

INVESTIGACIÓN VARIOS ESTUDIOS EN 'NATURE GENETICS' CONFIRMAN SEIS GENES MÁS DE SUSCEPTIBILIDAD

Identificados tres nuevos marcadores genéticos que elevan el riesgo de IAM

La identificación de tres nuevos polimorfismos genéticos involucrados en el riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio y la confirmación de otros seis factores genéticos lo-

calizados en otros estudios previos aportan nuevas pistas sobre el padecimiento de estos episodios. *Nature Genetics* publica hoy estos hallazgos de un consorcio internacional.

Patricia Morén Barcelona
Tres nuevos marcadores genéticos identificados por un consorcio internacional en el que han participado investigadores catalanes y otros seis marcadores confirmados por este grupo explicarían entre el 10 por ciento y el 15 por ciento de susceptibilidad al infarto agudo de miocardio (IAM). Así lo ha explicado Roberto Elosúa, coordinador del grupo de investigación en Epidemiología y Genética Cardiovascular del IMIM-Hospital del Mar, de Barcelona.

Elosúa y Jaume Marrugat, ambos del Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM), forman parte, junto a investigadores del Hospital Josep Trueta, de Gerona, de un consorcio internacional integrado por investigadores norteamericanos y europeos y dirigido por el Instituto Broad, de Cambridge, en Boston (Massachusetts), cuyo trabajo ha permitido identificar esas características genéticas asociadas al riesgo de IAM.

La investigación, que se publica hoy en la edición electrónica de *Nature Genetics*, se ha elaborado a partir del Registro Gerundense del Corazón, conocido como *Regicor*.

Según ha explicado Elosúa, hace unos tres años se habían realizado muchos estudios de asociación sobre cómo algunos genes concretos influyen en el riesgo de IAM, aunque no habían aportado marcadores genéticos concluyentes y los resultados obtenidos no se habían podido replicar.

Se había visto también que no es preciso genotipar los diez millones de polimorfismos que existen en el genoma, sino que basta con entre medio millón y un millón y medio de los cambios en la secuencia de ADN de una base. Con ello, ya se puede capturar una gran parte de la variabilidad genética que existe en el genoma, ha informado Elosúa.

En este contexto, los investigadores decidieron impulsar un estudio de asociación global del genoma (*Genome wide association*) y estudiar bien los factores.

La hipótesis era que exis-

La suma de todos estos marcadores genéticos sólo explica entre el 10 y el 15 por ciento del riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio

ten variantes genéticas que modulan el riesgo de las personas de sufrir un IAM, aunque *a priori* no se fue a buscar ninguna variante genética. En concreto, es decir, los científicos exploraron todo el genoma "casi a ciegas", ha dicho Elosúa.

El estudio inicial consistió en el genotipado de un millón de marcadores genéticos de 3.000 personas que habían padecido un IAM a edades tempranas y de otras 3.000 que no tenían la enfermedad. La idea de estudiar a personas de edades no muy avanzadas respondió a que en un principio se pensó que en el desencadenamiento del IAM la impronta genética iba a ser más importante que el factor ambiental. Esta condición debería haber ayudado a identificar más fácilmente los marcadores genéticos que intervienen en la aparición de esos episodios.

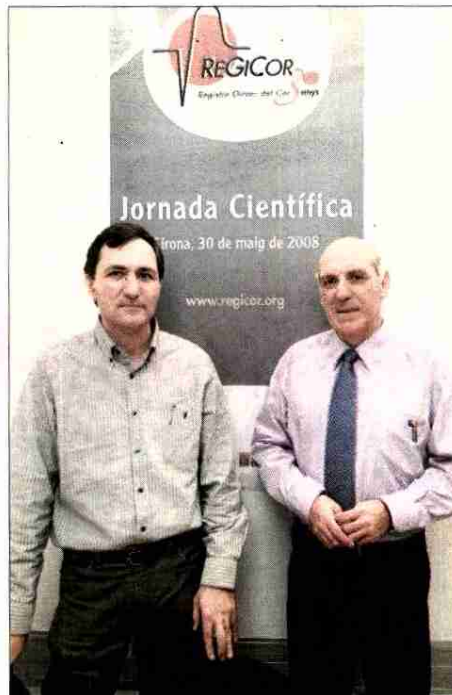
Igual aproximación

Mientras se estaba realizando el estudio, en 2007 se publicaron tres trabajos que utilizaron la misma aproximación de genotipado global del genoma y que identificaron un marcador, el CDKN2A-2B, que se asocia de forma consistente con el riesgo de IAM.

