

# Cardiología

[www.elsevier.es/revcolcar](http://www.elsevier.es/revcolcar)



## CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – REVISIÓN DE TEMAS

# Genes y variantes polimórficas asociadas a la enfermedad cardiovascular



Eliana C. Portilla<sup>a</sup>, Wilson Muñoz<sup>a,b</sup> y Carlos H. Sierra<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Investigación en Genética Humana Aplicada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

<sup>b</sup> Unidad Vascular, Popayán, Colombia

<sup>c</sup> Fundación InnovaGen, Popayán, Colombia

Recibido el 3 de abril de 2014; aceptado el 8 de septiembre de 2014

Disponible en Internet el 15 de noviembre de 2014

### PALABRAS CLAVE

Genes;  
Aterosclerosis;  
Enfermedades  
cardiovasculares

### KEYWORDS

Genes;  
Atherosclerosis;  
Cardiovascular  
diseases

**Resumen** La aterosclerosis se considera como la principal causante de enfermedades cardiovasculares. Es una enfermedad multifactorial, caracterizada por procesos inflamatorios y la internalización continua de moléculas lipídicas al interior del vaso. Los estudios de genes candidato han proporcionado conocimiento acerca de la fisiopatología de esta enfermedad y han permitido la postulación de algunos polimorfismos como responsables de la susceptibilidad genética en diversas poblaciones. En particular, estos polimorfismos que modulan ciertas vías moleculares tales como el estrés oxidativo, el metabolismo lipídico y la trombogénesis se asocian con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Se han conducido varios estudios para identificar nuevas variantes asociadas con la enfermedad que han permitido el descubrimiento de nuevas vías de la enfermedad. Aunque el hallazgo de nuevos genes asociados a la enfermedad cardiovascular a través de enfoques como el escaneo global del genoma ha contribuido al entendimiento del desarrollo de esta condición, el conocimiento aún es limitado y poco concluyente. El objetivo de esta revisión es identificar los genes y las variantes polimórficas asociadas a la enfermedad cardiovascular, de acuerdo con los diferentes enfoques de análisis de asociación genética.

© 2014 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Genes and polymorphic variants associated with cardiovascular disease

**Abstract** Atherosclerosis is considered the main cause of cardiovascular diseases. This is a multifactorial disease, characterized by inflammatory processes and the continuous internalization of lipid molecules into the blood vessel. Candidate gene studies have provided knowledge

\* Autor para correspondencia. Institución en la que se realizó el trabajo, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.  
Correo electrónico: [hsierra@unicauca.edu.co](mailto:hsierra@unicauca.edu.co) (C.H. Sierra).

on the pathophysiology of this disease and have allowed postulating some polymorphisms as responsible for the genetic susceptibility in several populations. In particular, these polymorphisms that modulate certain molecular pathways such as oxidative stress, lipid metabolism and thrombogenesis are associated to the development of cardiovascular diseases. Several studies have been used to identify new variants associated with the disease enabling the discovery of new disease pathways. Although the discovery of novel genes associated with cardiovascular disease through approaches such as global scan of the genome has contributed to understanding the development of this disease, knowledge is still limited and inconclusive. The aim of this review is to identify genes and polymorphic variants associated with cardiovascular disease, according to the different approaches of genetic association analysis.

© 2014 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte y discapacidad a largo plazo<sup>1</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2008 se registraron cerca de 17,3 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares, de las cuales la enfermedad arterial coronaria fue responsable de 7,3 millones de muertes y el accidente cerebrovascular de 6,2 millones<sup>2</sup>. En Colombia, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte no violenta; fueron, así mismo, causantes del 28% del total de muertes en 2008, con una tasa de mortalidad de 205,9/100.000 habitantes y 166,7/100.000 habitantes hombres y mujeres, respectivamente<sup>3</sup>.

La aterosclerosis, principal fuente de las enfermedades cardiovasculares, es una enfermedad sistémica y multifocal, que se origina a partir de la pérdida gradual de la función endotelial con lo cual se disparan mecanismos proinflamatorios y protrombóticos en la pared arterial. Estas alteraciones median la oxidación e internalización de partículas lipídicas, monocitos y linfocitos. El depósito celular continuo favorece la formación de la placa aterosclerótica, la cual estrecha la luz vascular, reduce el flujo sanguíneo y disminuye el suministro de oxígeno a órganos blanco<sup>4</sup>. Los órganos afectados generalmente son el corazón, con el desarrollo de enfermedad arterial coronaria, el cerebro, con la presentación de accidente cerebrovascular, y los miembros inferiores, con la manifestación de enfermedad arterial periférica.

Estudios epidemiológicos han establecido como principales factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares el tabaquismo, la diabetes mellitus, la dislipidemia, la hiperhomocisteinemia y la hipertensión arterial<sup>5</sup>. Sin embargo, estos factores de riesgo no explican la totalidad del riesgo atribuible, y por ende, son insuficientes para explicar el origen de estas. Es así como el uso de métodos de análisis genético como el escaneo global del genoma, los análisis de asociación genética y los estudios de ligamiento genético han contribuido a la identificación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) asociados con el riesgo de enfermedades cardiovasculares. A su vez, estos enfoques han permitido determinar nuevas posibles rutas patológicas de la

enfermedad, contribuyendo a identificar poblaciones susceptibles al riesgo<sup>6</sup>. Por tanto, el objetivo de este artículo es revisar las investigaciones recientes en el tema, a fin de aportar al mejor entendimiento de los factores genéticos que modulan los mecanismos fisiopatológicos responsables del desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

