

Participa el IMIM de Barcelona y el CNIC de Madrid

Identifican 59 nuevas variantes genéticas asociadas a los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre

Un equipo internacional de científicos revela esta semana en *Nature* la existencia de 95 variantes genéticas asociadas al colesterol y los triglicéridos del suero sanguíneo, de las que 59 no se habían identificado previamente. La mayoría de las variantes asociadas con el colesterol LDL descubiertas se asocian con un mayor riesgo de sufrir un infarto de miocardio, y tres asociadas al colesterol HDL podrían ser dianas terapéuticas para tratar de evitarlo. Se espera que esta investigación contribuya al desarrollo de nuevas terapias para prevenir las enfermedades cardíacas.

IMIM/SINC

España

Un estudio internacional que se publica esta semana en la revista *Nature*, en el que han participado investigadores del IMIM (Instituto de Investigación Hospital del Mar, Barcelona) y del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC, Madrid), identifica 95 variantes genéticas relacionadas con el nivel de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad, popularmente conocido como “colesterol malo” porque se deposita en la pared arterial y produce la arteriosclerosis), el colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad o “colesterol bueno”, ya que transporta el colesterol depositado al hígado para eliminarlo) y los triglicéridos.

De estas 95 variantes genéticas asociadas, 59 no se habían identificado previamente. Con este descubrimiento se proporciona la base biológica necesaria para desarrollar una comprensión más amplia de cómo funciona el metabolismo lipoprotéico y se identifican nuevas oportunidades terapéuticas para la prevención de las patologías cardiovasculares.

Este trabajo, que ha contado con la participación de investigadores de 117 instituciones distintas, ha realizado un estudio de asociación de genotipado completo a 100.184 personas de origen europeo y a unas 35.000 personas de origen no europeo.

De cada participante se han estudiado 2.500.000 variantes genéticas y los niveles de colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos en sangre. Después, se ha analizado la asociación entre las variantes genéticas estudiadas y estos parámetros lipídicos, identificando 95 variantes genéticas asociadas con alguno de estos parámetros analizados.

Variabilidad de parámetros lipídicos

“Las variantes genéticas identificadas explican entre el 10 y el 12% de la variabilidad de los diferentes parámetros lipídicos evaluados. Asimismo, al trabajar con una muestra tan amplia, el estudio nos ha permitido estudiar esta asociación también en función del sexo y de la ascendencia geográfica”, indica Gavin Lucas, investigador del IMIM y coautor del trabajo.

Una de las aportaciones más importantes de este trabajo es el análisis realizado de la asociación de estas variantes genéticas con el infarto de miocardio ya que, aunque está aceptada la relación causal entre el colesterol LDL y el infarto, la relación causal entre colesterol HDL y los triglicéridos y el infarto de miocardio es más discutida. Este debate se ha

abierto tras los resultados de algunos ensayos clínicos con un fármaco que aumenta el nivel del colesterol HDL, pero que no reduce el riesgo de presentar infarto de miocardio.

No obstante, este trabajo ha determinado que, aunque la mayoría de variantes genéticas asociadas al colesterol HDL estudiadas no apoyaban una relación causal entre los niveles de colesterol HDL y el infarto de miocardio, dos variantes genéticas localizadas en los genes *KLF14* y *C6orf106*, de las 27 asociadas únicamente con el colesterol de HDL se asociaban también con un mayor riesgo de infarto.

Una variante, en el gen *NAT2*, de las 14 asociadas únicamente con triglicéridos se asociaba con infarto; y otra asociada con colesterol HDL y triglicéridos, en el gen *IRS1*, se asociaba también con el infarto de miocardio. Este descubrimiento tiene una gran importancia ya que convierte a estas variantes genéticas en dianas terapéuticas claves para reducir el riesgo de presentar un infarto de miocardio.

Sin diferencias por raza

El estudio ha establecido también que la presencia de estas variantes genéticas está asociada con un mayor riesgo de presentar valores extremos (muy altos) de colesterol LDL, triglicéridos y muy bajos de colesterol HDL. Además, la asociación entre las variantes genéticas y el nivel de colesterol y triglicéridos no muestra diferencias significativas entre la población europea, asiática y afro-americana.

“Los estudios de asociación de genotipado completo han abierto nuevas vías de investigación que nos permiten conocer las bases genéticas de los diferentes procesos biológicos. Con este estudio conocemos un poco más las bases genéticas que determinan el nivel de lípidos a nivel poblacional y se identifican algunas variantes genéticas que sugieren nuevas dianas terapéuticas para modificar los niveles de colesterol HDL y triglicéridos, y reducir así el riesgo de infarto agudo de miocardio, una enfermedad que afecta a unas 80.000 personas al año en España y que representa la primera causa de mortalidad en los países desarrollados” indica Gavin Lucas.

"Aunque conocemos desde hace tiempo que las concentraciones sanguíneas de colesterol y triglicéridos son factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, ha sido increíblemente difícil reconstruir el grado en que la genética contribuye a esas concentraciones y cómo las alteraciones de los genes subyacentes conducen al desarrollo de la enfermedad", dice el doctor Sekar Kathiresan, director de cardiología preventiva en el Massachusetts General Hospital, miembro asociado del Instituto General de Harvard y el MIT, y co-autor en calidad de experto tanto de este estudio como de otro relacionado que también aparece en *Nature*.

Un segundo estudio

En el segundo informe, científicos de 13 instituciones aportan nuevas y potentes herramientas de laboratorio, incluidos pequeños inhibidores de ARN, modelos de ratón y transferencias genéticas mediadas por virus, y demostraron que un cambio común en una "letra" genética ha creado una nueva secuencia, a la que una proteína especializada conocida como factor de transcripción podría unirse y desencadenar la "lectura" de otro gen conocido como SORT1 en las células hepáticas.

Los investigadores se encontraron entonces que la proteína codificada por SORT1 afectaba directamente tanto a los niveles de LDL como a la relación de lipoproteínas de muy baja

densidad (VLDL), modulando su secreción desde el hígado, controlando en última instancia los niveles de lípidos en sangre y el riesgo relativo de enfermedad coronaria.

"La vía SORT1 es un objetivo nuevo e inesperado pero prometedor para la intervención terapéutica para reducir el colesterol LDL y, a su vez, los ataques al corazón", destaca otro de los coautores, Kiran Musunuru, investigador y doctor en el Massachusetts General Hospital.

"En estos dos documentos, además de proporcionar 95 señales que indican los genes que contribuyen a las concentraciones plasmáticas de lípidos, profundizamos en una señal específica y pasamos de la localización genómica a la comprensión biológica al descubrir cómo la variación genética da lugar a los síntomas clínicos en los organismos vivos. Creemos que nuestro enfoque es un modelo para muchos otros estudios dedicados a múltiples enfermedades", concluye el doctor Sekar Kathiresan.

Referencia bibliográfica:

Kathiresan, S. et al. "Biological, Clinical, and Population Relevance of 95 Loci for Blood Lipids". *Nature* 466, 5 de agosto de 2010. DOI: 10.1038/nature09270.

Daniel J. Rader et al. "From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus". *Nature* 466, 5 de agosto de 2010. Doi:10.1038/nature09266.

Fuente: IMIM/Broad Institute