

## Heredabilidad de los subtipos de enfermedad vascular isquémica

María Roxanna Millán Cepeda,\* Luis Espinosa Sierra\*

\*Grupo de Neurogenética de la Academia Mexicana de Neurología, A.C.

Revista Mexicana de Neurociencia

Marzo-Abril, 2013; 14(2): 61-62

*Comentario editorial sobre el artículo:*

"Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P, Malik R, Paul NL, et al. **Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations.** Stroke 2012; 43: 3161-7".

En los últimos años, los estudios de asociación de genoma amplio (GWAS) han representado una nueva herramienta para investigar la estructura genética de enfermedades con herencia compleja. El ensayo de varios cientos de miles de polimorfismos de nucleótido único (SNP) en miles de individuos no relacionados ha permitido identificar y replicar numerosas asociaciones de variaciones genéticas comunes en al menos un ciento de estas enfermedades.<sup>1</sup> La gran mayoría de estas variantes comunes, sin embargo, confieren, individualmente o en combinación, aumentos relativamente pequeños en el riesgo ("odds ratio" OR 1.1-1.5) y explican sólo una pequeña proporción de la heredabilidad en muchas enfermedades complejas.<sup>2</sup>

El concepto de heredabilidad se relaciona con la proporción de las diferencias individuales en la susceptibilidad a una enfermedad que se debe en su mayor parte a factores genéticos. La heredabilidad permite cuantificar la extensión a la cual la agregación familiar de una enfermedad puede ser debida a factores genéticos. Con atributos o fenotipos continuos, la varianza total del promedio tiene un componente genético y uno ambiental, de tal forma que la proporción de la variación fenotípica total dentro de una población que puede ser atribuida a la varianza genética define a la heredabilidad en su "sentido estrecho". Una heredabilidad alta es generalmente interpretada como una mayor contribución de genes en el origen de un atributo o enfermedad, pero este estimado no puede ser usado para cuantificar la magnitud de la contribución por genes.<sup>3</sup> Los componentes de la varianza, genético y ambiental, pueden no ser independientes y estar sujetos a interacciones dentro de un componente o entre ellos. Por su parte, la varianza genética puede ser aditiva por efecto de alelos individuales, dominante por efecto de pares de alelos homólogos o epistática por la acción de genes que afectan la expresión de otros genes. El estimado de heredabilidad es específico para una población particular en un tiempo determinado. Como una relación, la heredabilidad debe ser vista como una medida relativa. Un componente ambiental más uniforme dará esti-

mados más altos a pesar de que la varianza en la ocurrencia de la enfermedad que resulta de factores genéticos continúa siendo la misma; por su parte, una heredabilidad del 100% no implica que los factores ambientales no existen o no son importantes.<sup>3</sup>

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es un síndrome clínico que resulta de diferentes procesos de daño. Muchos factores de riesgo para EVC isquémica han mostrado ser específicos del subtipo fisiopatológico de EVC. Estudios de heredabilidad basados en familias han señalado contribuciones genéticas a fenotipos intermedios de EVC, como son las hiperintensidades en sustancia blanca en RMN<sup>4</sup> relacionada a enfermedad de pequeños vasos y el engrosamiento íntimal-media por USG<sup>5</sup> como una representación de estados tempranos de ateroesclerosis y de la enfermedad de grandes vasos. Un GWAS en 5,856 casos y 6281 controles<sup>6</sup> y un metaanálisis realizado en descendientes europeos (12,389 casos y 62,004 controles)<sup>7</sup> confirmaron la asociación de los genes *PITX2* y *ZFHX3* con EVC cardioembólica (ECE) y de *HDAC9* con EVC por enfermedad de grandes vasos (EGV).

El análisis derivado de un reciente GWAS, conducido por Bevan y col.<sup>8</sup> en 3,752 individuos, mostró una heredabilidad de 37.9% para todos los eventos isquémicos cerebrales. Sin embargo, la heredabilidad estimada para cada subtipo varió de 16.1% para enfermedad vascular cerebral de pequeños vasos (EPV), 32.6% para ECE y 40.3% para EGV. Estos estimados señalan que las contribuciones genéticas son específicas para el subtipo de EVC isquémica, mayores para la EGV y para la ECE. Esto podría también implicar una mayor heterogeneidad genética en el subtipo de EPV. Una metodología innovadora para la estimación de la heredabilidad fue la obtención de la proporción de variación en casos y controles explicada por un conjunto de SNPs genotipificados en la amplitud de todo el genoma contra un rasgo fenotípico, controlando para una estratificación poblacional, lo cual sustancialmente difiere de estimaciones realizadas en familias. Ha sido enfatizado que la heredabilidad no explicada por variantes comunes detectadas por GWAS puede tener varias explicaciones,<sup>2</sup> entre ellas, la existencia de variantes aún no identificadas con efectos más pequeños, de variantes más raras que son pobremente detectadas y con posibles efectos de diferente magnitud, de variantes estructurales pobremente capturadas, de un bajo poder para detectar interacciones entre genes y de posibles interacciones entre genes y ambiente que no han sido completamente estudiadas. Bevon,

et al.<sup>8</sup> establecen un bajo poder de su estudio para detectar mayores efectos en los subtipos de enfermedad, donde se requieren muestras poblacionales de mayor tamaño.