## Enfoques para el descubrimiento de genes asociados a enfermedades cardiovasculares

La asociación entre polimorfismos genéticos y las enfermedades cardiovasculares es compleja y sus interacciones con otros factores de riesgo influyen la aparición de las mismas<sup>7</sup>. Las variantes que contribuyen al riesgo de la enfermedad se han identificado a través de tres enfoques: el análisis de ligamiento en estudios familiares, los análisis de asociación genética y los estudios de asociación genómica (GWAS)<sup>8</sup>. Para las formas mendelianas de enfermedades cardiovasculares, los estudios familiares han sido exitosos en la identificación de la mutación y el gen causal asociado. Por su parte, los estudios de asociación genética han permitido la identificación de genes candidato asociados a susceptibilidad para enfermedades cardiovasculares en ciertas poblaciones<sup>9</sup>. Finalmente, los GWAS han cobrado recientemente una importancia significativa en la investigación de la genética de dichas enfermedades ya que estudian cientos de SNPs posibilitando la identificación de nuevas rutas genéticas asociadas a la enfermedad<sup>8</sup>.

## Estudios de ligamiento de base familiar

Las enfermedades con origen en una mutación simple usualmente se identifican mediante la conducción de estudios de ligamiento genético en familias con miembros afectados por varias generaciones. Estudios de agregación genética han demostrado que las enfermedades cardiovasculares presentan un importante componente de tipo familiar, evidenciado por la presentación de la enfermedad en pacientes jóvenes con historia familiar, considerándose hoy en día como un factor de riesgo independiente para la enfermedad<sup>10</sup>.

Igualmente, estos estudios han identificado otros rasgos genéticos, como la hipercolesterolemia familiar, asociados a la etiología de las enfermedades cardiovasculares<sup>11</sup>.

### Estudios de asociación genética

La conducción de estudios de asociación genética requiere de un conocimiento *a priori* del papel crucial que cumple una SNP en una vía fisiopatológica de la enfermedad. Así, el uso de análisis moleculares de alto rendimiento en el estudio de genes candidato, ha permitido identificar algunos *loci* que se asocian con el inicio y desarrollo de la enfermedad arterial coronaria<sup>12</sup>. Las principales vías moleculares involucradas en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares son: el estrés oxidativo, el metabolismo lipídico, el transporte lipídico, la inflamación y la coagulación<sup>13</sup> (fig. 1).

### Estrés oxidativo y disfunción del endotelio arterial

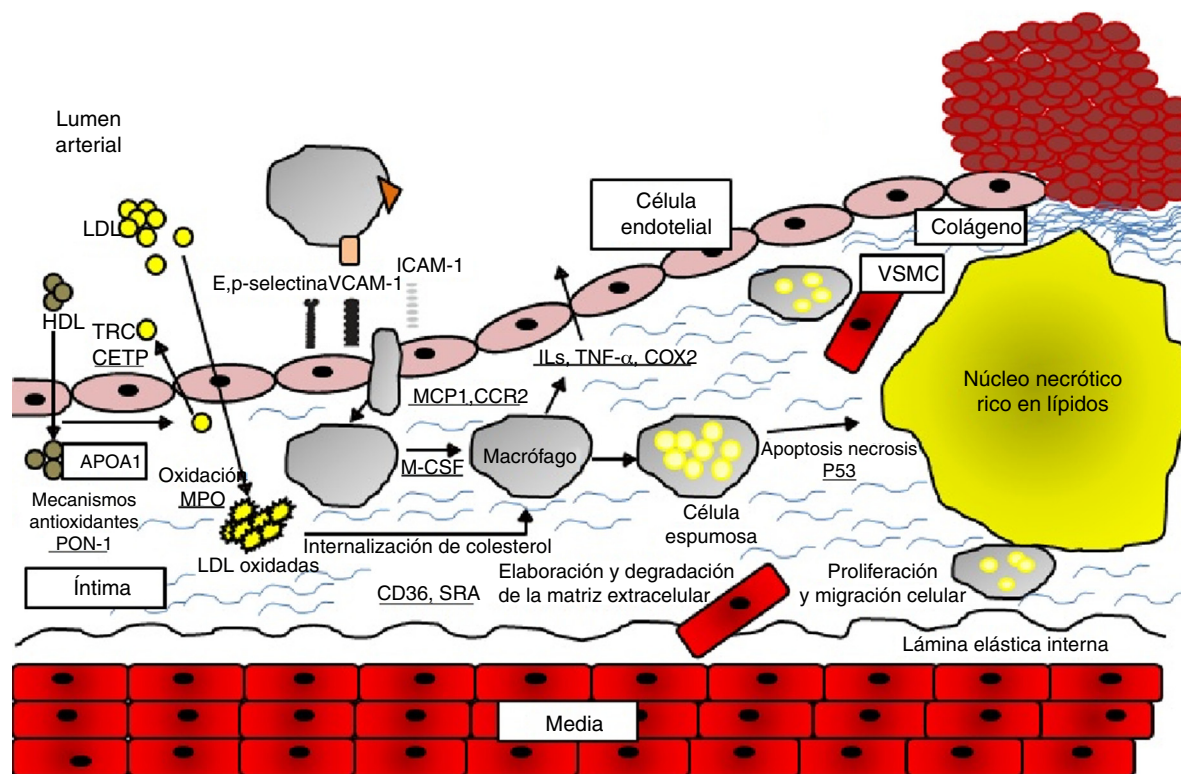
Las especies reactivas de oxígeno (EROs) se producen por la presencia de factores de riesgo cardiovascular que ocasionan la oxidación de LDL (ox-LDL) y contribuyen a un daño continuo en la pared arterial, así como a la progresión de la aterosclerosis. El estrés oxidativo media

procesos de reducción en la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON) y la disfunción subsecuente del endotelio arterial con la sobreexpresión de moléculas pro-inflamatorias y pro-trombóticas<sup>14</sup>. A la fecha se han identificado varios genes candidato que modulan la respuesta oxidativa y que confieren susceptibilidad para enfermedades cardiovasculares (tabla 1).