MARCADOR DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN MRAS

En el mismo número de *Nature Genetics*, se han publicado cuatro artículos del mismo ámbito. Junto a su participación en el trabajo relativo a la identificación de factores genéticos de riesgo en el infarto, el grupo de Roberto Elosúa también ha intervenido en otro estudio que ha permitido identificar un nuevo locus de susceptibilidad a la cardiopatía isquémica en el gen MRAS. Ésta es la principal conclusión del trabajo, que ha coordinado un grupo europeo formado fundamentalmente por investigadores alemanes y británicos del Wellcome Trust de Londres. En este otro trabajo

también se han seleccionado, mediante estudios de todo el genoma, las variantes genéticas de interés. La contribución del grupo de Elosúa ha consistido básicamente en permitir que los investigadores confirmen sus hallazgos y la identificación de su locus, en los resultados del estudio *Migen*, sobre IAM, que también se publica en *Nature Genetics*. En el caso del estudio del Wellcome Trust, el objetivo ha sido validar el descubrimiento de ciertos marcadores genéticos, aunque finalmente ha permitido identificar otro más en el gen MRAS.



Roberto Elosúa y Jaume Marrugat, del IMIM-Hospital del Mar.

El estudio que recoge ahora *Nature Genetics*, llamado *Migen* (acrónimo de *Myocardial Infarction Genetic Consortium*), ha sido impulsado por un consorcio internacional. Entre todos sus integrantes han reclutado a un total de más de 12.000 pacientes con IAM y otros 12.000 controles sanos. Estos pacientes provienen de Estados Unidos, Suecia, Finlandia, Italia y España y todos ellos eran diferentes a las primeras 6.000 personas que habían formado la muestra en la primera fase del proyecto.

Tras comparar el ADN de

ambos grupos y analizar un total de un millón de variantes genéticas, se seleccionaron los 1.400 polimorfismos más significativos en estos sujetos.

Tras esta primera selección, se preseleccionaron 25 marcadores genéticos importantes y, después de todo el proceso, se pudo confirmar la presencia de un grupo de polimorfismos localizados en nueve genes: seis de los polimorfismos asociados al riesgo de infarto se confirmaron y otros tres se identificaron por primera vez. Los tres nuevos son PHACTR1, KNE2 y WDR12

Se han analizado variantes del número de copias; por ahora ninguna se ha asociado al riesgo de infarto, aunque esto no significa que no lo estén

y los seis confirmados LDLR y PCSK9, que intervienen en el control de los niveles de colesterol en sangre; CXCL12, que participa en mecanismos de inflamación, y otros como CDKN2A-2B, SORT1 y MIA3, cuyo mecanismo que explica su relación con el IAM es desconocida.

"Todos estos marcadores explican menos del 10 por ciento de los factores genéticos del infarto agudo de miocardio y, aunque la genética es importante en el riesgo de experimentar un IAM, conocemos una parte de la historia y aún nos queda mucho por descubrir", ha valorado Elosúa.

Muestras mayores

De ahora en adelante será necesario impulsar investigaciones con tamaños muestrales aún mayores, de 25.000 ó 30.000 pacientes, y estudiar tanto la interacción entre genes como la interacción entre genes y ambiente. Parece plausible que esta última sea más importante que la primera, aunque debe investigarse más en profundidad.

Junto a los polimorfismos genéticos (cambios en la secuencia de ADN de una base), también se han estudiado las variantes del número de copias (*CNV* o *copy number variants*). Estas variantes genéticas consisten en que una persona puede tener distinto número de copias del mismo fragmento de ADN (en lugar de que se produzca el cambio de una base en la secuencia de ADN). En total, se han analizado 1.500 CNV y los resultados han sido negativos. Pero esto no significa que no pueda haber ninguna CNV relacionada con estos episodios cardiacos.

■ (*Nature Genetics*. DOI: 10.1038/ng.307/ng.314/ng.323/ng.326/ng.327).