

02 DE MARZO DE 2007

## Único defecto genético provoca enfermedad cardíaca de inicio temprano

Un equipo de investigadores de los Estados Unidos e Irán ha identificado una mutación genética que causa una enfermedad arterial coronaria de inicio temprano en miembros de una gran familia iraní. La mutación genética lleva a la enfermedad cardíaca causando presión arterial alta, altos niveles sanguíneos de colesterol malo y diabetes, todos factores de riesgo de enfermedad cardíaca. La enfermedad arterial coronaria es la causa principal de muerte en todo el mundo.

Desafortunadamente, la mayor parte de los individuos de esta familia que tenían la mutación murieron luego de 50 años, debido a enfermedad arterial coronaria que dio lugar a ataques de corazón y paros cardíacos, dijo el líder del equipo de investigación, Richard P. Lifton, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale. Nuestros estudios identifican una única mutación que tiene un efecto bastante grande en muchos de los factores de riesgo metabólicos de la enfermedad arterial coronaria.

---

"Nuestros estudios identifican una única mutación que tiene un efecto bastante grande en muchos de los factores de riesgo metabólicos de la enfermedad arterial coronaria."

— **Richard P. Lifton**

---

Lifton y sus colegas publicaron su artículo en el número del 2 de marzo de 2007, de la revista *Science*. Arya Mani, cardiólogo iraní y miembro del laboratorio de Lifton en Yale, fue el primer autor del artículo. El grupo de Yale colaboró en los estudios con investigadores de la Universidad de Tecnología Amir Kabir, la Universidad Azad y la Universidad de las Ciencias de Rehabilitación y Asistencia Social, universidades que se encuentran en Tehran, Irán.

El defecto genético es raro, por lo que el descubrimiento en sí mismo no proporcionará una explicación de las formas más comunes de enfermedad arterial coronaria, que son causadas por una variedad de factores, dijo Lifton. Dijo que no obstante la comprensión de la naturaleza molecular de este único defecto genético, que se encuentra en la raíz de una forma familiar de una enfermedad tan compleja, ofrece pistas inestimables. Los investigadores podrían aplicar ese conocimiento para mejorar la comprensión de qué hace que la maquinaria metabólica del cuerpo funcione incorrectamente en formas más comunes de enfermedades cardíacas.

Según Lifton, los médicos en Tehran habían sabido por mucho tiempo de la trágica lucha de la familia con enfermedad arterial coronaria de inicio temprano. De hecho, 23 de 28 parientes consanguíneos del primer paciente identificado con esta mutación genética murieron debido a enfermedad arterial coronaria a una edad promedio de 52. Cuando estaba en Yale, Mani le comentó a Lifton sobre esta familia. Más tarde, el equipo de investigación obtuvo expedientes médicos y muestras sanguíneas de todos los miembros que sobrevivían de la familia. Los expedientes médicos mostraron que los miembros de la familia tenían un grupo característico de síntomas que reciben el nombre de síndrome metabólico. Las personas con este síndrome tienen hipertensión, altos niveles de lípidos en sangre y diabetes, y tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar enfermedades cardíacas.

El Dr. Mani identificó a esta familia como ejemplo de un caso extremo atípico de una enfermedad común, dijo Lifton. El estudio de formas extremas de enfermedades comunes ha sido un tema que hemos tratado por mucho tiempo en nuestro laboratorio. La estrategia de Lifton es identificar y analizar los rasgos genéticos raros que causan trastornos complejos. Al comprender las causas de esas formas familiares de enfermedades complejas tales como la hipertensión, Lifton y otros han sentado la base para la identificación de los mecanismos que subyacen a las formas más comunes de ciertas enfermedades.

Una de las características importantes de la familia iraní, hizo notar Lifton, era que los miembros afectados de la familia exhibían síndrome metabólico y enfermedad arterial coronaria temprana, pero los miembros de la familia que no estaban afectados eran normales. Por lo tanto, esto nos indicó que la enfermedad coronaria viajaba con este grupo de factores de riesgo metabólicos, dijo. Esos factores de riesgo se comportaban como si fueran transmitidos a través de la familia como un único factor.