### Genes asociados con la sobreproducción de radicales libres y desequilibrio oxidante/antioxidante

El gen *MTHFR* codifica para la enzima metilentetrahidrofolato reductasa cuya variante polimórfica C677T se asocia con deficiencias en la enzima. Estas alteraciones provocan elevados niveles sanguíneos de homocisteína, cuya autooxidación genera radicales libres, moléculas involucradas en el estrés oxidativo<sup>15</sup>.

Por otra parte, la enzima nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH) es una importante fuente de radicales libres de oxígeno en las células vasculares. El incremento extracelular de dichos radicales disminuye la biodisponibilidad del ON alterando la función endotelial. El polimorfismo C242T del gen *NADPH* se encuentra



**Figura 1** Mecanismos moleculares involucrados en la aterosclerosis. La disfunción del endotelio arterial, la producción de especies reactivas de oxígeno, la oxidación de moléculas de LDL y la inflamación son procesos tempranos de la patogénesis de la aterosclerosis. La proliferación y migración de las células del músculo liso vascular, forman la capa fibrosa de la placa. La acumulación progresiva de lípidos, el incremento en la respuesta inflamatoria y la apoptosis y necrosis celular contribuyen a la formación y ruptura de la placa (13). APOA1: apoproteína A1, CCR2: receptor de quimiocina, CD36: grupo de diferenciación 36, COX2: ciclo-oxigenasa 2, HDL: lipoproteína de alta densidad, ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1, ILs: interleuquinas, LDL: lipoproteína de baja densidad, MCP1: proteína quimioatrayente de monocitos 1, M-CSF: factor estimulante de colonia de macrófagos, MPO: mieloperoxidasa, PON-1: paraoxanasa-1, SRA: receptor «scavenger» tipo A, TNF-α: factor de necrosis tumoral-α, TRC: transporte reverso del colesterol, VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular-1, VSMC: células del músculo liso vascular.

**Tabla 1** Polimorfismos de genes de la ruta del estrés oxidativo y su asociación con accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria

Gen	Polimorfismo	Genotipo de riesgo/protección	OR (IC 95%)	Evento	Ref.
<i>MTHFR</i>	C677T	TT	1,44 (1,14-1,80)	Accidente cerebrovascular isquémico	39
<i>PON-1</i>	Q192R	RR	1,25 (1,06-1,49)	Accidente cerebrovascular isquémico	18
<i>eNOS</i>	G894T	TT	1,14 (0,99-1,31)	Accidente cerebrovascular isquémico	19
<i>NADPH</i>	C242T	TT	2,17 (1,11-4,23)	Accidente cerebrovascular isquémico	16
<i>AGTRI</i>	A1166C	CC	1,63 (1,26-2,10)	Enfermedad arterial coronaria	17

fuertemente asociado con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares<sup>16</sup>.

La activación del receptor I de angiotensina II (AGTR1) lidera el incremento del estrés oxidativo a partir de la acción de NADPH con la subsecuente alteración de la capacidad vasodilatadora arterial. El polimorfismo A1166C en el gen *AGTR1* incrementa la actividad del receptor y está relacionado con el riesgo de enfermedad arterial coronaria<sup>17</sup>.

La enzima paraoxanasa-1 (PON-1) es codificada por el gen *PON-1* y se encuentra unida a moléculas de lipoproteína de alta densidad (HDL). Debido a sus propiedades antioxidantes, la enzima disminuye los efectos dañinos del estrés oxidativo. Se ha encontrado que el polimorfismo Q192R modula la acción de la enzima e influye en su capacidad antioxidante afectando el riesgo para enfermedades cardiovasculares<sup>18</sup>.

### Genes asociados con la alteración en la homeostasis arterial

La disfunción endotelial se asocia con alteraciones en la acción de la enzima eNOS (óxido nítrico sintasa) codificada por el gen *NOS3*. La enzima es la encargada de la catálisis del sustrato L-arginina para la formación de ON. La variante polimórfica G894T produce una enzima disfuncional, que provoca baja disponibilidad de ON y alteraciones endoteliales<sup>19</sup>.

### Metabolismo y transporte lipídico

Las principales moléculas que participan en el metabolismo y transporte de los lípidos en sangre han sido objeto de investigación en estudios epidemiológicos<sup>20,21</sup>. Los enfoques de investigación se han direccionado principalmente al papel protector de las HDL y la función de las ox-LDL en el riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>22</sup>. Las ox-LDL son reconocidas e internalizadas por monocitos para formar células espumosas al interior de la pared arterial<sup>23</sup>. Por su parte, las HDL contribuyen a inhibir la formación de ox-LDL. Numerosos estudios han analizado los SNPs en genes que modulan mecanismos del metabolismo y transporte de partículas lipídicas y su papel en el riesgo de enfermedades cardiovasculares (tabla 2).

### Genes asociados con el metabolismo lipídico

La enzima CETP (proteína de transferencia de ésteres de colesterol) facilita el intercambio de ésteres de colesterol

entre HDL y lipoproteínas ricas en triglicéridos y está involucrada en el transporte reverso del colesterol. La variante alélica *TaqIB*, se ha asociado con sobreproducción de la enzima, bajas concentraciones plasmáticas de HDL e incremento en el riesgo de enfermedad arterial coronaria<sup>24</sup>.

