

## COMENTÁRIO EDITORIAL

# Factores Genéticos e a Doença Cardiovascular [110]

MAFALDA BOURBON

Investigadora, responsável pelo Grupo de Investigação Cardiovascular, Unidade de I&D  
Departamento de Promoção da Saúde e Doenças Crónicas, Instituto Nacional de Saúde Dr Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal  
Grupo de Estudos de Biologia Celular e Genética Cardiovascular (GEBCCG)  
Sociedade Portuguesa de Cardiologia, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2008; 27 (12):1559-1563

**Palavras-Chave**

Doença cardiovascular, genética, polimorfismo, mutação

**Genetic Factors and Cardiovascular Disease****Key words**

Cardiovascular disease; Genetics; Polymorphism; Mutation

As formas comuns de doença cardiovascular (DCV) têm uma etiologia complexa, envolvendo múltiplas influências genéticas e interações ambientais muito importantes. Devido a esta complexidade tem sido difícil de aplicar as mesmas técnicas moleculares que revolucionaram a compreensão das doenças Mendelianas (onde só um gene com uma mutação é causador da doença), às doenças multifactoriais como a DCV, e a sua causa subjacente, a aterosclerose<sup>(1)</sup>.

As DCV são a maior causa de mortalidade nos países desenvolvidos o que faz com que a compreensão da genética cardiovascular seja uma prioridade na investigação científico-médica. Para o desenvolvimento destes estudos é necessário a colaboração cada vez mais estreita entre clínicos e investigadores e um aumento da capacidade da tecnologia actual. O clínico tem que fazer uma avaliação muito crítica das manifestações da doença e analisar estas manifestações no contexto da história clínica familiar, uma vez que o conhecimento actual nos revela que os factores de risco são na sua maioria hereditários e, por essa razão, influenciados por factores genéticos. A história familiar representa as contribuições e interações únicas, genómicas e ecológicas, que afectam o perfil metabólico durante a vida de uma família. É do conhecimento comum que a história familiar de DCV é um factor preditivo significativo do risco

The common forms of cardiovascular disease (CVD) have a complex etiology in which the interactions between multiple genetic and environmental factors play an important part. This complexity means that the techniques of molecular biology that have revolutionized our understanding of Mendelian diseases, in which a mutation in a single gene causes the disease, cannot easily be applied to multifactorial diseases such as CVD and its underlying cause, atherosclerosis<sup>(1)</sup>.

Cardiovascular disease is the leading cause of death in developed countries, which makes an understanding of cardiovascular genetics a priority in medical research. This research requires ever closer collaboration between clinicians and researchers and further technological advances. The clinician must make a careful assessment of the manifestations of the disease and analyze them in the light of the family history, since we now know that most risk factors are hereditary and are thus influenced by genetic factors. The family history represents the contribution of unique interactions between genome and environment that affect the metabolic profile of family members. It is well known that a family history of CVD is a strong predictor of an individual's cardiovascular risk, even after adjustment for personal risk factors such as hypertension, smoking, and lipid abnormalities. While some guidelines, such as

cardiovascular de um indivíduo mesmo depois de se ajustar o risco tendo em conta os factores de risco pessoais como a hipertensão, hábitos tabágicos e níveis de lipoproteínas alterados. Alguns indicadores clínicos de risco como as *guidelines* do *National Cholesterol Education Program III* dão importância à história familiar, enquanto outros não dão, como é o caso do *Score* de risco de Framingham. Vários estudos centrados em famílias demonstraram vantagens no estudo das famílias em vez do estudo de indivíduos, o que evidencia a importância da análise da história familiar quando da avaliação de um doente. Embora tenham havido progressos extraordinários na prevenção primária das DCV nos últimos 20 anos, muito mais pode ser conseguido se o clínico se centrar mais na família como uma unidade e um alvo específico de prevenção da doença<sup>(2)</sup>.

