



# Polimorfismos del gen de la ECA y enfermedad cardiovascular

**E. Coto**

Laboratorio de Genética Molecular. Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

*«If it were not for the great variability among individuals medicine might as well be a science and not an art»*

SIR WILLIAM OSLER, 1892

La Enzima Convertidora de la Angiotensina I (ECA) desempeña un papel fundamental en la fisiología cardiovascular. La ECA hidroliza la angiotensina I para dar el péptido vasoactivo Angiotensina II. La Ang II ejerce su función mediante la unión a dos receptores de la familia de la rodopsina (receptores con siete dominios transmembrana acoplados a proteínas G): AT1R y AT2R.

Unos de los objetivos inmediatos de la investigación genómica es identificar las variantes o polimorfismos de los aproximadamente treinta y tantos mil genes humanos. Estos polimorfismos serán entonces analizados en grupos de pacientes y controles. La comparación de las frecuencias genotípicas entre ambos grupos nos permitirá identificar aquellas regiones del genoma que contienen genes implicados en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Si la variación en un gen contribuye al riesgo de desarrollar una enfermedad como el infarto de miocardio (IM) la proteína codificada por ese gen intervendrá en los mecanismos fisiopatológicos responsables de esa enfermedad, por ejemplo a través de una expresión incrementada o reducida. En tal caso, cualquier fármaco que actuase sobre esa proteína podría ser ensayado como tratamiento para esa enfermedad. De lo anterior podemos deducir que el objetivo fundamental de la investigación genómica no consiste en definir qué individuos tienen mayor o menor predisposición a desarrollar una enfermedad, sino identificar nuevas dianas terapéuticas para evitar la aparición de la enfermedad o ralentizar su progresión. No

obstante, debemos siempre considerar que esta variación genética actúa sinérgicamente con factores ambientales, definiendo riesgos entre personas con factores ambientales de riesgo para desarrollar (como el tabaco o la dieta en el IM).

## ASOCIACIONES DEL POLIMORFISMO I/D DE LA ECA

Pocos polimorfismos génicos han suscitado tanta controversia como el I/D de la ECA. Este consiste en la presencia (alelo I) o ausencia (alelo D) de un fragmento de unas 350 bases en un intrón del gen de la ECA. Los individuos pueden ser catalogados como homocigotos (DD o II) o heterocigotos (ID). El alelo D está asociado a mayores actividades enzimáticas que el I, de forma que los individuos DD tienen una actividad sérica de la ECA unas 4 veces mayor que los II. En 1992 Cambien y cols., publicaron un estudio que sugería un riesgo muy elevado de sufrir infarto de miocardio precoz entre los individuos DD<sup>1</sup>. Desde entonces, más de 300 artículos han analizado este polimorfismo en todas las enfermedades cardiovasculares y renales. Además de el IM el polimorfismo I/D de la ECA ha sido asociado al pronóstico post-infarto, a la evolución de la glomerulonefritis, la nefropatía diabética y la poliquistosis renal, o al desarrollo de hipertrofia cardíaca, entre otras enfermedades<sup>2-4</sup>. En todos los casos, el peor pronóstico corresponde al genotipo DD. Varios estudios recientes han llegado incluso a describir una mayor frecuencia del genotipo II entre deportistas de élite, por lo que este polimorfismo condicionaría la capacidad para asimilar esfuerzos físicos aeróbicos extremos<sup>5,6</sup>.

