



Nota clínica

Cribado mutacional en genes relacionados con la hipertensión portopulmonar: análisis de 6 casos

Guillermo Pousada^{a,b,c}, Adolfo Baloira^d y Diana Valverde^{a,b,*}

^a Departamento de Bioquímica, Genética e Inmunología, Facultad de Biología, Universidad de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS-Galicia Sur), Pontevedra, España

^c Centro de Investigaciones Biomédicas (CINBIO), Pontevedra, España

^d Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de octubre de 2016

Aceptado el 12 de enero de 2017

On-line el xxx

Palabras clave:

Hipertensión arterial pulmonar

Hipertensión portopulmonar

Mutaciones

Estudio genético

Modificadores genéticos

R E S U M E N

Introducción: La hipertensión portopulmonar (HPP) es una enfermedad rara de baja incidencia y sin una alteración genética claramente identificada. El principal objetivo de este estudio fue analizar los genes y modificadores genéticos relacionados con la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con HPP.

Pacientes: Se seleccionaron 6 pacientes diagnosticados de HPP y se amplificaron las regiones exónicas y sus límites intrónicos de los genes y la región de interés en los modificadores genéticos.

Resultados: Se analizaron 6 pacientes diagnosticados de HPP y se compararon con 55 individuos sanos. Se identificaron mutaciones potencialmente patogénicas en 5 pacientes en alguno de los genes analizados. Ninguna de estas mutaciones, que se encuentran altamente conservadas a lo largo de la evolución, fue detectada en los controles analizados ni en las diferentes bases de datos consultadas (1000 Genomas, ExAC y DECIPHER). Tras el análisis de los modificadores genéticos encontramos diferentes variaciones que podrían favorecer el desarrollo de la enfermedad.

Conclusiones: El análisis genético en esta pequeña serie de pacientes con HPP ha mostrado un elevado número de mutaciones, siendo el gen *ENG* el que muestra una mayor frecuencia mutacional.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Mutational screening in genes related to porto-pulmonary hypertension: An analysis of 6 cases

A B S T R A C T

Introduction: Portopulmonary hypertension (PPH) is a rare disease with a low incidence and without a clearly-identified genetic component. The aim of this work was to check genes and genetic modifiers related to pulmonary arterial hypertension in patients with PPH in order to clarify the molecular basis of the pathology.

Patients: We selected a total of 6 patients with PPH and amplified the exonic regions and intronic flanking regions of the relevant genes and regions of interest of the genetic modifiers.

Results: Six patients diagnosed with PPH were analyzed and compared to 55 healthy individuals. Potentially-pathogenic mutations were identified in the analyzed genes of 5 patients. None of these mutations, which are highly conserved throughout evolution, were detected in the control patients nor different databases analyzed (1000 Genomes, ExAC and DECIPHER). After analyzing for genetic modifiers, we found different variations that could favor the onset of the disease.

Conclusions: The genetic analysis carried out in this small cohort of patients with PPH revealed a large number of mutations, with the *ENG* gene showing the greatest mutational frequency.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Pulmonary arterial hypertension

Porto-pulmonary hypertension

Mutations

Genetic analysis

Genetic modifiers

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dianaval@uvigo.es (D. Valverde).

Introducción

La hipertensión portopulmonar (HPP; ORPHA 275813) se considera una entidad clínica propia y se define como hipertensión arterial pulmonar (HAP; OMIM #178600; ORPHA 422) en presencia de hipertensión portal de cualquier causa, con o sin cirrosis hepática. Es un tipo poco frecuente de HAP que representa, según datos del registro REVEAL, poco más del 5% de las HAP¹. Para su diagnóstico es necesario que existan datos de hipertensión portal y valores hemodinámicos compatibles con HAP. No se conoce con exactitud su incidencia y prevalencia. En estudios realizados en pacientes enviados para evaluación de trasplante hepático se han observado porcentajes entre el 6 y el 8%². Los valores obtenidos en el registro español (REHAP) muestran un porcentaje de HPP sobre el total de HAP próximo al 6%, muy parecido al resto de registros³. Existen algunos factores que parecen asociarse a la presencia de HPP, como el sexo femenino o una etiología autoinmune de la hepatopatía, mientras que es menos frecuente en caso de hepatitis por virus C⁴.

La patogenia de la HPP no está totalmente esclarecida y las lesiones histológicas en las arterias pulmonares son indistinguibles de las que se observan en la HAP idiopática^{2,5}. Es posible que el estrés sobre la pared vascular causado por el aumento del flujo sanguíneo pulmonar asociado a la hipertensión portal, en presencia de una carga genética propicia, cause una alteración en el equilibrio entre las diferentes sustancias vasoactivas del endotelio, favoreciendo el desarrollo de las lesiones descritas anteriormente⁶.

Los datos sobre los genes implicados en esta enfermedad son muy limitados⁶, especulándose que podrían estar involucrados el gen que codifica el receptor tipo II de la proteína ósea morfogenética (*BMPR2*) y el gen del receptor tipo II de la activina tipo cinasa (*ALK1/ACVRL1*), ambos relacionados con la patogenia de la HAP. El gen *BMPR2* se encuentra alterado en cerca del 80% de los pacientes con HAP hereditaria y en hasta el 40% de aquellos con HAP idiopática⁷. Sin embargo, todavía no se han descrito casos de HAP asociada a HPP con mutaciones en estos genes.