Já foram descritos uma série de factores de risco cardiovasculares independentes e, todos têm na maioria uma ligação forte a factores genéticos, sendo que nuns casos a relação é mais linear do que noutros. Sabemos que por exemplo o colesterol elevado pode ser de origem genética quando o doente apresenta uma mutação patogénica no gene que codifica para o receptor das LDL, no gene que codifica para a ApoB ou mais raramente no gene que codifica para a Pro-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (PCSK9). Neste casos a mutação num destes genes afecta gravemente a função da proteína, sendo que normalmente o alelo com a mutação não produz uma proteína funcional causando deste modo a Hipercolesterolemia Familiar, uma doença monogénica com transmissão mendeliana e com elevado risco cardiovascular. Por outro lado polimorfismos nestes genes ou outros envolvidos no metabolismo lipídico (como no gene da APOE, SREBP entre outros) têm um efeito menor, afectando ligeiramente a actividade da proteína mas, podem ser responsáveis por um aumento ligeiro dos níveis de colesterol (polimorfismos funcionais) não causando doença<sup>(3, 4)</sup>. No entanto factores genéticos como os polimorfismos podem contribuir significativamente para a patogénese da doença, mas não isolados, tem de se analisar a interacção de múltiplos polimorfismos em múltiplos genes que codificam para várias proteínas envolvidas na etiopatogenese molecular das DCV. Todos estes polimorfismos interagem entre eles aumentando

those of the National Cholesterol Education Program (ATP III), emphasize the importance of family history among risk markers, others, such as the Framingham Risk Score, do not. Family-centered studies have certain advantages over studies of individuals, which highlights the importance of analyzing family history when assessing a patient. Despite the extraordinary progress in primary prevention of CVD in the last twenty years, even more could be achieved if the clinician focused more on the family as a unit and as the target of disease prevention<sup>(2)</sup>.

Of the many independent cardiovascular risk factors that have been identified, all have a link - in most cases a strong one - to genetic factors, which is more linear in some cases than in others. For instance, high cholesterol levels may be of genetic origin if the patient has a pathogenic mutation in the LDL receptor gene, the ApoB gene, or less commonly the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene. In such cases the mutation affects the protein so severely that it does not function, leading to familial hypercholesterolemia, a single-gene disease with Mendelian transmission and high cardiovascular risk. By contrast, functional polymorphisms in these or other genes involved in lipid metabolism, such as the genes for ApoE and SREBP, have less effect, leading to minor changes in the protein which, although responsible for a slight increase in cholesterol levels, do not cause disease<sup>(3, 4)</sup>. However, polymorphisms and other genetic factors can play a significant part in disease development, but not in isolation; it is necessary to analyze the interaction of multiple polymorphisms in multiple genes coding for various proteins involved in the etiopathogenesis of CVD. Polymorphisms interact, increasing or reducing the overall pathogenic effect, while at the same time the final phenotypic expression is constantly being modulated by non-genetic factors, which can be environmental and/or behavioral. The heterogeneity resulting from the different genetic susceptibility of each individual means that a thorough analysis is required of all the polymorphisms involved in the etiopathogenesis of CVD. The complexity of this analysis is such that a test of CVD susceptibility can only be developed with the help of new technologies such as DNA chips, which provide information on several different loci (multiple genetic changes each making a small

ou diminuindo o efeito patogénico total e ao mesmo tempo a expressão fenotípica final está constantemente a ser modulada por outros factores não genéticos (ambientais ou comportamentais). Devido a heterogenidade criada pelas diferentes susceptibilidades genéticas de cada indivíduo é necessário fazer uma análise profunda incluindo todos os polimorfismos envolvidos na etiopatogenese da DCV. Todo este processo é muito complexo e só com a ajuda de novas tecnologias que permitam o desenvolvimento de chips de DNA que possam testar a susceptibilidade (predisposição) e que possam dar informação sobre múltiplos loci (onde multiplas alterações genéticas têm a sua contribuição mas cada uma numa pequena proporção) é que se poderá chegar ao desenvolvimento de um teste de susceptibilidade para as DCV<sup>(6)</sup>.

Apesar do exemplo do colesterol ser bastante explicativo dos complexos processos biológicos que demonstram a diferença entre uma mutação e um polimorfismo e, que um factor de risco mais do que conhecido pode ter na sua base várias alterações genéticas, há cada vez mais factores de risco cardiovasculares com base genética. Por exemplo a paraxonase uma enzima estudada já há alguns anos, importante pelas suas capacidades antioxidantes e que foi demonstrado ser importante na determinação da capacidade das HDL (à qual esta enzima está ligada) de proteger as partículas LDL contra modificações oxidativas, apresenta dois polimorfismos no seu gene PON1 nas posições 55 e 192. Enquanto que a alteração Glu192Arg parece ser a maior determinante da actividade da enzima, a alteração Leu55Met parece que também modula a a actividade desta enzima. Estas alterações têm sido descritas como associadas à DCV<sup>(6)</sup>.