A pesar de la «euforia» inicial, la asociación entre el alelo D y la enfermedad cardiovascular no pudo ser confirmada por muchos autores. Algunos meta-análisis recientes sugieren que el riesgo del genotipo DD a desarrollar IM precoz, de existir es muy limitado<sup>7</sup>. No obstante, debemos considerar que la asociación puede depender de la población analizada, por lo que el alelo D sería un factor de riesgo en unas poblaciones y no en otras. Algunos au-

**Correspondencia:** Dr. Eliecer Coto García  
Laboratorio de Genética Molecular  
Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica  
Hospital Central de Asturias  
33006 Oviedo  
E-mail: ecoto@hcas.insalud.es

tores no han hallado asociación entre el alelo D y el IM, pero si han descrito riesgos significativos para la presencia simultánea del genotipo DD y la variación en el receptor de tipo 1 de la angiotensina<sup>8</sup>. Así, en nuestra población tener los genotipos ECA-DD y AT1R-CC (polimorfismo 1266 A/C) incrementaría significativamente el riesgo de sufrir un infarto precoz (por debajo de los 55 años)<sup>9</sup>. De forma similar, los genotipos ECA-DD y ecNOS-CC (polimorfismo-786 T/C en el gen de la óxido nítrico sintetasa endotelial) cooperan para elevar el riesgo de sufrir infarto precoz entre nuestros fumadores.

En muchos casos, las asociaciones entre variación genética y enfermedad en el hombre responden a lo hallado en modelos animales. Así, las ratas «humanizadas» que contienen los genes humanos de la renina y la angiotensinógeno desarrollan hipertensión. El tratamiento con cilazapril (un iECA) reduce severidad de la enfermedad. Pero si se combinan cilazapril y losartán (un antagonista de la angiotensina II) se potencia significativamente la reducción de los síntomas<sup>10</sup>. Estos resultados explican el efecto sinérgico entre la variación en los genes de la ECA y el AT1R o la ecNOS, y podrían orientar futuras investigaciones hacia la búsqueda de las combinaciones de fármacos más eficaces para tratar las patologías cardiovasculares.

## LÍMITES DE LOS ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN

Los estudios de la asociación entre variantes génicas y el riesgo de desarrollar cualquier enfermedad tienen las limitaciones características de los ensayos casos-controles. Para garantizar que una asociación positiva sea cierta (y no un «falso positivo») los pacientes y los controles deben pertenecer al mismo grupo étnico, tener el mismo sexo y edades similares, y estar bajo los mismos factores de riesgo. Aún cumpliendo estos requisitos es fundamental disponer de un número grande de pacientes y controles.

Los estudios publicados sobre la asociación entre el polimorfismo I/D de la ECA y las enfermedades cardiovasculares son difícilmente comparables por varios motivos. En primer lugar, los factores de riesgo coronario varían entre las poblaciones. La variación genética que interactúa con el tabaco puede no ser la misma que interactúa con la dieta. Así, en las poblaciones del sur de Europa el principal factor de riesgo sería el consumo de tabaco y genotipo DD aparece frecuentemente asociado al riesgo coronario, circunstancia que no se da en las poblaciones nórdicas en las que la dieta tendría mayor peso. La situación inversa se da para el alelo E4 del gen APOE, que es un factor de riesgo coronario en

el norte de Europa pero no en la cuenca mediterránea<sup>11</sup>. Las diferencias en la edad de los pacientes y los controles constituyen otra limitación para las comparaciones entre los diferentes estudios, al igual que las diferencias en los criterios clínicos de selección de los pacientes.

## FARMACOGENÓMICA

Una de las aplicaciones más prometedoras de la investigación genómica es la posibilidad de optimizar la respuesta farmacológica de cada paciente considerando su genotipo<sup>12</sup>. Para definir qué genes condicionan la respuesta a un fármaco es necesario comparar buenos y malos respondedores. Así, comparando pacientes diabéticos insulino-dependientes hipertensos tratados con captopril algunos autores han concluido una mejor protección renal entre aquellos con genotipo II<sup>13</sup>. De confirmarse este hallazgo, sería posible predecir la respuesta farmacológica genotipando a los pacientes. Podríamos entonces decidir no administrar captopril a un enfermo con genotipo DD, buscando un tratamiento alternativo (por ejemplo, con un antagonista del AT1R). Si extendemos este ejemplo a otros fármacos y otros genes, es fácil entender el significado de la idea expresada por Sir Willian Osler (que encabeza este artículo y fue expresada desde hace más de un siglo) y las implicaciones de la farmacogenómica en la medicina del futuro próximo<sup>14-17</sup>.

