

POST-GENOMIC CARDIOLOGY

Editado por José Marín-García. Academic Press, Estados Unidos. 2007: 680 páginas, 81 figuras y 96 tablas. ISBN 978-1-4051-7362-9.

En los últimos años hemos podido presenciar una gran eclosión en la investigación de las bases genéticas de diferentes enfermedades y, entre ellas, las enfermedades cardiovasculares. Además, el conocimiento de las bases genéticas se ha extendido al estudio de la expresión génica y su regulación, incluidas la transcripción (transcriptómica) y la síntesis de proteínas (proteómica) y, después, los mecanismos moleculares que intervienen en las células, como las vías y las cascadas de señalización. En este trabajo, el autor presenta una revisión de todos estos aspectos relacionados con la genómica de las enfermedades cardíacas.

Es un libro escrito por José Marín-García, que cuenta con la participación de dos colaboradores. Este hecho singular en nuestros días, en los que estamos acostumbrados a libros en que participan múltiples autores, da homogeneidad a los diferentes capítulos del libro y facilita la lectura. Al final de cada capítulo hay un resumen muy útil de las principales conclusiones y los mensajes presentados. La mayoría de los capítulos cuenta con una bibliografía muy extensa (actualizada hasta 2005), lo que facilita la consulta de las fuentes de información originales. Hay muchas tablas que resumen la información; como aspecto mejorable, habría que señalar que las figuras que se presentan en la mayoría de los capítulos son de baja calidad.

El libro tiene 10 secciones bien diferenciadas, y dentro de cada sección hay varios capítulos (entre 1 y 5) en los que se presentan distintos aspectos relacionados con la genómica de las cardiopatías.

El libro se inicia con una primera sección en la que se presenta una introducción general sobre el funcionamiento bioquímico, celular y molecular del corazón en condiciones normales. En esta sección se incluyen cinco capítulos, en los que se introducen y revisan conceptos básicos relacionados con la estructura de los genes, los procesos de transcripción y síntesis de proteínas, y el ciclo celular. Luego nos presenta los métodos y las técnicas de laboratorio que se utilizan para el estudio bioquímico y molecular, pasando desde el análisis del ADN a la cuantificación de su expresión, los métodos de proteómica y otras tecnologías en desarrollo. También se revisan las diferentes técnicas existentes para regular la expresión génica de los cardiomiocitos y las células endoteliales en modelos *in vitro*, en modelos animales *in vivo* y la experiencia de su uso en humanos. En el capítulo 4, el autor presenta las técnicas utilizadas para el estudio de la funcionalidad celular *in vivo*, los métodos de cultivo de líneas celulares, y el trasplante de células madre de diferentes orígenes (embrionario, osteomuscular, de médula ósea, de miocitos cardíacos, etc.). Por último, en el quinto capítulo de la sección se presenta una excelente revisión de las vías de señalización celular que regulan el crecimiento, la proliferación y la funcionalidad de diferentes líneas celulares cardíacas, especialmente los miocitos.

En la segunda sección, el autor presenta en dos capítulos una revisión interesante y exhaustiva sobre aspectos relacionados con la cardiología pediátrica. En el primer capítulo se revisan los conocimientos actuales sobre el análisis molecular y genético del desarrollo cardíaco embrionario. Se describen los factores que regulan la diferenciación del mesodermo en células cardíacas, las vías de señalización celular que intervienen en este proceso de diferenciación, los factores de transcripción que regulan la migración de los precursores cardíacos, los que intervienen en el plegamiento cardíaco, la definición de las identidades derecha e izquierda y la formación de las cavidades cardíacas. También se describen diversos factores ambientales que pueden afectar al desarrollo cardíaco, como pueden ser fármacos, tóxicos, infecciones, etc. En el segundo capítulo de esta sección se describen las principales mutaciones conocidas e implicadas en las diferentes cardiopatías congénitas.