### Genes asociados con el transporte lipídico

El gen *APOA5* codifica para la apoproteína APOA5, componente de varias fracciones de lipoproteínas incluyendo VLDL, HDL y quilomicrones, y es un determinante importante de los niveles plasmáticos de triglicéridos. Polimorfismos en el gen, principalmente -T1131C y C56G, se asocian con hipertrigliceridemia e incremento en el riesgo de enfermedad arterial coronaria<sup>25</sup>.

Por su parte, la apoproteína APOE desempeña un papel clave en la regulación del metabolismo de lípidos. De acuerdo con la presencia de polimorfismos en el gen *APOE*, la enzima puede presentar tres isoformas (E2, E3 y E4), donde las isoformas *APOE2* y *APOE4* frecuentemente se relacionan con estados de hiperlipoproteinemia, y consecuente incremento del riesgo para enfermedades cardiovasculares<sup>26</sup>.

El gen *ABCA1* codifica para la proteína ABCA1 (transportador A1 unido a ATP) la cual participa en la biogénesis del HDL y en el transporte reverso del colesterol. El polimorfismo R219K del gen *ABCA1* se coliga a incremento en el colesterol HDL y reducción en el riesgo de enfermedad arterial coronaria<sup>27</sup>.

De otro lado, la lipoproteína lipasa hidroliza triglicéridos de VLDL y quilomicrones y remueve remanentes de quilomícron y VLDL de la circulación. El polimorfismo S447T en el gen *LPL* confiere protección para accidente cerebrovascular, ya que reduce los niveles de triglicéridos en plasma e incrementa los de colesterol HDL<sup>28</sup>.

### Inflamación

La aterosclerosis es una condición inflamatoria crónica, en la que citoquinas proinflamatorias median los mecanismos de la aterogénesis y las complicaciones finales de la enfermedad<sup>29</sup>. Con la disfunción del endotelio arterial se activan mecanismos inflamatorios que participan en la adhesión y transmigración leucocitaria al interior de la íntima arterial. La formación y el depósito continuo de células espumosas en la íntima arterial contribuye a un estado inflamatorio y a la formación de la placa<sup>30</sup>. Diversos estudios han determinado la asociación de SNPs en genes de inflamación y su relación con el desarrollo de enfermedad arterial coronaria (tabla 3).

**Tabla 2** Variantes alélicas de genes del metabolismo y transporte lipídico y su asociación con accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria

Gen	Polimorfismo	Genotipo de riesgo/protección	OR (IC 95%)	Evento	Ref.
<i>APOE</i>	C112T	$\epsilon$ 4	1,47 (1,00-2,15)	Accidente cerebrovascular isquémico	39
<i>CETP</i>	G5454A	AA	0,78 (0,66-0,93)	Enfermedad arterial coronaria	24
<i>ABCA1</i>	R219K	KK	0,76 (0,68-0,85)	Enfermedad arterial coronaria	27
<i>APOA5</i>	-T1131C S19W	CC WW	1,67 (1,25-2,25) 1,73 (1,37-2,19)	Enfermedad arterial coronaria	25,46

### Genes asociados con inflamación

El gen *TNFA* codifica para la citoquina inflamatoria TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral) producida por leucocitos como parte de la respuesta inflamatoria. La sobreexpresión de TNF- $\alpha$  produce activación del endotelio vascular, aumento de la permeabilidad arterial y con ello riesgo para enfermedades cardiovasculares<sup>31</sup>.

La ciclo-oxigenasa 2 (*COX-2*) cataliza la formación de prostaglandinas que agudizan la respuesta inflamatoria en la placa aterosclerótica. El polimorfismo G765C en el gen *COX-2* se ha identificado como factor protector para enfermedad arterial coronaria ya que reduce la expresión de la enzima y por ende la actividad de macrófagos dentro de la placa<sup>32</sup>.

El factor de crecimiento transformante beta (*TGF $\beta$* ) modula la respuesta inflamatoria, reduciendo la expresión de moléculas de adhesión endotelial y la proliferación de linfocitos T CD4 y CD8. Los polimorfismos C509T, L10P y R25P en el gen *TGF $\beta$*  se han asociado con la sobreproducción de la proteína y con un incremento consecuente en el riesgo de enfermedad arterial coronaria<sup>33</sup>.

La molécula de adhesión intercelular-1 (*ICAM-1*) se expresa en la pared arterial en respuesta a la disfunción del endotelio y está involucrada en la adhesión de leucocitos a

las células endoteliales. El alelo K del polimorfismo E469K en el gen *ICAM-1* se ha asociado con sobre-expresión de la proteína e incremento en el riesgo de enfermedad arterial coronaria<sup>34</sup>.

### Coagulación, fibrinólisis y trombosis arterial

La hemostasia vascular está controlada por interacciones entre el sistema plaquetario, la coagulación y las vías anticoagulantes<sup>13</sup>, alterándose luego de la ruptura de la placa aterosclerótica. La exposición del colágeno, presente en el espacio subendotelial arterial y su interacción con receptores de glicoproteínas en la membrana plaquetaria, media los fenómenos de adhesión y agregación plaquetaria en el sitio de la lesión<sup>35</sup>. Adicionalmente, el factor tisular liberado de las células endoteliales en respuesta a la lesión, interacciona con los diversos factores de coagulación y contribuye a la producción de fibrina y la formación del retículo del trombo<sup>36</sup>. Estudios de asociación genética hechos en las últimas décadas, han arrojado evidencia clara de la asociación de variantes polimórficas de genes que participan en las vías de coagulación y fibrinólisis con las enfermedades cardiovasculares (tabla 4).

