

Análisis del polimorfismo *BsmI* del gen del receptor de vitamina D en población zuliana, Venezuela

Jenny Zambrano¹ , Tatiana Pardo² .

¹Profesor Asistente, Cátedra de Genética, Instituto de Investigaciones Genéticas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. ²Profesor Titular, Cátedra de Genética, Instituto de Investigaciones Genéticas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Recibido para publicación 1 junio 2025. Aceptado: 20 junio 2025

RESUMEN:

El gen del receptor de la vitamina D o (VDR) está localizado en el cromosoma 12. En él se han descrito alrededor de 200 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP); dentro de los polimorfismos más estudiados se encuentra el *BsmI* o rs1544410. En Venezuela la información sobre el tema es limitada y los resultados han sido variables en diferentes grupos poblacionales del mundo. El objetivo de esta investigación fue describir las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo *BsmI* del gen VDR en una población zuliana con diagnóstico de cáncer de próstata (CaP) y un grupo control sin CaP. Se recogió muestras de sangre periférica de los 206 sujetos elegidos para la extracción de ADN. Se realizó la técnica de PCR-RFLP (Reacción en Cadena de la Polimerasa de los Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción) para la determinación del polimorfismo *BsmI* del gen VDR. Se encontró en los 206 pacientes estudiados que el alelo b fue el más frecuente en el grupo CaP y el B en controles. La población se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg para el polimorfismo estudiado, el genotipo con mayor presencia fue el Bb con un 48,6 % en los controles y un 56,8 % en grupo CaP. El conocimiento del acervo genético es de suma importancia en las poblaciones, pues permite identificar los genes y alelos presentes, además de poder realizar posteriormente asociaciones que involucren esta información.

Palabras clave: Polimorfismo, *BsmI*, VDR, CaP.

Analysis of the *BsmI* polymorphism of the vitamin D receptor gene in the zulian population, Venezuela

ABSTRACT

The vitamin D receptor gene (VDR) is located on chromosome 12. Around 200 single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been described within it; among the most studied polymorphisms is *BsmI* or rs1544410. Information on this topic is limited in Venezuela, and results have been variable across different population groups worldwide. The objective of this research is to describe the allelic and genotypic frequencies of the *BsmI* polymorphism of the VDR gene in a Zulian population diagnosed with prostate cancer (PCa) and a control group without PCa. Peripheral blood samples were collected from the 206 subjects selected for DNA extraction. The PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) technique was performed to determine the *BsmI* polymorphism of the VDR gene. In the 206 patients studied, the b allele was the most frequent in the PCa group and the B allele in the controls. The population was in Hardy-Weinberg equilibrium for the polymorphism studied; the most prevalent genotype was Bb, with 48.6% in the controls and 56.8% in the PCa group. Knowledge of the genetic pool is of utmost importance in populations; it allows for the identification of the genes and alleles present, and allows for subsequent associations involving this information.

Keywords: Polymorphism. *BsmI*, VDR, CaP.

Introducción

El gen del receptor de la vitamina D (por sus siglas en inglés VDR) está localizado en el cromosoma 12, específicamente en el locus 12q12-q14; tiene una longitud de 75 Kb distribuidos en 11 exones y 10 intrones. En este gen se han descrito alrededor de 200 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP); estos polimorfismos,

en sus variaciones, se vinculan con intervención en múltiples procesos en órganos o sistemas en los cuales interviene la vitamina D. Dentro de los polimorfismos estudiados con mayor frecuencia se encuentra el *BsmI* o rs1544410, que es un polimorfismo intrónico; ubicado en el extremo 3' UTR del gen que presenta un cambio de A > G (también llamado B > b). Este no altera la cantidad ni la estructura de la proteína

Correos de contacto: Jenny Zambrano, (jennyczm@gmail.com)

VDR final producida; pero está fuertemente asociado con una modificación en su funcionalidad dada a una repetición poli (A) que puede afectar la estabilidad del ARN mensajero de VDR (1-3). Diversas investigaciones han intentado establecer la relación entre el riesgo, y/o protección de ciertas enfermedades como es el caso del cáncer, la osteoporosis, entre otras, con variaciones polimórficas del VDR; dichas enfermedades involucran precisamente órganos en los que interviene la vitamina D y, por consiguiente, tienen la presencia de determinado genotipo como el del polimorfismo *BsmI*. Sin embargo, los resultados han sido variables en diferentes grupos poblacionales del mundo (3,4). Al ser limitados los informes genéticos poblacionales de esta variante en Venezuela, se plantea como objetivo describir las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo *BsmI* del gen VDR en población de Maracaibo, estado Zulia, Venezuela.