Cuando los investigadores realizaron una comparación genética detallada de los miembros de la familia afectados y de aquellos sin la enfermedad, encontraron que un segmento específico del cromosoma 12 era el escondite genómico más probable de este factor desconocido. Al mapear los seis genes presentes en esta porción pequeña del cromosoma 12, encontraron que el gen para la proteína 6 relacionada con el receptor de LDL (*LRP6*) estaba presente en esa región del cromosoma.

Se centraron inmediatamente en *LRP6*, alertados en parte por un descubrimiento anterior realizado por el investigador del HHMI Matthew Warman en el Hospital de Niños de Boston. En 2001, Warman había demostrado que los miembros de la familia del gen *LRP* eran importantes en el desarrollo óseo. Lo que nos llamó la atención fue que muchas personas de la familia iraní que estudiábamos tenían enfermedad arterial coronaria y fracturas de cadera durante la juventud que eran inexplicables. No le habíamos prestado mucha atención a las fracturas de cadera al principio, pero una vez que supimos que *LRP6* estaba en este intervalo genómico pequeño que contenía el gen que causa la enfermedad arterial coronaria, pensamos inmediatamente que *LRP6* era el posible culpable, dijo Lifton.

Al secuenciar el gen *LRP6* en los miembros afectados de la familia, los científicos encontraron que la mutación causaba la sustitución de un único aminoácido en la proteína que el gen producía. En cambio, los investigadores no encontraron la mutación cuando analizaron grandes poblaciones de comparación iraníes y estadounidenses. Sin embargo, el análisis estadístico que los investigadores realizaron utilizando los miembros de la familia reveló una alta correlación entre la presencia de la mutación, el síndrome metabólico y la osteoporosis.

En estudios de cultivo de células, Dan Wu, bioquímico de Yale, encontró que la mutación comprometía la forma en la que la proteína funciona en la vía de señalización de Wnt. Wnt está en el centro de una vía de señalización metabólica clave que es importante en el desarrollo embrionario y contribuye en una variedad de procesos fisiológicos normales en adultos. Lifton enfatizó que el hecho de que la vía de Wnt esté comprometida es interesante y que la vía probablemente se convierta en un blanco de investigación importante para comprender la enfermedad arterial coronaria.

Por ejemplo, ahora que sabemos que alteraciones en la vía de señalización de Wnt pueden llevar a componentes múltiples del síndrome metabólico, esto plantea el interrogante de si otras mutaciones en la vía de señalización de Wnt -o defectos adquiridos que alteren la actividad de la vía de Wnt- podrían contribuir comúnmente al síndrome metabólico y a la enfermedad arterial coronaria, dijo.

La comprensión básica de la forma en la que la vía de Wnt funciona incorrectamente podría llevar a nuevos tratamientos para la enfermedad arterial coronaria. Aunque todavía estamos muy lejos de conseguirlo, en última instancia podríamos desarrollar formas de interrumpir o aumentar la actividad de componentes particulares de la vía, para prevenir el desarrollo del síndrome metabólico y de la enfermedad arterial coronaria, dijo.

El descubrimiento de que la mutación de *LRP6* también causa osteoporosis aumenta la posibilidad de una relación con la enfermedad arterial coronaria, dijo Lifton. Se está empezando a reconocer que la osteoporosis y la enfermedad arterial coronaria ocurren conjuntamente más a menudo de lo que se esperaría por azar, dijo. Ahora hemos involucrado la actividad alterada de la vía de Wnt en el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria y también

de la osteoporosis. Así que uno se puede imaginar que la identificación de pacientes con osteoporosis y enfermedad arterial coronaria sería una forma de seleccionar a los que podrían ser particularmente interesantes de investigar para ver si tienen alteraciones en la señalización de Wnt.