**Tabla 3** Polimorfismos en genes de inflamación y su relación con riesgo para enfermedad arterial coronaria

Gen	Polimorfismo	Genotipo de riesgo/protección	OR (IC 95%)	Evento	Ref.
<i>TNFA</i>	-G308A	AA	1,50 (1,23-1,77)	Enfermedad arterial coronaria	31
<i>COX-2</i>	G765C	CC	0,80 (0,08-0,65)	Enfermedad arterial coronaria	32
<i>TGF-<math>\beta</math></i>	C509T L10P R25P	TT PP PP	1,12 (1,01-1,24) 1,14 (1,02-1,27) 1,20 (1,03-1,40)	Enfermedad arterial coronaria	33
<i>ICAM-1</i>	E469K	KK	1,32 (1,02-1,72)	Enfermedad arterial coronaria	34

**Tabla 4** Genes y polimorfismos genéticos de vías tromboticas y fibrinolíticas y su asociación con accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria

Gen	Polimorfismo	Genotipo de riesgo/protección	OR (95% IC)	Evento	Ref.
<i>FgB</i>	-G455A	AA	1,50 (1,25-1,82)	Enfermedad arterial coronaria	25,37
	-C148T	TT	1,34 (1,06-1,71)	Accidente cerebrovascular isquémico	
<i>GPIa</i>	C807T	TT	1,50 (1,10-2,05)	Accidente cerebrovascular isquémico	39
<i>TPA</i>	-C7351T	TT	1,16 (1,02-1,31)	Accidente cerebrovascular isquémico	40
<i>F2</i>	G20210A	AA	1,22 (1,07-1,40)	Enfermedad arterial coronaria	38

### Genes asociados con la coagulación

El fibrinógeno, codificado por el gen *FGB*, es una glicoproteína involucrada en la cascada de la coagulación. Luego de la ruptura de la placa aterosclerótica, el fibrinógeno se transforma en fibrina gracias a la actividad de la trombina, y con ello la formación del trombo. El polimorfismo -C148T del gen está asociado con niveles elevados de fibrinógeno y riesgo de accidente cerebrovascular<sup>37</sup>.

El factor II de la coagulación, codificado por el gen *F2*, participa en la cascada de coagulación y, al entrar en contacto con la enzima tromboplastina produce la trombina. El polimorfismo en el *locus* 20210 ha sido asociado con estados de hipercoagulabilidad que favorecen la trombosis arterial y el desarrollo de enfermedad arterial coronaria<sup>38</sup>.

La glicoproteína plaquetaria Ia, receptor de colágeno en la membrana plaquetaria, está involucrada en los procesos de adhesión de las plaquetas en áreas de disrupción endotelial, a partir de su interacción con el colágeno del tejido conectivo subendotelial. El polimorfismo C807T en el gen *GPIa* puede influenciar la activación plaquetaria, modificar la trombogenicidad de las plaquetas y asociarse con riesgo de accidente cerebrovascular<sup>39</sup>.

### Genes asociados con la fibrinólisis

El gen *TPA* codifica para el activador tisular del plasminógeno derivado del endotelio, mediador primario de la fibrinólisis intravascular. El polimorfismo -C7351T fue el primero identificado y se relacionó con tasas de liberación de TPA. El alelo -7351T se asocia con elevados niveles plasmáticos de TPA y riesgo de accidente cerebrovascular<sup>40</sup>.

### Estudios de asociación genómica

Los proyectos Genoma Humano y HapMap, así como los estudios genómicos recientes han permitido la identificación de SNPs comunes en todas las poblaciones alrededor del mundo. El análisis de la asociación no aleatoria de alelos en las

inmediaciones de un *loci* hace posible el diseño de GWAS en un número de genes en alto desequilibrio de ligamiento<sup>41</sup>. El uso de GWAS implica la implementación de plataformas de genotipificación de alto rendimiento, para analizar un amplio volumen de SNPs con efectos modestos en el fenotipo y localiza señales genotípicas en una escala genómica muy pequeña. Se han completado cerca de 1.200 GWAS e identificado varios miles de *loci* de 200 rasgos complejos<sup>42</sup>.