Pacientes y métodos

Se estableció la participación voluntaria respetando los principios éticos, previo a la firma de un consentimiento informado; proceso sometido y aprobado por el comité de ética del Instituto de Investigaciones Genéticas de la Universidad del Zulia (IIG-LUZ). Para los criterios de inclusión se tomaron en cuenta dos grupos sobre la base de las necesidades de un estudio de asociación posterior; el primero conformado por 111 sujetos masculinos, nacidos en Maracaibo, con edad mayor a 35 años, buen estado de salud, que no estaban emparentados entre sí y manifestaban sus deseos de participar en el estudio; dichos sujetos fueron denominados como grupo control. El segundo conformado por 95 sujetos masculinos, genéticamente no relacionados, nacidos

en Maracaibo, Venezuela, que acudieron al Servicio de Urología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario de Maracaibo y del Hospital General del Sur “Dr. Pedro Iturbe”, con diagnóstico de cáncer de próstata (CaP) por biopsia y análisis de antígeno prostático mayor a 4ng/ml, denominados grupo CaP. Los criterios de exclusión fueron no haber nacido en Maracaibo, no cumplir con la evaluación que permita su clasificación, poseer alguna discapacidad cognitiva que impida la comprensión de su participación en el estudio, o no dar su autorización. Se recogió 5ml de sangre periférica de los 206 sujetos elegidos para la extracción de ADN, por el método combinado de dos técnicas (Fenol/Sevag y *Salting-Out*) estandarizado IIG-LUZ. Se realizó la técnica de PCR-RFLP (Reacción en Cadena de la Polimerasa de los Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción) para la determinación del polimorfismo. Con las siguientes características de los iniciadores; Secuencia (5'-3') sentido CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA; antisentido AACCAGCGGGAAGAGGTCAAGGG; con las condiciones descritas por Borjas *et al.* (5). Los productos de 825 pb de la PCR fueron sometidos a reacción de digestión, con la enzima de restricción *BsmI*. Los productos digeridos se separaron por electroforesis en gel de agarosa al 2% en buffer Tris-EDTA-Borato 1x. Se utilizó como marcador de peso molecular Phix 174 cortado con enzima Hae III. El gel se coloreó con una solución de 5mg/mL de bromuro de etidio y se visualizó en un transiluminador de luz ultravioleta, obteniéndose 3 posibles genotipos BB (1 banda de 825pb), Bb (3 bandas de 825pb, 650pb y 175pb) y bb (2 bandas de 650pb y 175pb) (Figura 1). La estimación de las frecuencias alélicas y genotípicas se realizó por conteo directo. Se estimó si la población estudiada se encontraba en equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W) utilizando el programa estadístico IBM SPSS Statistics.

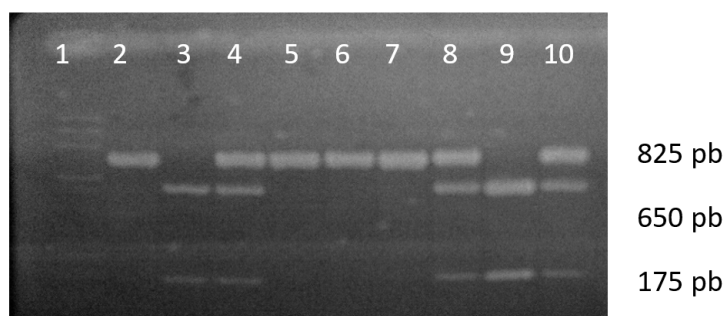


Figura 1. Gel de agarosa al 2 % corrido en electroforesis, mostrando el polimorfismo *BsmI* del gen VDR. Línea 1 Marcador de peso molecular Phix 174 cortado con enzima Hae III. Líneas 2,5-7 Individuos homocigotos B/B. Líneas 3,9 Individuos homocigotos b/b. Líneas 4,8,10 Individuos heterocigotos B/b.

Resultados

Para el polimorfismo BsmI del gen VDR se encontró que el alelo B fue el más frecuente en el grupo control y el B el más frecuente en el grupo de CaP (Tabla 1). El genotipo con mayor presencia fue el Bb en la población estudiada (Tabla 2). La población se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg para el polimorfismo estudiado ($X^2 = 2,0054$ $p= 0,1567$).

Tabla 1. Frecuencias alélicas para el polimorfismo BsmI del gen VDR

Alelos	CaP	Controles	
	Frecuencias	# Alelos	Frecuencias
B	0,48	92	0,72
b	0,52	98	0,28

Tabla 2. Frecuencias Genotípicas para el polimorfismo BsmI del gen VDR

Genotipo	Controles		Ca de Próstata	
	n	%	n	%
BB	52	46,8	19	20,0
Bb	54	48,6	54	56,8
bb	5	4,5	22	23,2

Discusión

El conocimiento del acervo genético es de suma importancia en las poblaciones, debido a que hace posible la identificación de alelos y genotipos presentes en algunos genes de interés, hecho que permitiera realizar asociaciones de estos genes y sus polimorfismos con distintas enfermedades. Dentro de la población venezolana son escasas las referencias respecto al gen VDR y sus polimorfismos lo que manifiesta la necesidad de obtener datos de referencias de estos. El genotipo más frecuente encontrado en este estudio concuerda con lo reportado por Borjas *et al.* (5), publicación que incluyó 139 casos y 79 controles a los cuales se les determinó el polimorfismo BsmI del gen VDR para su posterior relación con la osteoporosis, reportando el genotipo heterocigoto Bb como el más frecuente en