## CONCLUSIONES

La asociación entre el polimorfismo I/D de la ECA es un tema de gran controversia, ya que los resultados positivos se ven contrarrestados por otros muchos negativos. De nuestros resultados podemos concluir que el genotipo DD confiere un riesgo moderado de sufrir un IM precoz (Odds Ratio = 1,25, p = 0,07; 181 pacientes vs 240 controles, todos ellos fumadores). Sin embargo, tener genotipos ECA-DD + AT1R-CC incrementa significativamente el riesgo de sufrir IM precoz (OR = 5,32, p = 0,02). Este hallazgo ejemplifica cómo en las enfermedades complejas varios factores ambientales interactúan con la variación en varios genes para definir el riesgo total.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cambrien F, Poirier O, Lecerf L y cols.: Deletion polymorphism in the gene for ACE is a potent risk factor for myocardial infarction. *Lancet* 359: 641-644, 1992.

## POLIMORFISMOS DEL GEN DE LA ECA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

- Ruiz J, Blanché H, Cohen N y cols.: I/D polymorphism of the ACE gene is strongly associated with coronary heart disease in non-IDDM. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 3662-3665, 1994.
- Schenkert H, Hense HW, Holmer SR y cols.: Association between a deletion polymorphism of the ACE gene and left ventricular hypertrophy. *New Engl J Med* 330: 1634-1638, 1994.
- Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM y cols.: Association of ACE gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 96: 741-747, 1997.
- Montgomery HE, Marshall RM, Hemingway H: Human gen for physical performance. *Nature* 393: 221-222, 1998.
- Álvarez R, Terrados N, Ortolano R y cols.: Genetic variation in tyhe renin-angiotensin system and athletic performance. *Eur J Appl Physiol* 82: 117-120, 2000.
- Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A: ACE gene polymorphis in cardiovascular disease. Meta-analysis of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 484-492, 2000.
- Tiret L, Bonnardeaux A, Poririer O y cols.: Synergistic effects of ACE and angiotensin II type 1 receptor polymorphisms on risk of myocardial infarction. *Lancet* 344: 910-913, 1994.
- Álvarez R, Reguero JR, Batalla A y cols.: Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor I polymorphisms: association with early coronary disease. *Cardiovasc Res* 40: 375-379, 1998.
- Mervaala E, Dehmel B, Gross V y cols.: ACE inhibition and AT1 receptor blockade modify the pressure-natriure-  
sis relationship by additive mechanisms in rats with renin and angiotensin genes. *J Am Soc Nephrol* 10: 1669-1680, 1999.
- Batalla A, Álvarez R, Reguero JR y cols.: Synergistic effect between the APOE and AGT gene polymorphisms in the risk for early myocardial infarction. *Clin Chem* 46: 1910-1915, 2000.
- Coto E: Genómica, farmacogenómica y medicina del siglo XXI. *Nefrología* XX: 209-213, 2000.
- Jacobsen P, Rossing K, Rossing P y cols.: ACE gene polymorphism and ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 53: 1002-1006, 1998.
- Spiering W, Kroon AA, Fus-Lejeune MM y cols.: Angiotensin II sensitivity is associated with the Ang II type 1 receptor A1166C polymorphism in essential hypertensives on a high sodium diet. *Hypertension* 36: 411-416, 2000.
- Prasad A, Narayannan S, Husain S y cols.: ACE-I/D polymorphism modulates reversibility of endothelial with ACE inhibition. *Circulation* 102: 35-41, 2000.
- Marian AJ, Safavi F, Ferlic L y cols.: Interactions between ACE insertion/deletion polymorphism and response to plasma lipids and coronary atherosclerosis to treatment with fluvastatin: the lipoprotein and coronary atherosclerosis study. *J Am Coll Cardiol* 35: 89-95, 2000.
- Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH y cols.: The role of common variant of cholesterol ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The regression growth evaluation statin study group. *N Engl J Med* 338: 86-93, 1998.