

06 DE AGOSTO DE 04

Mutaciones raras pueden aumentar significativamente el factor de riesgo de enfermedades cardíacas

Unos investigadores han descubierto que ciertas mutaciones genéticas raras pueden contribuir significativamente a la disminución de los niveles sanguíneos de una forma beneficiosa de colesterol. Los niveles bajos de este colesterol, conocido como lipoproteína de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés), representan un factor de riesgo importante de contraer enfermedades cardíacas.

Mutaciones genéticas individuales que anteriormente se sabía afectaban los niveles de HDL tenían efectos menores, y se pensaba que se tenía que acumular muchas mutaciones de ese tipo para que los niveles de HDL se redujeran perceptiblemente. El nuevo descubrimiento, sin embargo, demuestra que mutaciones en unos pocos genes pueden ser suficientes para afectar los niveles sanguíneos de colesterol. Según los investigadores, se puede generalizar la estrategia utilizada en este estudio para analizar la función de variaciones raras en genes candidatos responsables de otros rasgos humanos complejos que son clínicamente importantes.

Los investigadores, conducidos por la investigadora del Instituto Médico Howard Hughes, Helen H. Hobbs, quien se encuentra en el Centro Médico de la Universidad Texas Southwestern, en Dallas, publicaron sus resultados en el número del 6 de agosto de 2004, de la revista *Science*. Colegas de Hobbs de la Universidad Texas Southwestern y del Instituto de Cardiología de la Universidad de Ottawa fueron coautores del artículo.

"Lo que queríamos saber era cuánto contribuían los defectos en un solo gen con efectos importantes a la presencia de rasgos complejos."

- Helen H. Hobbs

El HDL es importante para prevenir enfermedades cardíacas porque transporta el colesterol que se encuentra en la sangre de vuelta al hígado, lo que lleva a su eliminación del cuerpo y evita su acumulación en las paredes de las arterias. El nivel de HDL en sangre es un rasgo complejo, que está influenciado en distinta medida por muchos genes, así como también por factores ambientales y de estilo de vida tales como la dieta y el ejercicio.

Anteriormente, los investigadores creían que el componente genético de este rasgo dependía principalmente del efecto acumulativo de muchas variaciones genéticas comunes, cada una de las cuales afectaba los niveles de HDL de forma menor. Sin embargo, variaciones raras con efectos más fuertes probablemente también estén involucradas. “Lo que queríamos saber era, dijo Hobbs, “cuánto contribuían los defectos en un solo gen con efectos importantes a la presencia de rasgos complejos”.

Aunque mutaciones individuales con un efecto tan marcado sobre los niveles totales de HDL pueden ser raras, los investigadores dijeron que, de forma colectiva, mutaciones de este tipo podrían ser lo suficientemente comunes como para contribuir a la variación que se observa en toda la población.

Para determinar la influencia de mutaciones raras, los científicos utilizaron datos obtenidos a partir de individuos que participaron de un estudio dirigido por Hobbs, conocido como el Estudio Cardíaco de Dallas. Hobbs y sus colegas diseñaron el estudio en 1999 para estudiar las causas biológicas y sociales de las disparidades étnicas en las enfermedades cardiovasculares. Mediante este estudio, han recolectado muchos datos y muestras de aproximadamente 3.000 participantes multiétnicos mediante encuestas sobre salud, muestras de sangre y de orina, y estudios de procesamiento de imágenes.

La metodología usual para identificar genes relevantes, dijo Hobbs, requiere que los investigadores identifiquen una mutación en individuos con niveles bajos de HDL y busquen la frecuencia de esa mutación en la población general. En este estudio, sin embargo, los investigadores aumentaron la probabilidad de detectar las mutaciones genéticas que influenciaban significativamente el rasgo final al centrarse en individuos ubicados en los extremos del espectro de niveles de HDL. Utilizando 128 sujetos del Estudio Cardíaco de Dallas, compararon los genes de los individuos que presentaban niveles de HDL que se encontraban en el cinco por ciento más bajo de la población con los de individuos cuyos niveles de HDL se encontraban en el cinco por ciento superior.

“El valor de la metodología”, dijo Hobbs, “es que no sólo se obtienen las variaciones comunes, sino que también se puede estudiar si genotipos individuales raros contribuyen al fenotipo”.

En su búsqueda de diferencias genéticas entre los dos grupos, los investigadores se centraron en tres genes que, mediante el estudio de

situaciones en las que están mutados, se los había relacionado a formas raras de deficiencia de HDL. Éstos eran genes que codificaban para proteínas que desempeñan funciones críticas en el metabolismo del colesterol y de su transporte, conocidas como apolipoproteína A1 (APOA1), casete transportador de unión a adenosina trifosfato A1 (ABCA1) y aciltransferasa lecitina colesterol (LCAT). Los individuos con dos copias defectuosas en cualquiera de los genes que codifican para estas proteínas prácticamente no tienen nada de HDL circulante en sangre, mientras que los individuos con sólo una copia funcional del gen tienen cerca de la mitad del nivel plasmático normal de HDL.

Los investigadores secuenciaron los tres genes y buscaron cambios en el ADN que alterarían la proteína resultante. Tales variaciones se encontraron en el 16 por ciento de los individuos con niveles bajos de HDL, mientras que ocurrieron en sólo el dos por ciento de los que tenían HDL alto.

Para asegurarse de que estas diferencias se debieran específicamente a las mutaciones que podrían afectar los niveles de HDL y para excluir la posibilidad de que las mutaciones en general ocurrieran con mayor frecuencia en un grupo, los investigadores también compararon la frecuencia de las variaciones de secuencias no sinónimas -aquellas que sólo existen a nivel del ADN y que no afectan a las proteínas-. Encontraron que éstas eran similares en los grupos con niveles altos y bajos de HDL.

Además, confirmaron sus resultados usando una población independiente de pacientes y examinaron las células de los individuos en ese análisis para mostrar que las variaciones en las secuencias del grupo con HDL bajo eran funcionalmente importantes.

Según los investigadores, los resultados de su estudio proporcionan evidencia directa de que variaciones raras en el ADN afectan perceptiblemente los niveles de HDL en sangre. Una mejor comprensión de las variaciones de la secuencia de ADN que contribuyen a que haya niveles bajos de HDL ayudará no sólo a que los investigadores comprendan la enfermedad, sino a que, con estudios adicionales, también puedan ayudar a la identificación de nuevos blancos de ataque para tratamientos y pruebas de diagnóstico.

Esta nueva comprensión de la función de genes raros es sólo una pieza de la compleja red de factores que determinan el riesgo de enfermedades cardíacas, pero según Hobbs, el Estudio Cardíaco de Dallas proporciona un medio valioso para examinar aún más esos factores y su interacción. “Hemos desarrollado una población a la que se le ha definido cuidadosamente el fenotipo, con información no sólo sobre los niveles de lipoproteínas, sino también sobre las drogas que utilizan, el peso, los antecedentes familiares, etcétera”, dijo, “así que ahora podemos volver a utilizar la población para observar la forma en la que todas esas variables pueden haber contribuido a determinar los riesgos de esos individuos”.