

06 DE ABRIL DE 08

Mutaciones genéticas raras protegen contra la hipertensión

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han encontrado que mutaciones raras en tres genes contribuyen a variaciones en la presión arterial de la población general.

Los científicos habían demostrado previamente que mutaciones en los tres genes “que controlan el equilibrio salino” causan varias enfermedades raras que se caracterizan por la presencia de presión sanguínea baja. Al secuenciar muestras de ADN obtenidas de 3.125 personas que participan del Estudio Framingham del Corazón, los investigadores identificaron nuevas mutaciones funcionales en estos tres genes que probablemente se encuentren presentes en unas 100 millones de personas en todo el mundo.

"Los portadores de mutaciones presentaron presión sanguínea reducida, con una reducción del 60 por ciento en el riesgo de hipertensión a la edad de 60 años."

- Richard P. Lifton

El Estudio Framingham del Corazón comenzó en 1948 en un intento por identificar los factores o las características comunes que contribuyen a las enfermedades cardiovasculares al seguir su desarrollo por un período de tiempo largo en un grupo grande de participantes que todavía no habían desarrollado síntomas evidentes de enfermedades cardiovasculares ni habían sufrido un ataque cardíaco o apoplejía.

“Encontramos que cerca del dos por ciento de la población tiene mutaciones en al menos uno de estos tres genes -aunque todas las mutaciones identificadas son individualmente muy raras-”, dijo el autor senior Richard P. Lifton, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Facultad de

Medicina de la Universidad de Yale. “Los portadores de mutaciones presentaron presión sanguínea reducida, con una reducción del 60 por ciento en el riesgo de hipertensión a la edad de 60 años”.

Los resultados, publicados en la edición de la revista *Nature Genetics* del 6 de abril de 2008, son importantes porque proporcionan nueva y apasionante evidencia sobre la razón por la que algunas personas parecen ser menos susceptibles a desarrollar presión sanguínea alta, una enfermedad que afecta a miles de millones de personas en todo el mundo y que contribuye a enfermedades cardíacas y renales, y a la apoplejía.

Aún más, al identificar la función que tienen las mutaciones genéticas raras sobre la forma en la que el riñón regula la sal, los investigadores han ideado una metodología general que podría aplicarse ampliamente para descubrir la arquitectura genética de enfermedades comunes tales como la hipertensión.

“Este nuevo estudio, por primera vez, extiende los resultados de pacientes con rasgos Mendelianos raros a la población general. Los resultados sugieren que mutaciones independientemente raras que alteran el control de la sal que realizan los riñones explican de forma colectiva una fracción substancial de la variabilidad de la susceptibilidad de la población general a enfermedades”, dijo Lifton.

Lifton observó que hay probablemente cerca de 100 millones de personas en todo el mundo que tienen las mutaciones y que, por lo tanto, están protegidas contra la hipertensión. “Las mutaciones que hemos identificado tienen efectos clínicos significativos para pacientes individuales y sugieren que mutaciones raras explicarán de forma colectiva una fracción substancial de la variabilidad de la susceptibilidad de la población a enfermedades”, dijo.

Los investigadores comenzaron con el examen de variaciones en tres genes conocidos por causar enfermedades recesivas raras caracterizadas por grandes reducciones en la presión sanguínea. El análisis se llevó a cabo sobre los genes de “que controlan la sal” que eran provenientes de personas involucradas en el Estudio Framingham del Corazón (FHS, por sus siglas en inglés), el cual es dirigido por Daniel Levy del Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre. Levy es coautor del informe de *Nature Genetics*. Los primeros coautores Weizhen Ji y Jia Ni Foo se encuentran en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale.

El equipo de Lifton se centró en los tres genes que regulan la sal -*NCCT*, *NKCC2* y *ROMK*- que su grupo había relacionado antes a enfermedades humanas raras pero serias, incluyendo los síndromes de Gitelman y de Bartter. Ambas enfermedades se caracterizan por la presencia de baja presión sanguínea hereditaria causada por mutaciones recesivas, donde actúan dos copias defectuosas de un gen.

El control del equilibrio salino es una función esencial de los riñones. Nuestros riñones procesan más de tres libras de sal por día, y las mutaciones genéticas que aumentan o disminuyen la capacidad del órgano de absorber y procesar la sal pueden manifestarse en presión sanguínea más alta o más baja.

El grupo de Lifton ha buscado por todo el mundo pacientes con presión sanguínea muy alta o muy baja debido a mutaciones en genes únicos. Se identifica a tales pacientes a menudo por medio de historias familiares de presión sanguínea extrema. Hasta la fecha, su grupo ha encontrado decenas de mutaciones genéticas que aumentan o disminuyen la presión sanguínea, incluyendo las que causan presión sanguínea extremadamente baja, que se observa en pacientes con los síndromes de Gitelman y de Bartter.

“Utilizamos el conocimiento del espectro de mutaciones que causan los síndromes de Gitelman y de Bartter para clasificar los cientos de cambios de secuencias que observamos para identificar a las que ya sea son conocidas o tienen alta probabilidad de alterar la función de las proteínas codificadas (por los genes)”, explicó Lifton.

Al secuenciar cada uno de los tres genes obtenidos de muestras de ADN de 3.125 participantes del Estudio Framingham del Corazón, y haciendo análisis bioquímico, genético y genómico adicional, el equipo del HHMI encontró mutaciones funcionales en uno de los genes en al menos 1 de cada 64 de los participantes utilizados en el estudio.

“Los resultados muestran que casi el 2 por ciento del grupo de FHS tiene una copia defectuosa de uno de estos tres genes”, dijo Lifton. “A diferencia de pacientes con los síndromes de Gitelman y de Bartter, estos sujetos sólo tienen una copia defectuosa, no dos”.

Entonces, el grupo de Lifton rastreó la influencia de la mutación sobre la presión sanguínea en sujetos del grupo de FHS que tenían entre 40 y 60 años, que es el momento en la vida cuando se manifiesta la hipertensión y puede presentar serios riesgos de salud.

“Encontramos que estos portadores de mutaciones tienen una reducción del 60 por ciento en el riesgo de desarrollar hipertensión” y tienen presión sanguínea significativamente más baja que aquellos que no tienen mutaciones”, dijo Lifton. Agregó que la influencia de las mutaciones se asemeja a los efectos alcanzados por drogas usadas para disminuir la presión sanguínea.

El nuevo trabajo, según Lifton, podía resultar en potenciales drogas nuevas que imiten los efectos de las mutaciones al inhibir de forma selectiva a un solo gen o a varios genes.

Además, el estudio subraya más ampliamente el valor del análisis genético —secuenciar nuevamente los genes y genomas para descubrir mutaciones funcionales— para comprender el riesgo individual a enfermedades.

“Una pregunta importante sobre las bases genéticas de la hipertensión y de otras enfermedades comunes ha sido si éstas se pueden explicar por variaciones comunes o raras de ADN”, dijo Lifton. “Nuestro estudio demuestra la función de la variación rara, demostrando que los efectos de mutaciones raras en estos tres genes causan efectos relativamente grandes, con efectos clínicamente significativos en pacientes individuales. Estos resultados sugieren que gran parte de la variación en el riesgo de enfermedad común para hipertensión y otras enfermedades se podrá explicar por variantes (genéticas) raras”.