



5008-5. LA VARIANTE ALÉLICA SMAD2RS29725537:C> A SE ASOCIA CON EL ORIGEN ANÓMALO ELEVADO DE LAS ARTERIAS CORONARIAS EN EL RATÓN DE LABORATORIO

María Carmen Fernández, Miguel A. López-Unzu López, María Teresa Soto-Navarrete, Laura Martín-Chaves, Bárbara Pozo-Vilumbrales, Ana Carmen Durán y Borja Fernández

Universidad de Málaga.

Resumen

Introducción y objetivos: El origen anómalo elevado de una arteria coronaria (*high take off* [HTO]) es una anomalía congénita con una prevalencia del 0,36%, frecuentemente acompañada por un origen de la arteria en ángulo agudo, ostium en forma de hendidura y recorrido intramural del tronco coronario. Todas estas variantes anatómicas pueden causar isquemia grave y muerte súbita cardiaca. El HTO tiene una incidencia de alrededor del 60% en los ratones de la cepa C57Bl/6 (B6), mientras que está ausente en la cepa Balb/c (BC). Tras estudiar el HTO en híbridos B6C (B6xBC), encontramos que las incidencias concuerdan con una herencia mediada por un alelo causal dominante, presente en la cepa B6, y otro modificador dominante en la cepa BC que reduce la incidencia de HTO. El objetivo de este estudio es identificar genes responsables del desarrollo de HTO.

Métodos: Se ha realizado un estudio de ligamiento genético en ratones B6C mediante el uso de microsatélites (MIT). Tras la selección de un gen candidato (*Smad2*) y la identificación de una variante alélica (SNP) en la cepa B6, se realizó un genotipado de dicha variante (*Smad2rs29725537:C > A*) mediante PCR-RFLP.

Resultados: Una región de 2.699.738 pb en el cromosoma 18, entre los marcadores MIT-49 y 106, se asoció con la presencia de HTO. Esta región cromosómica incluía un total de 9 genes entre los que *Smad2* fue seleccionado como gen candidato, debido a sus funciones relacionadas con la formación de la raíz aórtica. El análisis comparativo de la secuencia de *Smad2* entre las cepas de ratón B6 y BC reveló la presencia de un SNP intrónico (*Smad2rs29725537:C > A* o *Smad2C > A*) ubicado en la zona de splicing 5' del intrón 10-11. El genotipado de 104 individuos híbridos B6C de segunda a quinta generación, reveló una asociación estadísticamente significativa (p A y la presencia de HTO).

Conclusiones: Nuestro estudio de asociación genotipo-fenotipo apunta a la variante alélica *Smad2rs29725537:C > A* como un factor causal de HTO en ratones. Dada la expresión casi ubicua del gen *Smad2* y su implicación en el desarrollo embrionario y la homeostasis de múltiples tejidos, proponemos 1) estudiar el papel de *Smad2* durante la coronariogénesis, 2) explorar la posible asociación de la variante alélica con otros fenotipos (gravedad, predisposición a patologías) y 3) iniciar la búsqueda de la variante en pacientes.