



## CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

[www.elsevier.es/arterio](http://www.elsevier.es/arterio)



### ORIGINAL

## Polimorfismos G894T del gen *NOS3* y G1958A del gen *MTHFD1* y riesgo de cardiopatía isquémica en Yucatán, México



Igrid García-González<sup>a,\*</sup>, Alberto de Jesús Solís-Cárdenas<sup>b</sup>,  
Jorge A. Flores-Ocampo<sup>b</sup>, Ricardo Alejos-Mex<sup>c</sup>, Luis Fernando Herrera-Sánchez<sup>d</sup>  
y Lizbeth Josefina González-Herrera<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Genética, Centro de Investigaciones Regionales «Dr. Hideyo Noguchi» (CIR), Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México

<sup>b</sup> Consulta de Cardiología, Hospital Regional Mérida del ISSSTE, Mérida, México

<sup>c</sup> Consulta de Cardiología, Hospital General «Dr. Agustín O'Horan», Mérida, México

<sup>d</sup> Unidad Cardiometabólica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México

Recibido el 6 de junio de 2014; aceptado el 28 de julio de 2014

Disponible en Internet el 7 de octubre de 2014

### PALABRAS CLAVE

Genotipo;  
Polimorfismo;  
*NOS3*;  
*MTHFD1*;  
Cardiopatía  
isquémica

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La medicina cardiovascular actual está dirigida a la búsqueda de marcadores de riesgo genético con valor predictivo y/o pronóstico. Entre las variantes de interés se encuentran los polimorfismos G894T en el gen óxido nítrico sintasa endotelial y G1958A en el gen metilentetrahidrofolato deshidrogenasa 1. El objetivo de este estudio fue determinar la posible asociación entre estos polimorfismos y la cardiopatía isquémica (CI) en el sureste de México (Yucatán).

**Métodos:** Estudio de casos y controles con pareamiento por edad, sexo y lugar de nacimiento. Se estudiaron 98 pacientes con CI y 101 controles. Todos los participantes fueron evaluados para los factores de riesgo tradicionales. Los polimorfismos se identificaron utilizando la reacción en cadena de la polimerasa mediante análisis de la longitud de los fragmentos de restricción. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes.

**Resultados:** Los polimorfismos G894T y G1958A no mostraron asociación con la CI. Sin embargo, la estratificación según la manifestación clínica mostró que el genotipo TT (G894T) se asoció con la angina (OR = 10,2; IC 95%, 1,51-68,8; p = 0,025). Se observó mayor frecuencia del genotipo GT en los pacientes con historia familiar de enfermedad coronaria. El análisis de regresión logística identificó al tabaquismo (OR = 5,21; IC 95%, 2,1-12,9; p = 0,000), la hipertensión arterial (OR = 3,54; IC 95%, 1,47-8,56; p = 0,005) y la obesidad (OR = 1,16; IC 95%, 1,1-1,27; p = 0,001) como factores predictores de CI.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [igrid.garcia@uady.mx](mailto:igrid.garcia@uady.mx) (I. García-González).

**Conclusiones:** Los polimorfismos G894T y G1958A no mostraron asociación con la CI. Sin embargo, la homocigosis del alelo 894T (*NOS3*) confiere riesgo para el desarrollo de angina en Yucatán.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Genotype,  
Polymorphism, *NOS3*;  
*MTHFD1*;  
Ischemic heart  
disease

## G894T (*NOS3*) and G1958A (*MTHFD1*) gene polymorphisms and risk of ischemic heart disease in Yucatan, Mexico

### Abstract

**Introduction and objectives:** Cardiovascular medicine is focused on the search for genetic risk markers with predictive and/or prognostic value. Among the genetic variants of interest are G894T endothelial nitric oxide synthase and G1958A methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1 gene polymorphisms. The aim of this study was to determine the possible association between these polymorphisms and ischemic heart disease in patients from Southern of Mexico (Yucatán).

**Methods:** Case-control study matched by age, sex and origin was designed. We studied 98 patients with coronary disease and 101 controls. Participants were evaluated for the usual risk factors. The polymorphisms were identified using the polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism analysis. Informed consent was obtained from all participants.

**Results:** The G894T and G1958A polymorphisms were not associated with ischemic heart disease, however, the TT genotype (G894T) was associated with the angina (OR = 10.2; 95% CI, 1.51-68.8;  $p=0.025$ ). The genotype GT (G894T) was the most frequent in patients with family history of coronary artery disease. Multiple logistic regression analysis identified smoking (OR = 5.21; 95% CI, 2.1-12.9;  $p=0.000$ ), hypertension (OR = 3.54; 95% CI, 1.47-8.56;  $p=0.005$ ) and obesity (OR = 1.16; 95% CI, 1.1-1.27;  $p=0.001$ ) as risk factors predicting the ischemic heart disease.

**Conclusions:** The G894T and G1958A polymorphisms showed not association with ischemic heart disease. However, homozygosis for the 894T allele (*NOS3*) confers at risk to develop angina on Yucatán.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La cardiopatía isquémica (CI) es la segunda causa de muerte en México, ocupando Yucatán el cuarto lugar entre los estados con las mayores tasas de mortalidad<sup>1</sup>. La medicina cardiovascular actual está interesada en el estudio de variantes genéticas asociadas a los procesos de estrés oxidativo y disfunción endotelial por constituir la génesis de la aterosclerosis<sup>2</sup>. Entre estas variantes se encuentran los genes candidatos que codifican para las enzimas óxido nítrico sintasa endotelial (*NOS3* [NCBI ID: 4847]) y metilentetrahydrofolato deshidrogenasa 1 (*MTHFD1* [NCBI ID: 4522]).

El óxido nítrico (NO) es el principal regulador de la homeostasis vascular y el más potente vasodilatador endógeno. Es producido en el endotelio vascular, el endocardio, los cardiomiocitos, los monocitos y las plaquetas por la enzima *NOS3*<sup>2</sup>. El NO posee un efecto ateroprotector y anti-trombótico al inhibir la agregación plaquetaria, la adhesión de leucocitos al endotelio y la oxidación del colesterol de baja densidad, modular la proliferación de las células musculares lisas y participar en la angiogénesis y la apoptosis<sup>3,4</sup>.

Se ha sugerido que la relevancia del NO en la homeostasis vascular se debe a la variabilidad del gen *NOS3*, localizado en el cromosoma 7q35-36. De los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) identificados con importancia clínica, la única variación que provoca un cambio de aminoácido en la proteína es la variante G894T (rs1799983) en el exón 7, en la cual la sustitución del nucleótido guanina por timina da lugar al cambio del aminoácido glutamato por aspartato en la posición 298 del polipéptido (Glu298Asp)<sup>5</sup>. Se ha reportado que la actividad enzimática *NOS3* está disminuida en los portadores del alelo 894T. Los homocigotos TT y los heterocigotos GT poseen solo el 20 y el 60%, respectivamente, de la actividad que poseen los homocigotos GG<sup>6</sup>, aunque hay reportes que no han demostrado déficit funcional asociado a este polimorfismo<sup>7</sup>.

Basado en la hipótesis de que G894T pueda tener un efecto desfavorable en la biodisponibilidad del NO endotelial, numerosos estudios de asociación han relacionado positivamente la presencia de la variante 894T (Asp298) con el riesgo de infarto de miocardio<sup>8,9</sup>, aterosclerosis carotídea<sup>10</sup> y aterogénesis precoz<sup>11</sup>, aunque otros resultados no han mostrado asociación<sup>12,13</sup>. Estos estudios se han

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2839558>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2839558>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)