



Neurology perspectives



23256 - ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL GENOMA COMPLETO IDENTIFICA COL6A6 Y PIK3R4 COMO NUEVOS GENES DE SUSCEPTIBILIDAD PARA LA ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA TRAS HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA

Cuadrado Godia, E.¹; Arreaza, M.¹; Prats Vallverdú, M.¹; Jiménez Conde, J.¹; Ois Santiago, A.¹; Giralt Steinhauer, E.¹; Rodríguez Campello, A.¹; Macías Gómez, A.¹; Guisado Alonso, D.¹; Fernández Pérez, I.¹; Ruigrok, Y.²; Rezai Jahromi, B.³; Bijlenga, P.⁴; Isabel Hostettler, I.⁵; Jiménez Balado, J.¹

¹Servicio de Neurología. Hospital del Mar; ²Servicio de Neurología. University Medical Center Utrecht Brain Center. Utrecht University; ³Department of Neurosurgery. Helsinki University Central Hospital; ⁴Department of Neurosurgery. Geneva University Hospital; ⁵Division of Neurosurgery. Queen Square Institute of Neurology. University College London Hospitals NHS Foundation Trust.

Resumen

Objetivos: La isquemia cerebral tardía (ICT) influye significativamente en el pronóstico de la hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa), aunque sus mecanismos fisiopatológicos son parcialmente desconocidos. Este estudio buscó identificar variantes genéticas relacionadas con la ICT mediante un análisis de asociación del genoma completo (GWAS).

Material y métodos: Estudio de cohorte multicéntrico internacional dentro del consorcio ISGC incluyendo únicamente individuos de ascendencia europea. La fase 1 abarcó 1.085 pacientes de cuatro centros, y la fase 2, 801 pacientes adicionales de un quinto centro. Se realizó un metaanálisis GWAS combinado y se investigaron *loci* de expresión y metilación génica (eQTL y mQTL). Se validaron los hallazgos de metilación en una muestra independiente (n = 343) y se exploró la correlación genética con ictus isquémico.

Resultados: La prevalencia de ICT fue 22,8%. El metaanálisis identificó una única variante, rs7636350 (Chr3:130328911:T:C), que alcanzó significancia genómica ($p = 4,5 \times 10^{-8}$) con mayor riesgo de ICT. Esta variante se localizó cerca de los genes COL6A6 y PIK3R4. Al caracterizarla, encontramos un eQTL significativo para PIK3R4 y un mQTL para cg23181900, localizado en el gen COL6A6. Confirmamos que cg23181900 estaba hipermetilado en pacientes con ICT en la muestra independiente (logFC = 0,016; IC95%: 0,002-0,032; $p = 0,0317$). Finalmente, encontramos una correlación genética limítrofe entre ICT y la etiología aterosclerótica de gran vaso ($p = 0,0501$; $r = 0,171$).

Conclusión: Este estudio constituye el primer GWAS sobre ICT, identificando un *locus* genético relevante que involucra dos genes candidatos (COL6A6 y PIK3R4). Los resultados abren nuevas vías para entender la fisiopatología de la ICT y subrayan la necesidad de validación en futuros estudios internacionales.