Gómez Y, et al.** CFTR mutations in three Latin American countries. *Am J Med Genet.* 2000;91:277-9.
10. **Crow JF, Mange AP.** Measurement of inbreeding from the frequency of marriages between persons of the same surname. *Eugen Quart.* 1965;12:199-203.
11. **Darwin G.** Marriages between first cousins in England and their effects. *J Stat Soc.* 1875;38:153-84.
12. **Pinto-Cisternas J, Castelli MC, Pineda L.** Use of surnames in the study of population structure. *Hum Biol.* 1985;57:353-63.
13. **Pinto-Cisternas J, Pineda L, Barraí I.** Estimation of inbreeding by isonymy in Iberoamerican populations: An extension of the method of Crow and Mange. *Am J Hum Genet.* 1985;37:373-85.
14. **Rodríguez-Laralde A, Scapoli C, Mamolini E, Barraí I.** Surnames in Texas: A population study through isonymy. *Hum Biol.* 2007;79:215-39.
15. **Colantonio SE, Fuster V, Sanz A, Reher DS.** Factors related to inbreeding components from isonymy in an urban population: Aranjuez (Spain). *J Biosoc Sci.* 2008;40:239-46.
16. **Bronberg RA, Dipierri JE, Alfaro EL, Barraí I, Rodríguez-Laralde A, Castilla EE, et al.** Isonymy structure of Buenos Aires city. *Hum Biol.* 2009;81:447-61.
17. **Allen G.** Random and nonrandom inbreeding. *Eugen Quart.* 1965;12:181-98.

18. **Fisher RA.** The relation between the number of species and the number of individuals in a random sample of animal population. *Journal of Animal Ecology.* 1943;12:42-58.
19. **Barrai I, Formica G, Scapoli C, Beretta M, Mamolini E, Volinia S, et al.** Microevolution in Ferrara: Isonymy 1890-1990. *Ann Hum Biol.* 1992;19:371-85.
20. **Wright S.** The genetical structure of populations. *Ann Eugen.* 1951;15:323-54.
21. **Goetzinger KR, Cahill AG.** An update on cystic fibrosis screening. *Clin Lab Med.* 2010;30:533-43.