Estudios de polimorfismos genéticos e infarto de miocardio: ¿una especie en vías de extinción?

Juan Carlos Kaski

Cardiovascular Biology Research Centre. Cardiac and Vascular Sciences. St George's. University of London. Londres. Reino Unido.

Estudios clínicos indican que casi el 10% de los eventos coronarios agudos ocurren en pacientes menores de 45 años de edad, en quienes se ha estimado que el componente genético contribuye en un porcentaje que oscila entre un 20 y un 60%¹. En estos individuos jóvenes, menores de 45 años con infarto agudo de miocardio (IAM)², pareciera que existe una disminución de la actividad fibrinolítica del plasma, que podría ser un posible factor causal de los eventos coronarios agudos en esta población. Concentraciones plasmáticas elevadas del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) se asocian a eventos trombóticos³. Se ha descrito una asociación entre el polimorfismo 4G/5G en el gen de PAI-1 y el infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) en pacientes jóvenes. Este polimorfismo consiste en la inserción/delección de una base guanina en la región promotora en la posición -675, que resulta en la presencia de los alelos 4G o 5G, y ejerce una acción reguladora sobre la concentración plasmática de PAI-1^{4,5}. Existen diferencias en la frecuencia de presentación del polimorfismo 4G/5G en la población mundial, lo cual se traduce en una variación en la concentración plasmática de PAI en las distintas poblaciones. El incremento de la concentración de PAI-1 en plasma se asocia a un aumento de mortalidad e IAM en sujetos menores de 45 años. Se ha publicado también que los individuos homocigotos para el alelo 4G (4G/4G) tienen concentraciones de PAI-1 más elevadas que los sujetos homocigotos para el alelo 5G (5G/5G)⁶. Sería de esperar, entonces, que los individuos homocigotos para el alelo 4G/4G tengan una mayor actividad trombogénica y, por ende, una mayor incidencia de IAM. Sin embargo, los resul-

tados de los estudios que previamente han investigado esta asociación son contradictorios.

En el presente número de la Revista, Isordia Salas et al⁷ presentan los resultados de un estudio interesante acerca de la relación entre el polimorfismo 4G/5G del gen del PAI-1 en pacientes jóvenes (edad $\leq$ 45 años) con IAMCEST y su posible influencia en la regulación de la concentración plasmática de PAI-1. Para ello, estos investigadores reclutaron a 127 pacientes consecutivos de edad $\leq$ 45 años con IAMCEST ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (México), durante el periodo de enero de 2006 a marzo de 2007, y a 127 donantes de sangre, supuestamente sin factores de riesgo cardiovascular (FRCV), que representan el grupo control del estudio. La determinación de la concentración plasmática de PAI-1 se hizo en muestras sanguíneas 6 semanas después del IAMCEST utilizando una técnica inmunoenzimática (ELISA) (Coaliza PAI-1, Chromogenix, Milán, Italia). La determinación genotípica se llevó a cabo en ADN obtenido de concentrado leucocitario utilizando técnicas de PCR.

Los hallazgos más importantes de este estudio son los siguientes:

– El genotipo más frecuente en el grupo de pacientes con IAMCEST fue el 4G/5G, tanto que el genotipo 4G/4G fue hallado en sólo el 7% de los casos. No ha habido diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia alélica entre los grupos control y los casos de IAM.

– En el análisis multivariable de regresión logística para riesgo de IAM, la presencia del alelo 4G se asoció a un riesgo aumentado de infarto de miocardio (*odds ratio* [OR] = 2,29), pero éste fue menor que el asociado a factores de riesgo cardiovascular convencionales, como el tabaquismo, la hipertensión arterial y los antecedentes familiares de enfermedad coronaria. La presencia de tabaquismo se asoció con un riesgo > 15 veces mayor comparado con el riesgo pronosticado por la presencia del polimorfismo genético. Este hallazgo indica que la contribución del polimorfismo estudiado, a pesar de su

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 365-72

Correspondencia: Prof. J.C. Kaski, MD, DSc, DM (Hons), FACC, FESC, FRCP.
Cardiac and Vascular Sciences. St George's, University of London.
Cranmer Terrace. London SW 17 0RE. United Kingdom.
Correo electrónico: jkaski@sgul.ac.uk

valor como marcador independiente de riesgo, quizá tenga escaso peso desde un punto de vista clínico —comparado con otros FRCV establecidos— en la génesis de un episodio agudo cardiovascular. La contribución adicional de este marcador, en el contexto de otros marcadores de riesgo, debe investigarse específicamente para definir la utilidad clínica de este polimorfismo del gen del PAI-1.