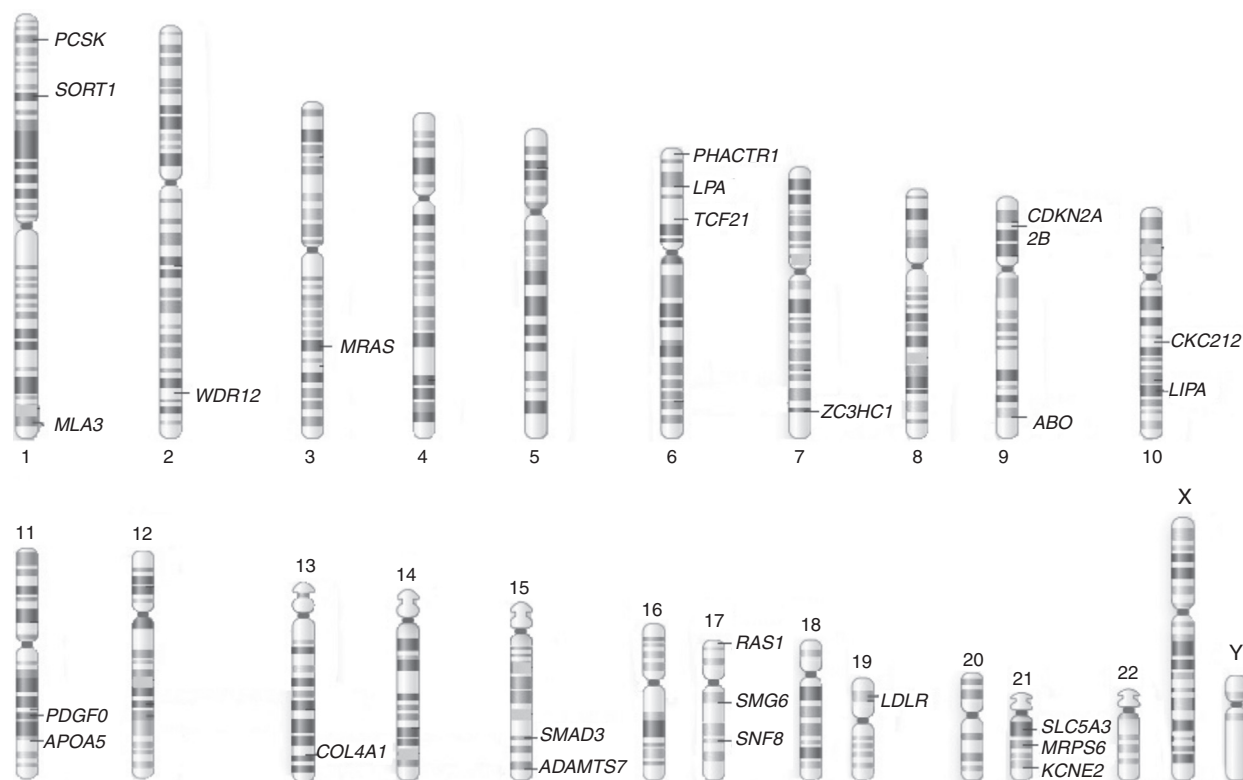
Con el advenimiento de tecnologías de microarreglos se ha posibilitado la ejecución de GWAS para enfermedades complejas como las cardiovasculares<sup>9</sup> (tabla 5). Así, el enfoque de análisis genómico permite el descubrimiento de nuevos SNPs, genes y posibles vías moleculares asociadas con las enfermedades de origen aterosclerótico. Descubrimientos iniciales identificaron la relación de la región 9p21 con infarto agudo de miocardio, la cual contiene genes que regulan la expresión cardíaca de los genes *CDKN2A/B* e igualmente contiene 33 genes moduladores de vías inflamatorias<sup>43</sup>. Los GWAS han identificado *loci* asociados con infarto de miocardio y enfermedad arterial coronaria (fig. 2). Así, diversos SNPs se han involucrado con diferentes vías moleculares implicadas en la enfermedad. Se han identificado, de igual forma, 95 *loci* asociados con niveles de colesterol LDL, HDL y triglicéridos, los cuales están cercanos a 18 genes previamente asociados con desórdenes lipídicos de origen mendeliano<sup>44</sup>.

### Conclusiones y perspectivas de investigación

Uno de los principales objetivos de los estudios genéticos de las enfermedades cardiovasculares es identificar marcadores que permitan dilucidar los mecanismos moleculares asociados con la enfermedad. A su vez, la identificación de variantes genéticas ha contribuido al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas, modificando considerablemente el enfoque farmacológico de los desórdenes cardiovasculares a corto y largo plazo. A medida que los estudios de asociación genética arrojan nuevos genes candidato asociados con el riesgo de enfermedades cardiovasculares, se hace

**Tabla 5** SNPs y loci de susceptibilidad para accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria identificados en meta-análisis de la literatura

Región	SNP-alelo de riesgo	Genes de interés cerca o dentro de la región establecida	OR (IC 95%)	Evento	Ref.
12p13	rs12425791-A	NINJ2	1,06 (1,00-1,11)	Accidente cerebrovascular isquémico	47
9p21	rs1537378-T rs10757278-G rs1333049 rs2383206 rs10757278	CDKN2A/CDKN2B CDKN2A/CDKN2B	1,09 (1,03-1,14) 1,11 (1,05-1,17) 1,29 (1,23-1,36) 1,24 (1,18-1,31) 1,34 (1,21-1,50)	Accidente cerebrovascular isquémico Enfermedad arterial coronaria	48,49
20p12	rs2208454-T	MACROD2	0,76 (0,68-0,84)	Accidente cerebrovascular isquémico	50



**Figura 2** Regiones cromosómicas de las variantes genéticas en genes asociados a riesgo para infarto agudo de miocardio. Tomado y modificado de O'Donnell et al<sup>45</sup>. ABO: histogrupos sanguíneos ABO sistema transferasa; ADAMTS7: metalopeptidasa ADAM con trombospondina tipo 1, motivo 7; APOA5: apoproteína A5; CDKN2A: Inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A; COL4A1: colágeno tipo 4 alfa 1; KCNE2: canal de potasio activado por voltaje, miembro 2; LDLR: receptor de la lipoproteína de baja densidad; LIPA: lipasa A; LPA: lipoproteína A; MIA3: actividad inhibitoria del melanoma; MRAS: oncogen homólogo RAS; MRPS6: proteína ribosomal mitocondrial S6; PCSK: proproteína/convertasa subtilisina/kexina tipo 1; PDGF0: factor de crecimiento derivado de plaquetas; PHACTR1: regulador de actina y fosfatasa 1; SMAD3: miembro 3 de la familia SMAD; SLC5A3: solute carrier family 5, member 3 (su sigla en inglés); SMG6: SMG6 nonsense mediated mRNA decay factor (su sigla en inglés); SNF8: subunidad del complejo ESCRT-II, SNF8; SORT1: sortilina 1; RAS1: Ras tipo 1; TCF21: factor de transcripción 21; WDR12: proteína con repeticiones WD; ZC3HC1: dominio de zinc de tipo C3HC.

imperativa la replicación de dichos estudios para confirmar tales asociaciones y establecer la distribución de las variantes polimórficas en las diversas poblaciones humanas.