toda la población estudiada, pero difiere en el genotipo homocigoto recesivo bb como el menos frecuente que fue reportado igual en casos y controles y que en este estudio solo se encontró como el menos frecuente en el grupo de los controles (5). En publicación reportada en población turca en la cual se estudió 267 casos y 207 controles para su posterior relación con el riesgo para esclerosis múltiple, obtuvieron como resultado el genotipo heterocigoto Bb como el mayormente encontrado con 45,1 % de frecuencia en la población total estudiada, lo que se corresponde a los hallazgos de este estudio; sin embargo, difiere en cuanto al genotipo menos frecuente, que en esta población antes mencionada fue el homocigoto dominante BB con un 18,1 % de frecuencia, sin encontrar diferencias significativas entre pacientes y controles (6). En cuanto a lo reportado en la literatura en publicación de población iraní, en estudio conformado por 160 casos y 151 controles; en el cual el polimorfismo BsmI se determinó para su asociación con el cáncer de mama, se reportó el genotipo heterocigoto como el de mayor prevalencia con 44 % tanto en casos como en controles, descripción que concuerda con lo encontrado en este estudio y lo reportado para la población venezolana y turca; sin embargo, para la población iraní fue el genotipo homocigoto recesivo bb el menos prevalente en el total de la población estudiada, coincidiendo con nuestros hallazgos solo para el grupo CaP. (7). Estos resultados difieren con lo reportado en una población mexicana en donde se analizó el polimorfismo BsmI del gen VDR para su posterior asociación con susceptibilidad a infecciones urinarias en una población de 119 casos y 206 controles en el cual el genotipo homocigoto recesivo bb fue el reportado como el más frecuente siendo el 66% del total de la población analizada (8).

Conclusión

La caracterización del polimorfismo BsmI del gen VDR a nivel molecular en la población zuliana, permitió conocer diferencias en la prevalencia de alelos y genotipos entre los grupos estudiados, las diferencias y semejanzas en las distintas poblaciones validan la necesidad de estudios genéticos de polimorfismos para éste u otros genes en cada una de ellas. Esta investigación proporciona información genética, que en un futuro será relacionada como posible marcador de riesgo en pacientes con CaP, asociación que se ha establecido en este polimorfismo en otras poblaciones.

Contribuciones de autores

Jenny Zambrano realizó la conceptualización del estudio, el diseño metodológico y la redacción del manuscrito. Tatiana Pardo revisó y supervisó el desarrollo general de la investigación, brindó asesoramiento durante la redacción y aprobó la versión final. Ambas participaron en la recolección y análisis de la muestra, así como la interpretación y manejo de los datos. Todos los autores han leído y aprobado la versión final del manuscrito y han aceptado ser responsables de todos los aspectos del trabajo, garantizando su precisión e integridad.

Declaración financiamiento y conflictos de interés

Este trabajo fue parcialmente apoyado por la subvención 0444-10 de CONDES-LUZ. Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses que pueda influir en la honestidad o integridad de la publicación.

Referencias

1. *601769 - VITAMIN D RECEPTOR; VDR - OMIM [Internet]. Omim.org. [cited 3 Jun 2025]. Disponible en: <https://omim.org/entry/601769?search=%22VDR%20allelic%20variants%22&highlight=%22VDR%20allelic%20variant%22>
2. Rs1544410 - SNP - NCBI [Internet]. Nih.gov. [cited 3 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs1544410&cmd=DetailsSearch>
3. Nunes SBR, de Matos Oliveira F, Neves AF, Araujo GR, Marangoni K, Goulart LR, *et al.* Association of vitamin D receptor variants with clinical parameters in prostate cancer. Springerplus [Internet]. 2016;5(1):364. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s40064-016-2009-8>
4. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and cancer. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2012;3:58. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fendo.2012.00058>
5. Borjas-Fajardo L, Zambrano M, Fernández E, Pineda L, de Machín AM, Romero P, *et al.* Análisis del polimorfismo BsmI del gen receptor de la vitamina D (VDR) en pacientes venezolanas residentes del estado Zulia con osteoporosis. Investigacion Clinica [Internet]. 2003 [cited 3 Jun 2025];44(4):275-282. Disponible en: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/investigacion/article/view/28522>
6. Bulan B, Hoscan AY, Keskin SN, Cavus A, Culcu EA, Isik N, *et al.* Vitamin D receptor polymorphisms among the Turkish population are associated with multiple sclerosis. Balkan J Med Genet [Internet]. 2022;25(1):41-50. Disponible en: <http://doi.org/10.2478/bjmg-2022-0003>
7. Kazemi SM, Esmaili-Bandboni A, Veisi Malekshahi Z, Shahbaz Sardood M, Hashemi M, Majidzadeh K, *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of breast cancer in Iranian women. Ann Med Surg (Lond) [Internet]. 2022;73(103150):103150. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103150>
8. Becerra-Loaiza D, Sánchez-Zazueta J, Ochoa-Ramírez L, Velarde-Rodríguez I, Rodríguez-Millán J, Velarde-Félix J. Study on vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with urinary tract infections conducted in Northwestern Mexico. Rev Mex Urol [Internet]. [citado 4 Jun 2025]; 78(6):419-424. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/revmexurol.v78i6.2419>