En este estudio, las concentraciones más altas de PAI-1 ocurrieron en los sujetos con polimorfismo 4G/4G, las intermedias en los 4G/5G y las menores en los grupos 5G/5G; sin embargo, el porcentaje de sujetos 4G/4G en el grupo con IAM fue menor que en el grupo control (el 7,1 frente al 13,4%) siendo mayor el grupo que presentaba un polimorfismo 4G/5G (50,4%). Esto indica que la presencia del alelo 4G *per se* es insuficiente para el desarrollo de un IAMCEST y es necesaria la interacción con otros FRCV tradicionales para que éste ejerza su efecto deletéreo. Este hallazgo puede tener una aplicación clínica, tal como señalan los autores, si se verifica en estudios con un número mayor de pacientes y controles, apareados estrictamente por FRCV.

Los sujetos homocigotos para 4G tienen concentraciones en sangre de PAI-1 mayores que los homocigotos para 5G. Los autores indican que el alelo 4G es un FRCV de desarrollo de IAMCEST en sujetos mayores de 45 años, y representa un riesgo moderado de IAM en personas con antecedentes de tabaquismo.

La conclusión final —en que se propone que el alelo 4G es un factor independiente de riesgo de IAMCEST en sujetos jóvenes, por lo que su identificación, al igual que la de otros factores, podría ser útil en estrategias de prevención primaria— requiere confirmación en futuros estudios.

El estudio de Isordia-Salas et al⁷ publicado en este número de la Revista acerca de la asociación entre PAI-1 e IAMCEST es típico de muchos estudios basados en el análisis de un gen «candidato», donde se analizan polimorfismos de este gen en relación con un problema clínico. En este caso, los hallazgos iniciales son positivos, aunque el número de casos y controles es reducido. Como confirmación del hallazgo, surge el hecho de que las concentraciones de PAI-1 fueron mayores en los individuos 4G/4G. Este dato, sin embargo, debe tomarse con cautela, ya que se basa en sólo 9 casos portadores del genotipo. Estos resultados requieren validación en estudios que repliquen este modelo y utilicen mayor número de casos y controles.

Consideraciones finales

El campo de los estudios de asociación genética ha evolucionado marcadamente en los últimos

5 años, con el advenimiento de técnicas que permiten el análisis de hasta un millón de variantes genéticas en experimentos únicos. En vista de este enorme avance, el «humilde» estudio focalizado en un gen «candidato», en una sola variante genética, aparece en la actualidad como una herramienta de investigación de escaso poder. Sin embargo, este tipo de estudios tienen mérito cuando se aplica de modo adecuado y en las circunstancias apropiadas; por ejemplo, cuando se trata de una población muy específica, como la investigada en el presente trabajo. Aún así, en estos casos es importante obtener evidencia objetiva de la funcionalidad de la variante genética estudiada.

Los estudios de replicación continúan siendo la forma más simple de confirmar el significado de este tipo de hallazgos genéticos. Sin embargo, esto puede ser difícil cuando se trata de grupos muy específicos, con reducido número de sujetos. En estos casos, la replicación del hallazgo en dos grupos distintos frecuentemente produce datos de más valor científico que el simple hallazgo en un grupo de estudio más numeroso.

Los estudios funcionales son importantes también en este contexto, y ayudan a responder a una serie de preguntas que aseguran la validez de la información obtenida. Entre ellas: ¿la variante hallada aumenta la expresión del gen?, ¿la cantidad circulante de la proteína cambia en proporción directa con el número de variantes?, ¿existe una gradación lógica entre los individuos homocigotos y los heterocigotos?, ¿cuáles son el verdadero significado y el poder estadístico de la evidencia publicada previamente? Muchas de estas preguntas requieren la utilización adecuada de datos provenientes de estudios que involucren la genómica, la proteómica y la metabolómica. Esta es una tendencia que irá en aumento en la medida que nuestro conocimiento de la genética y de las consecuencias funcionales que resultan de estas variantes genéticas, como la estudiada por Isordia-Salas et al⁷, se hagan más aparentes. Una cosa es, desde mi punto de vista, obvia en el momento actual: el humilde estudio de genes «candidatos» es una especie en vías de extinción que deberá evolucionar rápida y profundamente para poder sobrevivir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kraus WE. Genetic approaches for the investigation of genes associated with coronary heart disease. *Am Heart J*. 2000;140:S27-35.
2. Mannucci PM, Bernardinelli L, Foco L, Galli M, Ribichini F, Tubaro M, et al. Tissue plasminogen activator antigen is strongly associated with myocardial infarction in young women. *J Thromb Haemost*. 2005;3:280-6.

3. Kholer HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342:1792-801.
4. Nordt TK, Lohrmann J, Bode C. Regulation of PAI-1 expression by genetic polymorphism. Impact on atherogenesis. *Thromb Res.* 2001;103 Suppl 1:S1-5.
5. Eriksson P, Kallin B, Van't Hooft FM, Bavenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:1851-5.
6. Dawson S, Hamsten A, Wiman B, Henney A, Humphries S. Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity. *Arterioscler Thromb.* 1991;11:183-90.
7. Isordia-Salas I, Leños-Miranda A, Sainz IM, Reyes-Maldonado E, Borrayo-Sánchez G. Asociación entre el polimorfismo 4G/5G en el gen del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) con infarto agudo de miocardio con elevación del ST en pacientes jóvenes. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:365-72.