

# Enfermedad coronaria y Marcadores Genéticos

## – El locus 9p21 y su utilidad clínica –

Dr. Mario Stoll<sup>1</sup>, Dra. Bioquímica Clínica Patricia Esperón<sup>2</sup>, Dra. Mariana Lorenzo<sup>3</sup>,  
Dr. Andrés Marino<sup>4</sup>, Dra. Virginia Collazi<sup>5</sup>, Prof. Dra. Adriana Bellosó<sup>6</sup>  
Centro de Genómica Médica, CGMed - Montevideo - Uruguay

Los nuevos marcadores genéticos ilustran el uso de la genómica en diagnóstico y prevención y nos permiten analizar mejor el gran hiato existente entre el conocimiento generado y su incorporación práctica a la clínica, como una oportunidad para médicos y pacientes.

A mediados del 2007 la revista Science publicó los primeros artículos que referían a una variante común en el cromosoma 9 que afectaba el riesgo de infarto y enfermedad coronaria.<sup>(1,2)</sup> Estos trabajos identificaron variantes genéticas en la región llamada 9p21 que fueron rápidamente replicados en estudios de asociación independientes y que pronto llegaron a las más importantes revistas médicas.<sup>(3,4)</sup>

Una profusión de estudios en diferentes poblaciones confirmaron que entre cientos de miles de variantes comparadas en estudios caso-control para infarto agudo de miocardio (IAM) y Enfermedad Coronaria (EC) surgían marcadores en la región 9p21 (alelos con frecuencias altas en la población) que se asociaban sistemáticamente a un incremento de entre 20 y 30% por copia del alelo de riesgo.

### Introducción

Estamos comprendiendo que la EC no solo es multifactorial y poligénica en la mayoría de sus presentaciones, sino que es una enfermedad crónica con múltiples estadios de desarrollo, con componentes inflamatorios, ateroscleróticos, pro-trombóticos, endoteliales y neurohumorales en los que el IAM es una expresión aguda.

Muchos genes han participado para llegar al infarto o para evitarlo, y como se conocen más sus diferencias y sus productos proteicos, de hecho podemos buscar marcadores que estén presentes con más frecuencia en aquellos que presentaron IAM que en aquellos que no lo presentaron.

La búsqueda de indicadores de predictividad combinando factores tradicionales y nuevos factores de riesgo genético es ahora común.<sup>(9)</sup>

La estrategia de buscar variabilidad en genes “*candidatos*” de reconocida participación en los procesos fisiopatológicos que generan componentes de la enfermedad coronaria, determinó la participación esperada de genes como ApoE (*una apolipoproteína constituyente de las partículas de VLDL y HDL*). Así, un individuo con un genotipo de riesgo en estas variantes tiene un **riesgo aumentado** de sufrir patología coronaria, riesgo

que se modifica significativamente en presencia de un medio ambiente adverso como el tabaquismo y positivamente frente a la respuesta de disminución del LDLc a las estatinas (*ver Figura 1*).

### Evidencia Experimental

Resultados en el mismo sentido fueron presentados en el pasado Congreso Mundial de Cardiología, evaluando la combinación de polimorfismos genéticos y el estatus de fumador en familias seleccionadas por una historia familiar positiva en 173 pacientes de la Policlínica de Genética Cardiovascular (un emprendimiento conjunto entre el Departamento de Cardiología del Hospital de Clínicas y la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular).

El alelo E4 de ApoE se asoció con un mayor riesgo de EC, IAM y revascularización en no fumadores y estos riesgos aumentaban en los fumadores como era esperable (*ver Figura 2*). La presencia del alelo E4 en no fumadores sin embargo, arrojó un riesgo

1. Director de CGMed Centro de Genómica Médica. Montevideo, Uruguay
2. Química Farmacéutica, Bioquímica Clínica. Directora Técnica de CGMed; Prof. Adjunta Biología Molecular. Facultad de Química. UdelaR.
3. CGMed; Residente de Hematología, MSP.
4. CGMed; Residente de Cardiología, MSP.
5. CGMed; Cardióloga.
6. CGMed; Ex Profesora de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR.