



## ENTENDIENDO LAS BASES GENÉTICAS DE LA ENFERMEDAD CORONARIA – POLIMORFISMOS EN LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

### UNDERSTANDING THE GENETIC BASIS OF CORONARY HEART DISEASE - POLYMORPHISMS IN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME

Rodrigo Cabrera, PhD.<sup>(1)</sup>

En esta edición de la Revista Colombiana de Cardiología, Jaramillo y colaboradores reportan el estudio de las frecuencias de un polimorfismo de inserción/delección (I/D) en un elemento intrónico del gen codificante de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y su relación con el riesgo de enfermedad coronaria. La hipótesis de la influencia del alelo D en el riesgo de enfermedad cardiovascular se basa en una correlación observada entre la presencia de dicho alelo y los niveles elevados de ECA (1). Se piensa que éstos generarán mayores niveles de angiotensina II a partir de angiotensina I y degradarán bradiquinina, afectando el equilibrio hemodinámico y desencadenando complicaciones cardíacas y/o renales (2, 3).

El análisis de este polimorfismo se ve complicado por el hecho de que es considerado un locus de un carácter cuantitativo (*quantitative trait locus*) que modifica el nivel de expresión de ECA. Sin embargo, no se conoce el mecanismo molecular que explica la correlación entre la presencia del alelo D de ECA y los niveles elevados de ésta en el plasma. De hecho, se ha demostrado que hay al menos cuatro polimorfismos en el gen de ECA que pueden afectar su expresión y que, en sujetos de ascendencia europea, hay un desequilibrio de ligamiento muy alto entre el alelo D de ECA y algunos de estos elementos (4). Por el contrario, en familias de Nigeria (y posiblemente en otras poblaciones), no existe un desequilibrio de ligamiento tan alto y los niveles de ECA no muestran correlación significativa con el alelo D (4). Debido a la falta de conocimiento sobre los mecanismos de regulación de expresión del gen de ECA, es posible que el alelo D de ECA sólo se correlacione con la expresión de ECA en ciertas poblaciones (donde existe un desequilibrio de ligamiento con otros elementos con mayor efecto sobre la expresión del gen), hecho que podría explicar las inconsistencias que se observan en la relación entre el alelo D de ECA y el riesgo de enfermedad cardiovascular en diferentes poblaciones.

El artículo editorializado aquí concluye que para la población de Montería no existe un aumento significativo en el riesgo de tener enfermedad coronaria en personas con una o dos copias del alelo D. Esta observación puede deberse a dos condiciones:

1) En esta población no existe una relación entre el nivel de expresión de ECA y el polimorfismo I/D de ECA por lo expuesto arriba, o por otros factores genéticos y/o ambientales que pueden reducir el papel del alelo D.

2) En esta población no existe una correlación entre niveles elevados de ECA y enfermedad coronaria.

En cualquier caso, como lo mencionan los autores, es importante tener en cuenta el efecto de diferencias en el pool genético de la población de estudio sobre este y otros factores de riesgo.

(1) Grupo de Investigación en Hemodinamia y Función Vascular, Fundación Cardio Infantil – Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Rodrigo Cabrera, Grupo de Investigación en Hemodinamia y Función Vascular, Departamento de Investigaciones, Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología, Calle 163A #13B-60, Bogotá, Colombia. Teléfono: (57-1) 6672727 ext. 6312. Correo electrónico: rcabrera@cardioinfantil.org

Recibido: 04/09/2013. Aceptado: 25/09/2013.