En este mismo estudio<sup>8</sup> no pudo ser replicado ningún gen candidato previamente reportado como asociado a EVC isquémica. En el estudio genético de la EVC, los GWAS han llevado a más descubrimientos que los estudios de asociación con genes candidatos. La falta de replicación de la asociación de genes candidatos con EVC isquémica puede resultar de diferencias metodológicas sustanciales de los diferentes estudios.

Tres sitios cromosómicos relacionados con fenotipos cardiovasculares tales como infarto miocárdico y fibrilación auricular, mostraron asociación con subtipos de EVC, *PHACTR1* para EGV y los genes *PITX2* y *ZFHX3* para ECE, con riesgos atribuibles poblacionales de 3.6, 5.1 y 3.3%, respectivamente.<sup>8</sup> El gen *PHACTR1* falta ser replicado en otros estudios de EVC isquémica. Esta cohorte<sup>8</sup> contribuye a la replicación de la asociación de los genes *PITX2* y *ZFHX3* con EVC isquémica, ya previamente reportada.<sup>7</sup>

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia crónica más común en la práctica clínica, una de las causas principales de ECE, con una agregación familiar conocida desde 1940. En la década pasada los estudios de GWAS identificaron múltiples sitios en genes candidatos que codifican para canales iónicos, factores de transcripción y moléculas de señalización. De los tres sitios más relevantes, 1q21, 4q25 y 16q22, la variante rs2200733 en el sitio 4q25 fue la más frecuente en pacientes con FA.<sup>9</sup> Un meta-análisis reciente<sup>10</sup> mostró que la presencia de dicho polimorfismo incrementa de forma independiente el riesgo de FA (OR 1.89 [1.62-2.61]). Este hallazgo puede ser útil para comprender mejor la fisiopatología de la FA, estimar la predicción de riesgo y estratificar la estrategia de tratamiento en este grupo de pacientes.

Diferentes consorcios internacionales han logrado ahora el estudio genómico extenso en muestras poblacionales suficientemente grandes para detectar efectos de riesgo discretos en varias enfermedades multifactoriales. Es claro que en la estructura genética de la EVC isquémica pueden operar varios genes de manera independiente o interactuando entre ellos o con el medio ambiente. La estratificación de los diferentes subtipos de EVC isquémica con criterios clínicos y paraclinicos estandarizados permitirá identificar otros genes que puedan contribuir selectivamente a cada uno de ellos, pero esto requerirá mayor número de casos por subtipo fisiopatológico. Otras aproximaciones están también siendo posibles para detectar otros efectos genéticos y comprender la heredabilidad que no ha sido completamente explicada. El identificar variantes genéticas que confieren un aumento en el riesgo permitirá por su parte, definir los diferentes mecanismos patogénicos involucrados y desarrollar nuevas estrategias de tratamiento en EVC isquémica.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

No existen potenciales conflictos de interés para ninguno de los autores, en este tema particular.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

## REFERENCIAS

- Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA, Ramos EM, Mehta JP, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106: 9362-7.
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. Nature 2009; 461: 747-53.
- van Asselt KM, Kok HS, van der Schouw YT, Peeters PH, Pearson PL, et al. Role of genetic analyses in cardiology: part II: heritability estimation for gene searching in multifactorial diseases. Circulation 2006; 113: 1136-9.
- Atwood LD, Wolf PA, Heard-Costa NL, Massaro JM, Beiser A et al. Genetic variation in white matter hyperintensity volumen in the Framingham Study. Stroke 2004; 35: 1609-13.
- Moskau S, Golla A, Grothe C, Boes M, Pohl C, et al. Heritability of carotid artery atherosclerotic lesions: an ultrasound study in 154 families. Stroke 2005; 36: 5-8.
- International Stroke Genetics Consortium Consortium (ISGS); Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2); Bellenguez C, Bevan S, Gschwendtner A, Spencer CC, Burgess AI, et al. Genomewide association study identifies a variant in HDAC9 associated with large vessel ischemic stroke. Nat Genet 2012; 44: 328-33.
- Traylor M, Farrall M, Holliday EG, Sudlow C, Hopewell JC et al; Australian Stroke Genetics Collaborative, Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2); International Stroke Genetics Consortium. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtype (the METASTROKE Collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies. Lancet Neurol 2012; 11: 951-62.
- Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P, Malik R, Paul NL et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations. Stroke 2012; 43: 3161-7.
- Sinner MF, Ellinor PT, Hettinger T, Benjamin EJ, Kääb S. Genome-wide association studies of atrial fibrillation: past, present, and future. Cardiovasc Res 2011; 89: 701-9.
- Mohanty S, Santangeli P, Bai R, Di Biase L, Mohanty P et al. Variant rs2200733 on chromosome 4q25 confers increased risk of atrial fibrillation: evidence from a meta-analysis. J Cardiovasc Electrophysiol 2013; 24: 155-61.



**María Roxanna Millán Cepeda**  
DC en Epidemiología Genética  
Hospital General del ISSSTE, Zac.  
mariarmillan@terra.com.mx

**Luis Espinosa Sierra**  
Profesor de Neurología  
Escuela de Medicina Tecnológico de Monterrey  
Monterrey, N. L.  
luisespinoza@itesm.mx

Artículo recibido: Enero 17, 2013.  
Artículo aceptado: Enero 28, 2013.