Mais uma vez estes polimorfismos que têm vindo a ser alvo de múltiplos estudos, só farão sentido numa análise de risco da DCV se forem analisados conjuntamente com um grande número de outras alterações em genes envolvidos na etiopatogenese da DCV. É impossível determinar o risco cardiovascular de um indivíduo baseado somente em alguns polimorfismos. Como anteriormente já foi referido tem que se desenvolver um teste de susceptibilidade baseado em vários genes, que seja útil, de fácil acesso e compreensão para os clínicos.

contribution to an individual's predisposition to disease)<sup>(5)</sup>.

Although cholesterol levels are a good example of the complexity of the biological processes underlying the difference between a mutation and a polymorphism, and that a well-known risk factor may be the result of various genetic alterations, an increasing number of cardiovascular risk factors are known to have a genetic basis. One example is paraoxonase, which has been the subject of research for some years. This enzyme, as well as having important antioxidant properties, has been shown to have a significant effect in determining the ability of HDL (to which it binds) to protect LDL particles against oxidative modification. There are two polymorphisms of the PON1 gene at positions 55 and 192: while the Glu192Arg allele appears to have a greater influence on the enzyme's activity, the Leu55Met allele also appears to have some effect. These alterations have been reported as being associated with CVD<sup>(6)</sup>. Notwithstanding all the studies on these polymorphisms, their importance in assessment of CVD risk will only become apparent if they are analyzed together with a large number of other changes in genes involved in the etiopathogenesis of CVD. An individual's cardiovascular risk cannot be determined solely on the basis of a few polymorphisms. As stated above, it is necessary to develop a test for susceptibility that examines various genes and that is useful and easy for clinicians to use and to interpret.

It is important that work continues on cataloguing the genetic variations associated with CVD, and in particular that statistical methods be developed to deal with the enormous quantities of information produced by the increasingly powerful and sophisticated high-throughput equipment being used to sequence the human genome, especially the SNPs (single-nucleotide polymorphisms) that are found throughout the genome and that are used as markers in genetic studies. Scientific advances in this area will increase the probability that the genetic determinants of CVD will soon be found; it will then be possible to improve risk stratification of individual patients and to develop new therapies<sup>(7)</sup>.

Cardiovascular genetics is a growing field in which the precise causes of many pathologies have already been determined, the mechanisms

É da maior importância que a investigação avance com a catalogação das variações genéticas na DCV, que sejam desenvolvidos novos métodos estatísticos para lidar com a quantidade imensa de dados genéticos que estão a ser gerados por cada vez mais eficientes e sofisticados equipamentos de *high-throughput* para análise do genoma, mais especificamente através da análise de SNPs (single nucleotide polymorphisms) espalhados por todo o nosso genoma e que servem de marcadores para estes estudos. Estes avanços na ciência aumentarão a possibilidade de um dia, num futuro próximo, se encontrarem os determinantes genéticos da DCV, podendo-se nessa altura redefinir a estratificação do risco cardiovascular de cada indivíduo e contribuir para o desenvolvimento de novas terapias<sup>(7)</sup>.

A genética cardiovascular é uma área em expansão na qual descobertas têm sido feitas que identificam com precisão a causa de muitas patologias, que esclarecem os mecanismos adjacentes a cada patologia e até se tem conseguido definir subtipos de patologias dentro de patologias já bem conhecidas. Para os investigadores, médicos e doentes a genética cardiovascular está a ter um impacto crescente na definição e diagnóstico da doença, na delimitação do prognóstico e na expansão das possibilidades terapêuticas. Com o presente conhecimento de todas estas condições genéticas é necessário fazer a re-avaliação de cada doente e tratá-lo e aconselhá-lo de acordo com a sua condição. Este conhecimento da doença genética de cada indivíduo permite identificar precocemente indivíduos em risco, a maioria ainda assintomáticos, faz com que seja, um dever do médico e do doente, tomar as devidas medidas, terapêuticas e/ou aconselhamento de estilos de vida, para evitar a doença cardiovascular prematura. Deste modo pode-se prevenir milhares de mortes prematuras e os doentes podem ter uma melhor qualidade e uma maior esperança de vida.