El objetivo primordial de este trabajo ha sido el análisis de los genes principales y de los diferentes modificadores genéticos relacionados con la HAP, en pacientes con HPP, con la finalidad de profundizar en las bases moleculares de esta enfermedad.

Presentación de los pacientes

En este estudio se incluyeron 6 pacientes y el diagnóstico se realizó con base en la historia clínica, pruebas de imagen, biopsia hepática y estudios hemodinámicos. En todos los casos se realizó un cateterismo cardíaco derecho, considerando HAP si existía una presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg y una presión arterial de enclavamiento ≤ 15 mmHg sin tratamiento específico, siguiendo el protocolo acorde con las recomendaciones de la *European Respiratory Society/European Society of Cardiology*. Los pacientes se encontraban estables en el momento de la realización del cateterismo. Como controles se han utilizado muestras de 55 individuos sanos, sin familiares conocidos afectados de HAP, ya utilizadas en otros estudios publicados anteriormente⁷.

Todos los pacientes y los controles firmaron un consentimiento informado, de acuerdo con los principios éticos para la investigación médica en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki y promulgados por la Asociación Médica Mundial. El comité ético local (Comité Autonomo de Ética da Investigación de Galicia) dio su aprobación para el estudio.

De los 6 pacientes, en un caso la etiología de la hepatopatía fue autoinmune y en los otros 5, etílica. En el momento del diagnóstico 2 pacientes se encontraban en clase funcional (CF) II, 3 pacientes en CF III y uno en CF IV (fig. 1). Las características clínicas y hemodinámicas de los pacientes se muestran en la tabla 1.

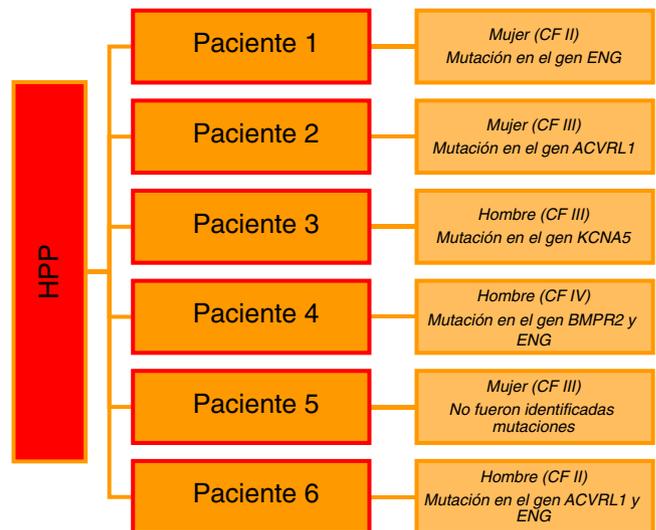


Figura 1. Características de los pacientes con hipertensión portopulmonar incluidos en este estudio. CF: clase funcional; HPP: hipertensión portopulmonar.

Resultados

Análisis mutacional

Tras un exhaustivo análisis *in silico*, se identificaron mutaciones potencialmente patogénicas localizadas en la región intrónica, o mutaciones sinónimas que pueden afectar al procesamiento del ARNm, o mutaciones de cambio de sentido, o mutaciones de cambio en la pauta de lectura. Mediante la caracterización genética de los genes *BMPR2*, *ACVRL1*, endoglina (*ENG*) y canales K⁺ dependientes de voltaje, miembro 5 (*KCNA5*) se identificó alguna mutación potencialmente patogénica en 5 de los 6 pacientes analizados (tabla 2). Ninguna de las mutaciones clasificadas como patogénicas fue detectada en el panel de 110 cromosomas control y han sido buscadas en diferentes bases de datos (1000 Genomas, ExAC y DECIPHER). Sin embargo, tan solo la mutación c.1633G > A (p.G545S) del gen *ENG* ha sido descrita anteriormente en la base de datos ExAC y ha sido clasificada como patogénica. Para clasificar estas variantes como patogénicas, hemos seguido las recomendaciones del Colegio Estadounidense de Genética y Genómica Médica⁸.

Asimismo, en estos pacientes se han identificado numerosos cambios clasificados como polimorfismos, y en uno de los pacientes se identificó la variación c.572G > A (p.G191N) en el gen *ENG*, que aunque el análisis *in silico* la clasifica como patogénica, otros estudios la clasifican como polimorfismo. Por este motivo, hasta que no se realicen estudios funcionales, debe ser clasificada como una variante de significado incierto.

Todas las mutaciones de cambio de sentido identificadas en este estudio se encuentran conservadas a lo largo de la evolución. El punto exacto de la secuencia salvaje donde se encuentra la mutación a estudio fue comparado con 10 especies diferentes.

Análisis de los modificadores genéticos

El polimorfismo c.1-1853_1897del44 en el gen del transportador de serotonina (*SLC6A4/SERT1*) está presente en 4 de los pacientes analizados. Para el gen de la endotelina-1 (*EDN1*), el polimorfismo c.5665G > T tan solo aparece en 2 de los pacientes analizados.

Los 3 polimorfismos estudiados, asociados al gen canal receptor de catión de potencial transitorio C, isoforma 6 (*TRPC6*), están presentes en algunos de los pacientes. La variación c.1-361A > T aparece en 4 de los pacientes, y las variaciones c.1-254C > G y c.1-218C > T están presentes en 3 de los pacientes, cada una. El polimorfismo

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5680744>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5680744>

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