Investigaciones epidemiológicas han reportado gran número de genes candidato y cientos de SNPs involucrados en los mecanismos moleculares subyacentes a la fisiopatología de la enfermedad. Sin embargo, y en materia de genes candidato, los estudios de meta-análisis revelan que son pocos los que muestran, en efecto, una asociación con las enfermedades cardiovasculares. Acorde con la evidencia, se reconoce que los principales genes candidato aunados a las enfermedades cardiovasculares, están al menos involucrados en las siguientes vías moleculares:

- a) Estrés oxidativo: MTHFR, PON-1, eNOS, NADPH, y AGTRI.
- b) Metabolismo y transporte lipídico: APOE, APOA5, CETP, y ABCA1.
- c) Inflamación: TNFA, COX-2, TGF-B e ICAM-1.
- d) Coagulación y fibrinólisis: FgB, GPIa, F2, y TPA.

Así mismo, investigaciones en genes candidato como *AGT* (angiotensinógeno), *IL-6* (interleuquina-6), *VCAM-1* (molécula de adhesión celular vascular tipo 1), *E-selectina*, *M-CSF* (factor estimulante de colonia de macrófagos), *CCR2* (receptor de quimiocina tipo 2), *MMP9* (metaloproteínasa 9), *SCARB1* (receptor «basurero» tipo 1), advierten un papel en el riesgo para enfermedades cardiovasculares, sin embargo, la evidencia actual no es concluyente.

Por su parte, los GWAS han permitido identificar numerosos *loci* y genes asociados con enfermedades cardiovasculares. Aunque, estos *loci* tienen efectos modestos en el riesgo de la enfermedad, los genes descubiertos revelan nuevas vías de la enfermedad y nuevas dianas terapéuticas. Sin embargo, existen aspectos por abordar en el futuro, como el establecimiento de los genes causales asociados a los *loci* de susceptibilidad, la caracterización de la función de dichos genes en la fisiopatología de la enfermedad y la extensión de la búsqueda a variantes genéticas raras.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Fuente de financiamiento

Esta investigación fue financiada con recursos del Programa Nacional de Salud de COLCIENCIAS (Cod. 110351929119).

## Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a la Universidad del Cauca, la Vicerrectoría de Investigaciones y los Departamentos de Ciencias Fisiológicas y Ciencias Quirúrgicas de la Facultad de Ciencias de la Salud por su apoyo en la ejecución de este proyecto.

## Bibliografía

1. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:50–103.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127:6–245.
3. Lopez P, López J. Lecciones aprendidas de dos grandes estudios epidemiológicos de enfermedades cardio-cerebrovasculares en las que ha participado Colombia. *Rev Col Cardiol.* 2010;17:195–9.
4. Portilla EC, Muñoz GW, Sierra CH. Mecanismos celulares y moleculares de la aterosclerosis. *Rev Colomb Cardiol.* 2014;21:35–43.
5. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Acute Cardiovasc Care.* 2012;1:60–74.
6. Rader D, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature.* 2008;451:904–13.
7. Tuomisto TT, Binder BR, Ylä-Herttua S. Genetics, genomics and proteomics in atherosclerosis research. *Ann Med.* 2005;37:323–32.
8. Lusis AJ. Genetics of atherosclerosis. *Trends in Genetics.* 2012;28:267–75.
9. Kovacic S, Bakran M. Genetic susceptibility to atherosclerosis. 2012, volume 2012 Article ID 362941, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2012/362941> 2012.
10. Murabito JM, Pencina MJ, Nam B, D'Agostino RB, Wang TJ, Lloyd-Jones D, et al. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *JAMA.* 2005;294:3117–23.
11. Austin M, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: A HuGE Association Review. *Am J Epidemiol.* 2004;160:421–9.
12. Keatin BJ, Tischfield S, Murray SS, Bhangale T, Price TS, Glessner JT, et al. Concept, design and implementation of a cardiovascular gene-centric 50 k SNP array for large-scale genomic association studies. *PLoS ONE* 3(10): e3583. doi:10.1371/journal.pone.0003583.
13. Portilla EC, Muñoz GW, Sierra CH. Mecanismos celulares y moleculares de la aterosclerosis. *Rev Col Cardiol.* (In press).
14. Lubos E, Handy DE, Loscalzo J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis. *Front Biosci.* 2008;1:5323–44.
15. Farbstein D, Levy A. The genetics of vascular complications in diabetes mellitus. 2010;28:477–96.
16. Li B, Zhang L, Zhang B, Yin Y, Dau L, Pi Y, et al. Association between NADPH Oxidase p22 phox C242T Polymorphism and Ischemic Cerebrovascular Disease: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2013;8:e56478.
17. Li Y, Li X, Jia N, Guo S, Chu S, Niu W. Meta-analysis of the association between angiotensin II receptor, type 1 gene A1166C polymorphism and coronary artery disease in Chinese populations. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012;14:82–90.
18. Liu H, Xia P, Liu M, Ji X, Sun H, Tao L, et al. PON gene polymorphisms and ischaemic stroke: a systematic review and meta analysis. *Int J Stroke.* 2013;8:111–23.
19. Tao H, Chen G. Endothelial NO synthase gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Neuroscience research.* 2009;64:311–6.
20. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Kastelein JP. Lipid parameters for measuring risk of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:197–206.
21. Lüscher TF, Landmesser U, Von Eckardstein A, Fogelman AM. High-density lipoprotein vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target. *Circ Res.* 2014;114:171–82.
22. Badimon L, Storey R, Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thromb Haemost.* 2011;105:34–42.



