

GENÉTICA Y ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

*Miguel A. Barboza, Md, MsC
Neurología del Hospital Rafael
Ángel Calderón Guardia*

***L**a enfermedad vascular cerebral (EVC) se considera la segunda causa de muerte a nivel global,^{1,2} y una condición que genera un impacto en los sistemas de salud de hasta un 14% en los gastos del mismo destinados a la atención aguda y de las secuelas de la EVC.²*

Los factores de riesgo modificables (hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia, síndrome metabólico) que se han asociado a todos los tipos de EVC explican cerca de un 90% de los mismos y cerca de un 74.2% corresponden a factores del estilo de vida (fumado, dietas inadecuadas e inactividad física).³

Si bien es cierto se ha identificado causalidad en condiciones monogénicas y el riesgo de presentar EVC (la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía [CADASIL] y el gen NOTCH3, y su variante autosómica recesiva [CARASIL] con el gen HTRA1, la vasculopatía retiniana autosómica dominante y el gen TREX1, la homocisteinemia y el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa, como algunas de las mutaciones detectadas), estos corresponden a la minoría de los genes identificados; el mayor porcentaje de la EVC es multifactorial, por lo que la causalidad en términos genéticos resulta mucho más difícil de demostrar. En este contexto, el interés científico se ha desviado a identificar condiciones de mayor predisposición al desarrollo de EVC con la búsqueda de estudios genéticos con mayor capacidad de asociación en el riesgo de la génesis o del empeoramiento de un EVC.

Los análisis genéticos clásicos de asociación, mediante la identificación de polimorfismos de nucleótido único, se basan en la búsqueda de variaciones genéticas que en estudios de casos y controles, han demostrado una mayor presencia en los casos, con una posible relación causa-efecto. El principal problema de estos análisis radica en el hecho de que estas variaciones pueden ser naturales en el genoma humano que no necesariamente presentan un fenotipo patogénico, y que el tamaño de muestra necesario para evaluar esta asociación

debe ser grande, y replicado en otras poblaciones genéticas.⁴ Muchos polimorfismos se han descrito en diversas etiologías de la ECV, pero la replicación de resultados demuestran asociaciones inciertas en frecuentes ocasiones, lo cual sesga la capacidad de establecer el mismo riesgo en otra población, con características genéticas diversas.

Ante la necesidad de poder identificar un mayor nivel de asociación, más allá de variaciones únicas en genes específicos, el interés actual ha derivado en optimizar la capacidad de evaluar grupos de genes en estudios de asociación del genoma completo, (GWAS por sus siglas en inglés). En este tipo de estudios, no se busca un polimorfismo a priori, sino que se realiza un estudio de variación genética en la longitud del genoma, lo cual permite reconocer la asociación con una condición específica, en este caso un subtipo de EVC, en muestras de mayores individuos.⁵

La iniciativa del grupo METASTROKE, incluyó estudios de GWAS en EVC isquémico con 15 cohortes de pacientes con ancestría europea, lo cual brindó una muestra de 12389 individuos y 62004 controles, incluidos en un modelo de meta-análisis; en este estudio se documentó la asociación del gen PITX2 y ZFH3 en EVC cardioembólico, así como del gen HDAC9 en el subtipo de EVC aterosclerótico de gran vaso, al igual que cerca de 12 loci potenciales de asociación.⁶

Los estudios de asociación genética, intentan explicar variantes genéticas que confieran un mayor riesgo de presentar EVC, sin embargo es necesario brindar mayor cantidad de muestras, así como adecuada tipificación de fenotipos para en un futuro poder establecer una causalidad más directa aplicable a poblaciones de diversa carga genética.

Referencias:

- 1) Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and risk factor management. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2017;23:15-39.
- 2) Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-e603
- 3) Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016;15:913-924
- 4) Syvänen AC. Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nat Rev Genet* 2001;2:930-942
- 5) Lanktree MB, Dichgans M, Hegele RA. Advances in genomic analysis of stroke: what have we learned and where are we headed. *Stroke* 2010;41:825-832
- 6) Traylor M, Farral M, Holliday EG, et al. Genetic risk factors for ischaemic and its subtypes (the METASTROKE collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet* 2012;11:951-962