A pesar de que se ha estimado que aproximadamente el 50% de la susceptibilidad a sufrir enfermedad coronaria es de origen genético (5), el avance en la identificación de los genes que contribuyen al desarrollo de esta enfermedad ha sido muy lento. Esto contrasta con el rápido avance en la identificación de enfermedades causadas por un único gen (ej. hipercolesterolemia familiar, fibrilación auricular, miocardiopatías, entre otras). Se han postulado varias razones para la dificultad de identificar los factores genéticos que predisponen a enfermedad coronaria. Por un lado, se piensa que la enfermedad puede estar influenciada por variaciones en gran número de genes y que las diferencias en cada uno de éstos contribuyen de manera mínima al desarrollo de la enfermedad y solo el conjunto de muchas de estas variaciones tiene un efecto determinante. Por otra parte, se cree que el desarrollo de la enfermedad es influenciado fuertemente por factores ambientales que hacen difícil diseccionar los factores genéticos (6).

Por estas razones, las investigaciones sobre las causas genéticas de la enfermedad coronaria están migrando a metodologías de recolección masiva de datos y nuevas formas de análisis estadístico. Avances tecnológicos hacen hoy posible la genotipificación de cientos de miles de polimorfismos (SNPs) en estudios de asociación de genoma completo (GWAS, sigla en inglés), y estudios recientes han empezado a identificar polimorfismos que influyen la enfermedad coronaria de manera convincente y reproducible en diferentes grupos de personas. La identificación del polimorfismo en el locus 9p21 y su influencia en el riesgo de enfermedad coronaria, es un ejemplo del potencial de este nuevo enfoque (7).

Como lo anotan los autores, la futura identificación de factores genéticos que contribuyen al desarrollo de enfermedad coronaria, requiere estudios en los que se haga una fenotipificación adecuada de los casos y se seleccionen controles apropiados. Estos estudios deben reclutar casos a partir de imágenes diagnósticas donde se establezca un umbral de obstrucción coronaria o perfusión miocárdica, o donde se haya documentado infarto agudo. Aún más difícil resulta el reclutamiento de controles, ya que es posible que pacientes asintomáticos tengan algún grado de enfermedad coronaria y no hay un consenso en la comunidad científica sobre qué constituye un control adecuado para este tipo de estudios (6).

Este estudio es valioso en cuanto permite determinar que el genotipo de ECA, por sí solo, no representa un factor de riesgo mayor de enfermedad coronaria en la población estudiada. Adicionalmente, alienta a reflexionar sobre la aplicabilidad, para los pacientes, de estudios genéticos realizados en otros países. Sin embargo, es posible que el genotipo de ECA esté asociado individualmente de manera menor a la enfermedad coronaria y/o de manera importante en ciertos individuos con una composición genética definida o expuestos a factores ambientales determinados. El poder de un estudio pequeño de casos y controles como este no permite descartar la influencia de este polimorfismo en ECA como una contribución menor o condicionada a la presencia de otras predisposiciones genéticas o condiciones ambientales.

**CONFLICTOS DE INTERESES:** el autor manifiesta no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Costerousse O, Allegrini J, Lopez M, Alhenc-Gelas F. Angiotensin I-converting enzyme in human circulating mononuclear cells: genetic polymorphism of expression in T-lymphocytes. *Biochem J.* 1993; 290 (Pt 1): 33-40.
2. Ehlers MR, Riordan JF. Angiotensin-converting enzyme: new concepts concerning its biological role. *Biochemistry.* 1989; 28 (13): 5311-8.
3. Corvol P, Williams TA, Soubrier F. Peptidyl dipeptidase A: angiotensin I-converting enzyme. *Methods Enzymol.* 1995; 248: 283-305.
4. Cox R, et al. Angiotensin-1-converting enzyme (ACE) plasma concentration is influenced by multiple ACE-linked quantitative trait nucleotides. *Hum Mol Genet.* 2002; 11 (23): 2969-77.
5. Chan L, Boerwinkle E. Gene-environment interactions and gene therapy in atherosclerosis. *Cardiology in Review.* 1994; 2: 130-137.
6. Roberts R, McPherson R, Stewart AFR. Genetics of atherosclerosis. In: D. Roden (Ed.) *Cardiovascular Genetics and Genomics.* Wiley-Blackwell, Oxford, UK. 2009. p. 151-166.
7. McPherson R, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science.* 2007; 316 (5830): 1488-1491.