

## Genómica en trombosis y hemostasis

**J. Fontcuberta. Unidad de Hemotasia y Trombosis.  
Servicio Hematología. Hospital Sant Pau. Barcelona.**

Actualmente se acepta que la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y la trombosis arterial (TA) son enfermedades complejas debidas a la interacción de múltiples genes entre si y con el ambiente.

La identificación y caracterización de nuevas variantes genéticas (SNPs) implicadas en la ETV y TA pueden realizarse en muestras basadas en grandes familias mediante análisis de ligamiento entre fenotipos cuantitativos y marcadores genéticos distribuidos por todo el genoma, o bien mediante estudios de asociación de miles o millones de SNPs, distribuidos por todo el genoma en grandes cohortes de pacientes y controles.

Recientemente, debido al conocimiento de las variantes del genoma humano y el desarrollo de nuevas tecnologías, que pueden cuantificar miles de SNPs, se pueden realizar análisis globales del genoma humano de SNPs (GWAS) para identificar variantes genéticas asociadas a enfermedades multifactoriales o complejas como la ETV y TA.

Utilizando estas dos importantes herramientas tecnológicas se han realizado, en los últimos años, importantes contribuciones en el conocimiento de nuevas variantes genéticas implicadas en la trombosis. Los proyectos GAIT-1 y 2 (Genetic Análisis of Idiopathic Thrombophilia) basados en el estudio de grandes familias con trombosis y los estudios de asociación GWAS en grandes cohortes de pacientes y controles con ETV y TA, han aportado importantes hallazgos en el conocimiento de nuevas variantes genéticas implicadas en trombosis.

Algunos de los resultados más importantes de estos estudios podrían ser:

- Según los estudios GAIT, probablemente la base genética de la ETV y la TA es la misma, aunque su expresión clínica sea diferente.
- Existe un fuerte ligamiento genéticos entre el locus ABO y los valores de Fc VIII coagulante y el Factor von Willebrand (ambos fenotipos son considerados factores de riesgo de enfermedad coronaria, arterioesclerosis y enfermedad tromboembólica venosa). En distintos estudios de asociación realizados en cohortes venosas se ha podido demostrar que los polimorfismos del locus ABO determinan que los individuos del grupo O tienen un efecto protector frente a la ETV, mientras que los no-O y, concretamente, los portadores de alelo A1 poseen un riesgo elevado de trombosis por aumento del FcVIIIc y Factor von Willebrand.
- En el estudio GAIT se han descrito 2 locus en los cromosomas 12 y 14 relacionados con la variabilidad de los niveles de fibrinógeno. En el cromosoma 12 se ha identificado un gen candidato TCF1 que codifica para un factor de transcripción necesario para que el hepatocito pueda sintetizar las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  del fibrinógeno. Recientemente en el cromosoma 17 hemos encontrado un locus que afecta a la variabilidad de los niveles de fibrinógeno sólo en mujeres.
- En el ámbito de la TA, mediante estudios de GWAS, se ha detectado un locus en 9p21.3, concretamente la variante genética rs1333049, que incrementa el riesgo de trombosis arterial coronaria 1,6 veces. Esta variante no está asociada a los factores de riesgo típicos de enfermedad arterial coronaria, por lo que se considera que confiere un riesgo independiente. Sin embargo, este locus tiene asociación significativa e independiente con otros fenotipos vasculares como aneurismas de aorta abdominal y aneurismas intracraneales.
- En el cromosoma 11q23 hemos encontrado un locus, altamente significativo, relacionado con la variabilidad de los niveles de homocisteína. En dicha zona hemos identificado un gen candidato, el NNMT (nicotinamida N metiltransferasa), diversos polimorfismos en dicho gen nos han permitido establecer diversos haplotipos relacionados con los niveles plasmáticos de homocisteína.
- Mediante un análisis global del genoma con 283.347 SNPs (GWAS) efectuado en las familias GAIT-1, y replicado en el estudio PROCARDIS, hemos identificado dos polimorfismos, uno situado en el gen ZNF366 y el otro en el PTPRD que pueden influenciar los niveles de homocisteína.

- Recientemente el consorcio CHARGE que engloba a 23.608 participantes de origen europeo, mediante estudios de GWAS (2,6 millones de SNPs), ha detectado dos locus, en 6q24 y en 12q24.3, asociados a la variabilidad de los niveles de FcVlllc y F. von Willebrand (FvW). En estos dos locus se han detectado genes que codifican para la syntaxina (STX2) y su receptor (STXBP5) que pueden estar relacionados con la exocitosis de los cuerpos de Weibel Palade en las células endoteliales y con la variabilidad de los niveles de FvW y el riesgo de trombosis.

A pesar de los esfuerzos realizados por distintos grupos, los progresos en la búsqueda de nuevas variantes genéticas relacionados con el riesgo de trombosis son lentos, difíciles de replicar y poco concluyentes.

En un futuro próximo, para avanzar en este campo, será necesario realizar amplios estudios cooperativos de pacientes con trombosis, con estudios más detallados de zonas conocidas y desconocidas del genoma humano relacionadas con riesgo de trombosis.