



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – REVISIÓN DE TEMAS

Genes y variantes polimórficas asociadas a la enfermedad cardiovascular



Eliana C. Portilla^a, Wilson Muñoz^{a,b} y Carlos H. Sierra^{a,c,*}

^a Grupo de Investigación en Genética Humana Aplicada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

^b Unidad Vasculard, Popayán, Colombia

^c Fundación InnovaGen, Popayán, Colombia

Recibido el 3 de abril de 2014; aceptado el 8 de septiembre de 2014

Disponible en Internet el 15 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Genes;
Aterosclerosis;
Enfermedades
cardiovasculares

KEYWORDS

Genes;
Atherosclerosis;
Cardiovascular
diseases

Resumen La aterosclerosis se considera como la principal causante de enfermedades cardiovasculares. Es una enfermedad multifactorial, caracterizada por procesos inflamatorios y la internalización continua de moléculas lipídicas al interior del vaso. Los estudios de genes candidato han proporcionado conocimiento acerca de la fisiopatología de esta enfermedad y han permitido la postulación de algunos polimorfismos como responsables de la susceptibilidad genética en diversas poblaciones. En particular, estos polimorfismos que modulan ciertas vías moleculares tales como el estrés oxidativo, el metabolismo lipídico y la trombogénesis se asocian con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Se han conducido varios estudios para identificar nuevas variantes asociadas con la enfermedad que han permitido el descubrimiento de nuevas vías de la enfermedad. Aunque el hallazgo de nuevos genes asociados a la enfermedad cardiovascular a través de enfoques como el escaneo global del genoma ha contribuido al entendimiento del desarrollo de esta condición, el conocimiento aún es limitado y poco concluyente. El objetivo de esta revisión es identificar los genes y las variantes polimórficas asociadas a la enfermedad cardiovascular, de acuerdo con los diferentes enfoques de análisis de asociación genética.

© 2014 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Genes and polymorphic variants associated with cardiovascular disease

Abstract Atherosclerosis is considered the main cause of cardiovascular diseases. This is a multifactorial disease, characterized by inflammatory processes and the continuous internalization of lipid molecules into the blood vessel. Candidate gene studies have provided knowledge

* Autor para correspondencia. Institución en la que se realizó el trabajo, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.
Correo electrónico: hsierra@unicauca.edu.co (C.H. Sierra).

on the pathophysiology of this disease and have allowed postulating some polymorphisms as responsible for the genetic susceptibility in several populations. In particular, these polymorphisms that modulate certain molecular pathways such as oxidative stress, lipid metabolism and thrombogenesis are associated to the development of cardiovascular diseases. Several studies have been used to identify new variants associated with the disease enabling the discovery of new disease pathways. Although the discovery of novel genes associated with cardiovascular disease through approaches such as global scan of the genome has contributed to understanding the development of this disease, knowledge is still limited and inconclusive. The aim of this review is to identify genes and polymorphic variants associated with cardiovascular disease, according to the different approaches of genetic association analysis.

© 2014 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte y discapacidad a largo plazo¹. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2008 se registraron cerca de 17,3 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares, de las cuales la enfermedad arterial coronaria fue responsable de 7,3 millones de muertes y el accidente cerebrovascular de 6,2 millones². En Colombia, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte no violenta; fueron, así mismo, causantes del 28% del total de muertes en 2008, con una tasa de mortalidad de 205,9/100.000 habitantes y 166,7/100.000 habitantes hombres y mujeres, respectivamente³.

La aterosclerosis, principal fuente de las enfermedades cardiovasculares, es una enfermedad sistémica y multifocal, que se origina a partir de la pérdida gradual de la función endotelial con lo cual se disparan mecanismos proinflamatorios y protrombóticos en la pared arterial. Estas alteraciones median la oxidación e internalización de partículas lipídicas, monocitos y linfocitos. El depósito celular continuo favorece la formación de la placa aterosclerótica, la cual estrecha la luz vascular, reduce el flujo sanguíneo y disminuye el suministro de oxígeno a órganos blanco⁴. Los órganos afectados generalmente son el corazón, con el desarrollo de enfermedad arterial coronaria, el cerebro, con la presentación de accidente cerebrovascular, y los miembros inferiores, con la manifestación de enfermedad arterial periférica.

Estudios epidemiológicos han establecido como principales factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares el tabaquismo, la diabetes mellitus, la dislipidemia, la hiperhomocisteinemia y la hipertensión arterial⁵. Sin embargo, estos factores de riesgo no explican la totalidad del riesgo atribuible, y por ende, son insuficientes para explicar el origen de estas. Es así como el uso de métodos de análisis genético como el escaneo global del genoma, los análisis de asociación genética y los estudios de ligamiento genético han contribuido a la identificación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) asociados con el riesgo de enfermedades cardiovasculares. A su vez, estos enfoques han permitido determinar nuevas posibles rutas patológicas de la

enfermedad, contribuyendo a identificar poblaciones susceptibles al riesgo⁶. Por tanto, el objetivo de este artículo es revisar las investigaciones recientes en el tema, a fin de aportar al mejor entendimiento de los factores genéticos que modulan los mecanismos fisiopatológicos responsables del desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

Enfoques para el descubrimiento de genes asociados a enfermedades cardiovasculares

La asociación entre polimorfismos genéticos y las enfermedades cardiovasculares es compleja y sus interacciones con otros factores de riesgo influyen la aparición de las mismas⁷. Las variantes que contribuyen al riesgo de la enfermedad se han identificado a través de tres enfoques: el análisis de ligamiento en estudios familiares, los análisis de asociación genética y los estudios de asociación genómica (GWAS)⁸. Para las formas mendelianas de enfermedades cardiovasculares, los estudios familiares han sido exitosos en la identificación de la mutación y el gen causal asociado. Por su parte, los estudios de asociación genética han permitido la identificación de genes candidato asociados a susceptibilidad para enfermedades cardiovasculares en ciertas poblaciones⁹. Finalmente, los GWAS han cobrado recientemente una importancia significativa en la investigación de la genética de dichas enfermedades ya que estudian cientos de SNPs posibilitando la identificación de nuevas rutas genéticas asociadas a la enfermedad⁸.

Estudios de ligamiento de base familiar

Las enfermedades con origen en una mutación simple usualmente se identifican mediante la conducción de estudios de ligamiento genético en familias con miembros afectados por varias generaciones. Estudios de agregación genética han demostrado que las enfermedades cardiovasculares presentan un importante componente de tipo familiar, evidenciado por la presentación de la enfermedad en pacientes jóvenes con historia familiar, considerándose hoy en día como un factor de riesgo independiente para la enfermedad¹⁰.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3012070>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3012070>

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