

09 DE NOVIEMBRE DE 08

Extenso estudio identifica nuevos factores genéticos de riesgo de aneurisma cerebral

Al escudriñar los genomas de más de 10.000 personas, unos investigadores han descubierto tres factores genéticos que podrían ayudar a que los doctores identifiquen las personas que tienen el mayor riesgo de desarrollar una aneurisma cerebral.

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Richard P. Lifton, y Murat Günel, genetistas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, condujeron un equipo internacional de investigadores que identificaron los factores de riesgo. Cualquier individuo puede tener hasta dos copias de cada una de estas secuencias genéticas, que los científicos llaman alelos de riesgo. Los que tienen cinco o seis alelos de riesgo tienen una probabilidad tres veces mayor de desarrollar una aneurisma cerebral que aquellos que tienen uno o ningún alelo de riesgo.

El estudio consiste en la primera búsqueda de la amplitud del genoma para encontrar las variaciones genéticas comunes que afectan la formación de aneurismas cerebrales. Los resultados del equipo fueron publicados el 9 de noviembre de 2008, en una publicación avanzada en Internet en la revista Nature Genetics. Investigadores en Finlandia, los Países Bajos y Japón proporcionaron datos de pacientes para el estudio, y los análisis genéticos fueron realizados en Yale.

"Esta información comienza a encaminarnos hacia la identificación de pacientes que deben ser estudiados en búsqueda de aneurismas cerebrales."

- Richard P. Lifton

La mayoría de las personas con aneurisma, o dilatación de un vaso sanguíneo, en el cerebro nunca saben lo que tienen hasta que el vaso se rompe, lo que causa un ataque apopléjico que generalmente causa un daño

neuroológico catastrófico o la muerte. Pero si los doctores pueden encontrar una aneurisma antes de que cause un ataque apopléjico, frecuentemente se la puede eliminar quirúrgicamente para eliminar el peligro. La evaluación de la nueva información genética conjuntamente con otros factores que se sabe influyen en el riesgo de aneurisma –edad, sexo, el fumar y la presión arterial alta– podría permitir que los doctores identifiquen qué personas tienen un mayor riesgo y se beneficiarían con un estudio, dicen los investigadores. El estudio se podría realizar por medio del procesamiento de imágenes no invasivo de los vasos sanguíneos del cerebro. Además, el estudio de las funciones biológicas de los genes afectados por los tres alelos de riesgo podría proporcionar pistas sobre lo que hace que se formen las aneurismas, proceso sobre el cual Lifton dice que, “no sabemos casi nada”.

Se piensa que cerca del dos por ciento de las personas que están vivas hoy en día tienen aneurismas, según indica la Asociación Americana del Corazón. Muchas de estas aneurismas nunca causan problemas. En el subconjunto de las aneurismas que eventualmente se rompen, el ataque apopléjico resultante es generalmente el primer síntoma que experimenta el paciente. Sin embargo, algunas aneurismas pueden presionar el tejido circundante, generando lo que los pacientes describen típicamente como “el peor dolor de cabeza de su vida”, dice Lifton. “Esos pacientes son los afortunados”, dice, puesto que los angiogramas cerebrales pueden identificar las aneurismas clínicamente importantes que se pueden corregir quirúrgicamente antes de que causen un daño duradero.

“Tratamos bastante bien estas aneurismas antes de que se rompan”, dice Günel, quien es neurocirujano. “Pero cuando un paciente sufre una hemorragia y entonces viene al hospital, a veces a pesar de la mejor asistencia médica, no hay mucho que se pueda hacer”. Dice que, por lo tanto, hay una gran necesidad de herramientas que ayuden a los clínicos a encontrar aneurismas tratables en más pacientes.

Igualmente importante, observa Lifton, es el averiguar qué es lo que hace que se formen estas dilataciones en los vasos sanguíneos. “En realidad no se sabe nada sobre la biología que subyace la aneurisma”, dice. “Si podemos averiguarlo, nos podría dar la oportunidad de intervenir terapéuticamente –es decir, con una droga, en vez de cirugía”.

Según dice Günel, hasta ahora sólo han habido intentos limitados de escudriñar los factores genéticos que contribuyen a las aneurismas cerebrales, y estos estudios han buscado genes que tienen efectos fuertes, pero que sólo ocurren raramente en una población. Sólo recientemente la tecnología ha llegado a estar disponible para realizar los estudios de asociación grandes, de la amplitud del genoma, necesarios para buscar los factores de riesgo que son más comunes, pero cuyos efectos pueden ser muy sutiles para poder detectarse en una pequeña población de estudio.

