

La variante alélica *Smad2*rs29725537:C>A se asocia con el origen anómalo elevado de las arterias coronarias en el ratón de laboratorio.

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

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 severa 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 (*Smad2*rs29725537: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 (*Smad2*rs29725537:C>A o *Smad2*^{C>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 ($p < 0.05$) entre el alelo *Smad2*^{C>A} y la presencia de HTO.

Conclusiones: Nuestro estudio de asociación genotipo-fenotipo apunta a la variante alélica *Smad2*rs29725537: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 (severidad, predisposición a patologías) y 3) iniciar la búsqueda de la variante en pacientes.

Financiación: CGL2017-85090-P, PI-0530-2019, PRE2018-083176, IBIMA y FEDER.