La sección III es una de las más extensas, con cinco capítulos dedicados al análisis de la cardiopatía isquémica, la angiogénesis y la hipertensión. Los primeros dos se centran en las bases moleculares de la arteriosclerosis, la dislipemia y la trombosis. Se presenta información que proviene de los estudios de ligamiento en grupos familiares que han permitido identificar diferentes zonas del genoma en las que pueden existir genes relacionados con estas alteraciones, y la que proviene de los estudios de asociación basados en genes candidatos que han aportado, como dice el autor, información controvertida fundamentalmente porque los resultados no se han reproducido en distintas poblaciones. En estos dos capítulos falta una referencia a los resultados del estudio HapMap, que ha descrito el patrón de desequilibrio de ligamiento (asociación) que existe entre los diferentes marcadores genéticos descritos en el genoma y ha descrito bloques que contienen marcadores muy asociados entre sí, de manera que mediante la genotipificación de uno de estos marcadores se recoge gran parte de la variabilidad genética descrita en ese bloque. Esta información ha permitido la realización de estudios de asociación con genotipificación total del genoma (*genome-wide association studies*) en los que se genotipan entre 500.000 y 1 millón de marcadores genéticos en cada persona y se capta un 70-80% de la variabilidad genética descrita en el estudio HapMap. Este tipo de estudios se han realizado en los últimos 2 años y han sido muy útiles para identificar nuevas variantes genéticas y genes asociados con el riesgo de enfermedades complejas, entre ellas la cardiopatía isquémica. El National Human Genome Research Institute de Estados Unidos tiene una página *web* en la que se van actualizando los nuevos resultados provenientes de este tipo de estudios (<http://www.genome.gov/26525384>). También faltan referencias a otros factores de riesgo cardiovascular, especialmente la diabetes.

En los dos capítulos siguientes de esta sección se presentan las vías celulares y moleculares que intervienen en la protección cardíaca inducida por el condicionamiento isquémico, y se describe el proceso de neovascularización cardíaca. En el último capítulo de la sección se revisan los conocimientos actuales sobre la hipertensión arterial sistémica y las mutaciones descritas como causales en la hipertensión pulmonar.

En las dos secciones siguientes, se describen los genes y las vías de señalización involucradas en las miocardiopatías (hipertrofica, dilatada idiopática, restrictiva, displasia arritmogénica de ventrículo derecho), en la respuesta cardiaca a la inflamación y la infección, y en la aparición de insuficiencia cardiaca en pacientes con cardiopatía isquémica o hipertensión. El libro también trata de las bases moleculares de las arritmias describiendo los genes involucrados en el síndrome de QT largo, el síndrome de Brugada, la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica y la fibrilación auricular. En estas últimas secciones se echa a faltar información que podría tener utilidad clínica, como la descripción de mutaciones que se asocien con un peor pronóstico en diferentes cardiopatías.

Las últimas tres secciones del libro, con un capítulo cada una, tratan de una forma no muy profunda aspectos relacionados con diferencias entre sexos, factores ambientales y el envejecimiento del sistema cardiovascular.

En conclusión, se trata de un libro muy interesante centrado en mecanismos moleculares relacionados con diferentes cardiopatías, que sin duda puede ser de gran utilidad para cardiólogos e investigadores de distintas áreas (farmacología, investigación básica, clínica, epidemiología) interesados en estos mecanismos. El libro está centrado en la descripción de estos mecanismos y no profundiza en la utilización del conocimiento actual en la práctica clínica diaria. Probablemente esta limitación no sea responsabilidad del autor, sino que está determinada porque en muchas ocasiones trasladar toda esta información a la práctica clínica (desarrollo de nuevos fármacos, identificación de nuevos biomarcadores diagnósticos o pronósticos, etc.) tarda años o no se hace efectiva nunca.

Roberto Elosua

Instituto Municipal de Investigación Biomédica.
Barcelona. España.