

INVESTIGACIÓN ESTAS VARIANTES GENÉTICAS TIENEN UN EFECTO PEQUEÑO POR SÍ SOLAS, PERO ALTO SI SE ACUMULAN

Hallan ocho nuevos 'locus' asociados a la presión arterial y la hipertensión

Una amplia investigación internacional, llevada a cabo por un consorcio y que ha implicado a 93 centros, ha identificado ocho nuevas regiones genéticas o *locus* asociadas a la pre-

sión arterial y la hipertensión, según publica hoy *Nature Genetics*. La intención es que estos hallazgos sirvan como dianas terapéuticas, pero su aplicación clínica aún está lejos.

z Patricia Morén Barcelona
El estudio colaborativo del Consorcio Internacional Global BPgen ha identificado la existencia de ocho nuevos *locus* que se asocian a la presión arterial y la hipertensión (HTA). Este ingente trabajo, que se publica hoy en *Nature Genetics*, ha implicado a 164 investigadores de 93 centros de Estados Unidos y de Europa. Los investigadores principales del estudio son Christopher Newton-Cheh, del Massachusetts General Hospital; Patricia Munroe y Mark Caulfield, de la Barts and the London School of Medicine and Dentistry, y Goncalo Abecasis, de la Universidad de Michigan.

Por parte española han participado Gavin Lucas, del Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM), e Isaac Subirana, Roberto Elosúa y Jaume Marrugat, del IMIM y del Ciber de Epidemiología y Salud Pública (IMIM-Ciberesp). El trabajo de investigación ha sido posible con financiación de la red Heracles, del Instituto de Salud Carlos III,



Jaume Marrugat y Roberto Elosúa, en el Instituto Municipal de Investigación Médica.

del Ministerio de Ciencia e Innovación y de la Fundación Maratón de TV3.

Según Elosúa, "hasta ahora los intentos individuales para estudiar la HTA han resultado baldíos". La investigación de las bases genéticas de este fenotipo es difícil, al

ser "muy variable". La HTA cambia notablemente a lo largo del día, de un día para otro y de un observador a otro, ha recordado Elosúa. Por ello, "la única forma de descubrir, de forma sólida y fiable, los genes asociados a esta patología es con una co-

laboración entre distintos investigadores y grupos que lleven a cabo estudios con una muestra de gran tamaño", ha dicho.

En este caso, la investigación ha sido posible gracias a la suma de 30 estudios en los que los investigadores se han puesto de acuerdo para descubrir las bases genéticas de la HTA, a través del análisis de los datos de más de 130.000 personas de todo el mundo.

En total han analizado 2.500.000 características genéticas de 34.433 personas a las que también se les ha medido la presión arterial (PA) y se han confirmado los hallazgos más importantes en 99.000 individuos de origen europeo y en 13.000 de origen asiático.

Gracias a la tecnología utilizada, de genotipado masivo o global del genoma (*genome-wide association*), se han identificado ocho *locus* asociados a la PA y la HTA. Esta metodología ya se empleó recientemente en otro estudio internacional en el que también participaron los investigadores del IMIM y con el que se identificaron tres marcadores genéticos que elevan el riesgo de infarto agudo de miocardio (ver DM del 22-II-2009).

Los ocho *locus* asociados a la presión arterial y la HTA están situados en las regiones 15q24, 12q24, 10q21,

Descubrir las bases genéticas de la HTA es muy difícil por la gran variabilidad de este fenotipo, que varía en un día, de un día a otro y según el observador

Dentro de cada uno de los ocho *locus* hallados puede haber un gen o varios -hasta cinco- relacionados con la presión arterial y la hipertensión

10q24, 4q21, 1p36 y dos en la 17q21. Dentro de cada uno de ellos no sólo puede haber un gen, sino hasta cinco que se apuntan como candidatos. Cada una de estas variantes genéticas tiene un pequeño efecto sobre la PA, aunque la combinación de todas podría dar lugar a un efecto acumulativo.

Absorción del sodio

El *locus* que más se asocia de todos es el primero, el 10q24, donde hay un gen, el CYP17A1, que codifica proteínas del citocromo p450 y que interviene en la síntesis de mineralocorticoides que regulan la absorción renal del sodio, cuyos niveles son muy importantes para el control de la PA.

Asimismo, se han visto mecanismos de otros genes en el *locus* 1p36, como son el NPPA y el AGTRAP. De ambos, el primero codifica la síntesis de péptidos natriuréticos, que desempeñan funciones en el control de la vasodilatación arterial; y el segundo codifica un receptor de la angiotensina, que interviene en el sistema de renina angiotensina aldosterona, con gran importancia en la HTA, ha puesto como ejemplos Elosúa.

"Vamos poniendo piezas a este complejo puzzle que es la HTA", aunque todavía pasarán años hasta que los hallazgos tengan aplicación clínica. La intención, con el tiempo, es que sirvan como dianas terapéuticas. n (*Nature Genetics* 2009; DOI:10.1038/ng.361)

CON LOS DATOS DE LOS ANÁLISIS SE HAN INICIADO VARIOS SUBESTUDIOS

Tres regiones de ADN coinciden con las de otra amplia investigación norteamericana

z P. Morén Barcelona
Otro estudio norteamericano que se publica hoy en la edición electrónica de *Nature Genetics* ha descubierto ocho *locus* más, de los cuales tres se solapan o coinciden con los hallados por el Global BPgen. Se trata de 15q24, 12q24 y 10q21, ha enumerado Roberto Elosúa, del Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM) y del Ciber de Epidemiología y Salud Pública (Ciberesp).

Estos *locus* se han identificado dentro del estudio Charge (acrónimo de Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology). La investigación ha sido financiada en parte por el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados

Unidos, y por otros centros de estos institutos.

Este segundo estudio internacional se ha realizado a partir del análisis de millones de variantes genéticas individuales de unos 29.000 participantes, de nuevo con un estudio de genotipado masivo del genoma (*genome-wide association*).

Resultados y valoración

En este caso se han identificado once genes con asociaciones significativas dentro del genoma: cuatro de ellos con la presión arterial sistólica, seis con la presión arterial diastólica y uno con la hipertensión. Entre estos genes figuran ATP2B1, que codifica PMCA1, una enzima de la membrana celular implicada en el transporte del calcio; CACNB2, que codifica parte de la proteína

del canal del calcio; CYP17A1 (al igual que en el estudio del Consorcio Internacional Global BPgen); y la variante genética SH2B3, que se ha asociado con las enfermedades autoinmunes y que parece tener influencia en la respuesta inmunitaria a la PA.

"Proporciona importantes nuevos avances de la biología de la regulación de la presión sanguínea, y la investigación continuada puede conducir al desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos para combatir la hipertensión y sus complicaciones", ha dicho la directora del NHLBI, Elizabeth G. Nabel.

Elosúa ha añadido que ahora se están "fundiendo" las bases de datos de Charge y el estudio de Global BPgen para hacer subestudios.