No entanto embora a genética seja a ciência do futuro, é uma área da medicina que já existe há muitos e muitos anos mas só recentemente tem tido um desenvolvimento exponencial com uma actuação muito especial na prevenção cardiovascular. É necessário que os médicos tenham conhecimento destas novas mudanças e actualizem os seus conhecimentos nesta área em

underlying disease are being clarified, and in some cases subtypes of well-known pathologies are being identified. For researchers, physicians and patients alike, cardiovascular genetics is increasingly important in improving disease definition and diagnosis, prognosis and treatment options. Our present knowledge of the genetic basis of disease means that each patient should be reassessed in the light of their individual genetic profile and treated and counseled accordingly. This will help in the early identification of individuals at risk, most of whom are asymptomatic, and enable physician and patient to work together to take the necessary measures - therapies and/or lifestyle changes - that can help prevent premature cardiovascular disease. It may thus be possible to prevent thousands of premature deaths and to improve the quality of life and life expectancy of many patients.

Although genetics is the science of the future, it has existed for many years and it is only recently that its growth has become exponential, particularly in cardiovascular prevention. Physicians must keep up-to-date with recent developments in this area in order to continue to provide their patients with the best possible care. At least once a year, at the Portuguese Society of Cardiology's headquarters or at its annual congress, the Working Group on Cellular Biology and Cardiovascular Genetics (GEBCCG) organizes a course on genetics for clinicians to help them integrate genetics into their clinical practice.

### Glossary

*Phenotype:* The characteristics observed in a particular individual. A phenotype is the result of a genotype, of the environment, or of both.

*Genotype:* An individual's genetic makeup.

*Mutation:* A change in the sequence of DNA nucleotides that, when translated, results in the production of a nonfunctional protein.

*Polymorphism:* The presence in a population of two or more variants in the same position in the nucleotide sequence, the less common of which is found in more than 1% of the population. Polymorphisms have little or no effect on the function of the protein involved.

benefício do doente. O Grupo de Estudos de Biologia Celular e Genética Cardiovascular (GEBCCG) da Sociedade Portuguesa de Cardiologia tem desenvolvido pelo menos uma vez por ano, na sede ou no congresso anual, um curso de genética para clínicos com o objectivo de actualizar conhecimentos nesta área de modo a que possam integrar a genética na sua prática clínica.

### Pequeno glossário

*Fenótipo*: características observadas num determinado indivíduo. Um fenótipo particular

pode ser resultante de um genótipo, do ambiente ou de ambos

*Genótipo*: constituição genética de um indivíduo

*Mutação*: é causada por uma alteração na sequência de nucleotídeos do DNA que na tradução leva à produção de uma proteína não funcional

*Polimorfismo*: A presença numa população de duas ou mais variantes distintas na mesma posição em que a frequência da variante mais rara esteja presente em mais de 1% da população. O polimorfismo pode afectar ligeiramente a função da proteína ou não ter significado funcional.

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Lusis AJ. Genetic factors in cardiovascular disease. 10 questions. Trends Cardiovasc Med 2003;13:309-316.
2. Kardina SL, Modell SM, Peyser PA. Family-centered approaches to understanding and preventing coronary heart disease. Am J Prev Med. 2003 Feb;24(2):143-51
3. Evans D, Beil FU. The E670G SNP in the PCSK9 gene is associated with polygenic hypercholesterolemia in men but not in women. BMC Med Genet. 2006 Jul 31;7:66.
4. Tveten K, Ranheim T, Berge KE, Leren TP, Kulseth MA. Analysis of alternatively spliced isoforms of human LDL receptor mRNA. Clin Chim Acta. 2006 Nov;373(1-2):151-7
5. Villadóniga JJ. A more accurate approach to molecular genetics analysis in vascular disease. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2008 Sep;8(3):212-27
6. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Fogelman AM, Berliner J, Lusis AJ, Navab M, Shih D, Fonarow GC. Paraoxonase and coronary heart disease. Curr Opin Lipidol. 1998 Aug;9(4):319-24
7. Kullo IJ, Ding K. Mechanisms of disease: The genetic basis of coronary heart disease. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2007 Oct;4(10):558-69