Para encontrar estos factores genéticos comunes, Lifton, Günel y sus colegas compararon los genomas de más de 10.000 individuos –2.100 de los cuales

tenían aneurismas cerebrales (con y sin ruptura) y 8.000 que no las tenían-. Específicamente, examinaron a más de 300.000 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés). Los SNPs se encuentran presentes a lo largo del genoma humano y representan casos donde una sola letra de la secuencia de ADN varía con frecuencia entre los individuos. El equipo buscaba SNPs para los cuales un alelo era considerablemente más común entre los individuos con aneurismas que en aquellos sin aneurismas.

Para comenzar el estudio, los colaboradores en Europa identificaron a pacientes con aneurismas y a sujetos control –1,805 en Finlandia y 7.205 en los Países Bajos-. Los investigadores entonces determinaron la secuencia de ADN de estos individuos en 300.000 sitios de variación común dentro del genoma. Estos sitios se distribuyen a través de todos los cromosomas. Al comparar la frecuencia de cada variante en individuos con y sin aneurismas (casos y controles), el equipo identificó cuatro sitios del genoma donde había una variante particular de la secuencia que era considerablemente más frecuente en los casos que en los controles. Para confirmar estos resultados, el equipo entonces estudió estos 4 segmentos del cromosoma en un grupo independiente de 1.171 sujetos japoneses. Tres de los sitios mostraron la misma asociación con aneurismas encontradas en las poblaciones finlandesas y holandesas, lo cual proporcionó una fuerte evidencia de que los resultados no fueron obtenidos por azar. Lifton hace notar que, dado que los alelos de riesgo están presentes en las poblaciones de Japón y Europa, cuyos contextos genéticos totales varían más que en los grupos dentro de Europa, “es probable que estos resultados sean relevantes para una fracción muy grande de la población mundial”.

“Cada una de estas tres variantes tiene un impacto bastante modesto en el riesgo”, dice Günel –cada copia incrementa el riesgo de un 24 a un 36 por ciento-. “Pero cuando se compara los que tienen menos alelos de riesgo con el grupo que tiene alelos de mayor riesgo, el riesgo de aneurisma se triplica”. Además, Günel indica que probablemente haya muchos otros alelos que aumentan el riesgo en un grado más pequeño –pero se necesitará de un estudio más grande para encontrarlos-.

“Esta información comienza a encaminarnos hacia la identificación de pacientes que deben ser estudiados en búsqueda de aneurismas cerebrales”, dice Lifton, haciendo notar que cuando los factores genéticos de riesgo recientemente identificados estén combinados con otros factores de riesgo conocidos, ayudarán a explicar una diferencia mayor entre el riesgo de los individuos. Günel agrega que, de forma similar, se puede aconsejar a los pacientes con mayor riesgo a que realicen cambios en su estilo de vida, tales como reducir la presión arterial y dejar de fumar.

Los resultados del equipo también han dado pistas sobre cómo se pueden desarrollar algunas aneurismas cerebrales. Uno de los alelos del riesgo identificados en el estudio se ubica cerca de un gen llamado SOX17. Las células endoteliales, tales como las que tapizan el interior de los vasos sanguíneos y toman contacto directo con la sangre, necesitan SOX17 para su

formación. Otro de los alelos de riesgo había sido implicado previamente en otras enfermedades arteriales como los ataques cardíacos y las aneurismas abdominales. Ese alelo se ubica cerca de un gen que se activa durante el envejecimiento –que puede ser el caso para los genes necesarios para reparar el daño que los vasos sanguíneos acumulan a lo largo de vida–, dice Günel. “Sabemos que la mayoría de las aneurismas ocurren en las ramificaciones de los vasos, posiblemente debido al mayor estrés en la pared del vaso”, dice Lifton. “Así que puede ser que la reparación ineficaz de este daño sea la responsable de la formación de una aneurisma”. Estudios adicionales utilizando modelos animales ayudarán a poner a prueba este modelo y determinar si los investigadores podrían ser capaces de manipular el proceso de reparación endotelial para llevar a cabo posibles terapias, dice.