



Roberto Elosúa, del IMIM de Barcelona.

## Las variantes raras influyen en el riesgo de hipertrigliceridemia

Las variantes genéticas presentes en menos del 1 por ciento de la población también parecen influir en la susceptibilidad a desarrollar hipertrigliceridemia, según revela un estudio que se publica hoy en *Nature Genetics*.

**PÁG. 11**



**GENÉTICA** HALLAN MUTACIONES POCO FRECUENTES QUE EXPLICAN TAMBIÉN LA ENFERMEDAD

## Las variantes raras influyen en el riesgo de hipertrigliceridemia

→ La susceptibilidad para presentar unos niveles de triglicéridos anómalos parece estar influida también por una serie de variantes genéticas

raras, según revela hoy un estudio en *Nature Genetics*, en el que ha colaborado el grupo de Roberto Elosúa, del IMIM, en Barcelona.

### ■ Sonia Moreno

En los últimos años han proliferado los estudios GWAS (*genome-wide association studies*), en los que se buscan variaciones comunes entre los genomas de miles de personas para asociarlas a una determinada enfermedad compleja. Sin embargo, los resultados de este tipo de estudios de asociación pangénómica suelen saldarse con una serie de genes y loci que pueden explicar sólo en pequeña medida la susceptibilidad a la enfermedad en cuestión.

Con frecuencia las variantes comunes, presentes en más del 1 por ciento de la población general, que se identifican no explican más del 10 por ciento de la variabilidad de los fenotipos estudiados. ¿Dónde queda el resto de características genéticas que definen la susceptibilidad de un individuo a una enfermedad compleja?

**Comprobamos que en el 12 por ciento de los individuos con hipertrigliceridemia se encontraban mutaciones raras en los cuatro genes**

O en la jerga de un genetista, ¿dónde está la *herencia perdida*?

Un trabajo que se publica hoy en *Nature Genetics* apunta que una de las posibles respuestas a esta pregunta está en las llamadas variantes raras o presentes en menos del 1 por ciento de la población general.

Ésta es una de las conclusiones a las que se llega en el estudio, centrado en la hipertrigliceridemia, una alteración que afecta a cerca del 10 por ciento de los españoles.

Christopher T. Johansen, de la Universidad de Western Ontario, en Londres (Canadá), es el primer autor de este trabajo internacional multicéntrico que ha contado con la participación de Roberto Elosúa, coordinador del Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular del Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM), en Barcelona.

Los científicos canadienses aportaron 555 individuos afectados por hipertrigliceridemia, mientras que el grupo de Elosúa contribuyó con el genotipado de unos 400 sujetos sanos que se sumaron a los 1.319 controles.

En una primera fase, los investigadores analizaron genomas de un par de miles de individuos para determinar los rasgos genéticos comunes que podrían asociarse a unos niveles excesivamente altos de triglicéridos.

Una vez identificadas las

**Las variantes raras son una pieza del puzzle, a la que habrá que sumar las interacciones entre ellas y las comunes, con el ambiente y la epigenética**

cuatro variantes (en los genes *APOA5*, *GCKR*, *LPL* y *APOB*) más significativas de la muestra que se relacionaban con la hipertrigliceridemia, secuenciaron los genes en busca de mutaciones *escondidas*.

### Ejemplo

"Comprobamos que el 12 por ciento de los pacientes también presentaban variantes raras en los genes analizados, mientras que en los controles sólo ocurría en un 2 por ciento", explica Elosúa, para quien el estu-



Roberto Elosúa, del IMIM, de Barcelona.

dio constituye un ejemplo, en este caso en la hipertrigliceridemia, de una situación extensible a otras enfermedades complejas: "Seguramente las variantes raras no explican toda la patología, sino que son una pieza más en el puzzle. Habrá otras, como la combinación entre variantes comunes y raras, entre raras y raras, además de la interacción de todas ellas con el ambiente y, muy importante, otros aspectos del mecanismo que regulan la expresión de estos genes, la epigenómica".

Como explica el investigador, el siguiente paso ahora es analizar estas interacciones entre variantes, e investigar en los mecanismos moleculares que explican la asociación de las mutaciones poco frecuentes desveladas y la elevación anómala de los niveles de triglicéridos.

Además de contribuir al desarrollo de una medicina personalizada, este tipo de hallazgos pueden dar lugar a nuevas dianas terapéuticas.

■ (*Nature Genetics* DOI: 10.1038/ng.628).