23. Birukov KG. Oxidized lipids: the two faces of vascular inflammation. *Curr Atheroscler Rep.* 2006;8:223–31.
24. Boekholdt S, Sacks F, Jukema J, Shepherd J, Freeman D, McMahon A, et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment. *2005;111:278–87.*
25. Li Y, Wu X, Xu J, Qian Y, Zhou C, Wang B. Apo A5– 1131T/C, FgB– 455G/A – 148C/T, and CETP TaqIB gene polymorphisms and coronary artery disease in the Chinese population: a meta-analysis of 15,055 subjects. *Mol Biol Rep.* 2013;40:1997–2014.
26. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2002;155:487–95.
27. Ma X, Liu J, Song Z. Associations of the ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism with HDL-C level and coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2011;215:428–34.
28. Wang C, Sun T, Li H, Bai J, Li Y. Lipoprotein lipase Ser447Ter polymorphism associated with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2011;128:e107–12.
29. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115–26.
30. Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr Pharm Des.* 2012;18:1478–93.
31. Zhang HF, Xie SL, Wang JF, Chen YX, Wang Y, Huang TC. Tumor necrosis factor-alpha G-308A gene polymorphism and coronary heart disease susceptibility. An updated meta-analysis. *2011;127:400–5.*
32. Li W, Xu J, Wang X, Chen J, Zhang C, Sun K, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) G-765C is a protective factor for coronary artery disease but not for ischemic stroke. A meta-analysis. *2009;207:492–5.*
33. Morris DR, Moxon JV, Biros E, Krishna SM, Golledge J. Meta-analysis of the association between transforming growth factor-beta polymorphisms and complications of coronary heart disease. *PLoS ONE.* 2012;7:e83787.
34. Yanyan L. Intercellular Adhesion Molecule-1 E469K Gene polymorphism and coronary artery disease in the chinese population: a meta-analysis involving 3065 subjects. *Clin Cardiol.* 2012;35:55–60.
35. Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:51–61, doi: 10.1182/asheducation-2011.1.51.
36. Munger MA, Hawkins DW. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Am Pharm Assoc(2003).* 2014;44 2 Suppl 1. S5-12; quiz S12-3.
37. Chen X, Xu M, Zhou W, Han C, Chen W. A meta-analysis of relationship between B-fibrinogen gene -148C/T polymorphism and susceptibility to cerebral infarction in Han Chinese. *Chin Med J.* 2007;120:1198–202.
38. Jin B, Li Y, Ge-Shang Q, Ni H, Shi H, Shen W. Varied association of prothrombin G20210A polymorphism with coronary artery disease susceptibility in different ethnic groups: evidence from 15,041 cases and 21,507 controls. *Mol Biol Rep.* 2011;38: 2371–6.
39. Xin X, Song Y, Ma J, Fan C, Ding J, Yang G, et al. Gene polymorphisms and risk of adult early-onset ischemic stroke: A meta-analysis. *Thromb Res.* 2009;124:619–24.
40. Sun X, lai R, Li J, Luo M, Wang Y, Sheng W. The -7351C/T polymorphism in the TPA gene and ischemic stroke risk: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2013;8:e53558.
41. Wang W, Barrat BJ, Clayton D, Todd J. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. *Nature Review Genetics.* 2005;6:109–18.
42. Marian AJ. Molecular genetic studies of complex phenotypes. *Transl Res.* 2012;159:64–79.
43. Visel A, Zhu Y, May D, Afzal V, Gong E, Attanasio C, et al. Targeted deletion of the 9p21 non-coding coronary artery disease risk interval in mice. *Nature.* 2010;464:409–12.
44. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, Edmondson AC, Stylianou IM, Koseki M, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature.* 2010;466:707–13.
45. O'Donnell CJ, Nabel EG. Genomics in cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2098–109.
46. Zhang Z, Peng B, Gong R, Gao L, Du J, Fang D, et al. Apolipoprotein A5 polymorphisms and risk of coronary artery disease: A meta-analysis. *2011;5:165–72.*
47. Li B, Zhang L, Yin Y, Pi Y, Guo L, Yang Q, et al. Association between 12p13 SNPs rs11833579/rs12425791 near NINJ2 gene and ischemic stroke in East Asian population: Evidence from a meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2012;316: 116–21.
48. Anderson CD, Biffi A, Rost NS, Cortellini L, Furie KL, Rosand J. Chromosome 9p21 in ischemic stroke population structure and meta-analysis. *Stroke.* 2010;41:1123–31.
49. Guo J, Li W, Wu Z, Cheng X, Wang Y, Chen T. Association between 9p21 3 genomic markers and coronary artery disease in East Asians: a meta-analysis involving 9,813 cases and 10,710 controls. *Mol Biol Rep.* 2013;40:337–43.
50. Debette S, Bis JC, Fornage M, Schmidt H, Ikram MA, Sigurdsson S, et al. Genome-wide association studies of MRI-defined brain infarcts supplemental appendix meta-analysis from the CHARGE consortium. *Stroke.* 2010;41:210–7.