

56,3% de casos, hipertrigliceridemia 6,3%, hiperlipidemia mixta 35,7%, y alteración de HDL 1,6%. Sólo 20 pacientes (14%) cumplían criterios de prevención secundaria. La consulta procedía de la atención primaria en 80 casos (55%), de especialistas en 51 (35%) y por iniciativa propia en 15 (10%). En el momento de la visita, 61 pacientes (41,5%) no recibía medicación hipolipemiente. De 85 tratados, 52 (35,4%) recibía sólo estatinas, 16 (10,6%) sólo fibratos y el resto otros fármacos o combinaciones de ellos. En 44 casos (31%) el motivo de derivación fue establecer el diagnóstico de la dislipemia, en 32 (23%) fue obtener orientación terapéutica y en 70 casos (48%) existían ambos motivos. Destaca que 93 pacientes (63,6%) se derivaron por sospecha de dislipemias genéticas, y en concreto 67 (45,8%) de hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH). En 7 casos (5%) la consulta se refería a efectos secundarios del tratamiento.

Conclusiones: 1) La gran mayoría de pacientes estudiados en las UL cumplen criterios de prevención primaria. 2) La mitad de ellos proceden de la atención primaria. 3) El motivo más frecuente de derivación fue la sospecha de una dislipemia genética. La HFH fue de todas ellas la más frecuente.

PRIMER DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE SITOSTEROLEMIA EN ESPAÑA: IDENTIFICACIÓN DE LA MUTACIÓN Y492X EN ABCG8

A.L. García Otín⁵, M. Cofán⁴, S. Izar², M. Solanas⁵, M.L. Girós¹, E. Ros⁴, M. Pocovi³ y X. Pintó²

¹Institut de Bioquímica Clínica/Corporació Sanitària Clínic. Barcelona. ²Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. ³Universidad de Zaragoza. ⁴Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)/Hospital Clínic. Barcelona. ⁵Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). Zaragoza.

Introducción: La sitosterolemia es una rara dislipemia autosómica recesiva caracterizada por hiperabsorción intestinal de esteroides vegetales que cursa con aterosclerosis acelerada e isquemia prematura, xantomatosis y hemólisis, siendo debida a mutaciones en los hemitransportadores ABCG5/ABCG8. Se han descrito menos de 100 casos independientes a nivel mundial y un número aún menor de mutaciones causales.

Sujetos: Presentamos el caso de una mujer de 43 años con diagnóstico inicial de hipercolesterolemia e historia familiar de hipercolesterolemia, pero sin mutaciones en los genes *LDLR* y *APOB*. La paciente presentaba xantomatosis tendinosas, arco corneal, xantelasma, y macrotrombocitopenia, y su respuesta a las estatinas y resinas fue deficiente.

Metodología: Se determinaron esteroides en suero mediante cromatografía de gases para obtener un diagnóstico bioquímico y el análisis de los genes *ABCG5/ABCG8* mediante secuenciación de DNA para obtener un diagnóstico molecular.

Resultados: Las concentraciones de fitoesteroides, absolutas y ratios respecto a colesterol, fueron muy altas: sitosterol, 849 µM y 175 mmol/mol colesterol, y campesterol, 270 µM y 56 mmol/mol colesterol, respectivamente, constituyendo hasta un 20% del contenido total de esteroides del suero (cifras normales < 1%). En comparación, los valores en 250 individuos control fueron: sitosterol, 12 µM y 1,8 mmol/mol colesterol, y campesterol, 14 µM y 2,2 mmol/mol colesterol. El diagnóstico clínico de sitosterolemia fue confirmado a nivel molecular al detectarse una mutación en el exón 10 del gen *ABCG8* (Y492X), que daría lugar a una proteína truncada no funcional.

Conclusiones: Se ha diagnosticado un caso de sitosterolemia en base a observaciones clínicas y bioquímicas. El diagnóstico ha sido corroborado a nivel molecular con el hallazgo de una

nueva mutación en homocigosidad presente en el gen *ABCG8*. Ésta es la primera mutación en el gen *ABCG8* asociada a sitosterolemia descrita en población española.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR MONOGENICA: MUTACIÓN Y GRANDES REORDENAMIENTOS EN EL GEN DEL RECEPTOR LDL COLESTEROL

B. Torres Torres, C. Martínez Faedo, A. Herrero Ruiz, C. Sánchez Ragnarsson y P. Gómez Enterría

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

Objetivo: Evaluar las posibles diferencias fenotípicas entre la HF por mutación puntual (HFM) y la HF por grandes reordenamientos (HFGR).

Material y métodos: Se recogieron datos de los 74 primeros casos índice de HF, 42 HFM (56,7%) y 32 HFGR (43,3%) con las características mostradas en la tabla 1.

	Edad	HTA	DM	Mujeres	Tabaco	IMC > 30
MM	49,46 ± 11,34	14,30%	2,40%	42,90%	17,14%	16,70%
GR	51,21 ± 12,83	19,40%	3,20%	46,90%	22,50%	20,00%

Se compararon los siguientes datos: presencia de enfermedad vascular precoz (ECVp), xantomatosis tendinosas (XT), arco corneal (AC) y el perfil lipídico basal.

Resultado: Ambos grupos eran homogéneos en relación a los factores de riesgo vascular asociados. Comparando HFM y HFGR se obtuvieron los resultados de la tabla 2:

	ECV p	LDL-c	HDL-c	MED-PED	XT
MM	22%	314,56 ± 70,52	52,03 ± 14,98	11,38 ± 4,46	37%
GR	30%	330,38 ± 72,46	46,22 ± 10,36	12,79 ± 4,86	53%
p	0,58	0,372	0,074	0,211	0,226

Conclusiones: En la población asturiana el porcentaje de GR es significativamente superior al resto de la población española. Aunque las diferencias observadas no alcanzan significación estadística, en el grupo de HFGR se observaron niveles de LDL-c y Col-T más elevados, así como mayor presencia de XT, AC y ECV precoces.

Es necesario realizar estudios con mayor número de pacientes, para confirmar esta tendencia que se observa.

INFLUENCIA DEL TIPO DE MUTACIÓN SOBRE LA ATROSCLOSIS PRECLÍNICA FEMORAL EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

E. Ros¹, M. Junyent¹, R. Gilabert², V. Escurriol¹, M. Doménech¹, M. Cofán¹, D. Zambón¹ y I. Núñez²

¹Unidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Barcelona. ²Sección de Ecografía, Centro de Diagnóstico por la Imagen. Hospital Clínic. Barcelona.

Objetivo: La influencia de los diferentes factores de riesgo sobre la aterosclerosis femoral de pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) no es bien conocida. Nuestro objetivo fue evaluar la aterosclerosis femoral mediante la medición ecográfica del grosor íntima-media (GIM) en relación con los factores de riesgo clásicos y emergentes en una cohorte de pacientes con HF.

Métodos: Se determinaron los factores de riesgo y el GIM femoral en 245 adultos con HF en prevención primaria cardiovascular: 114 varones y 131 mujeres, edad media 47 ± 12 años (rango 27-76), con criterios clínicos estrictos (puntuación MEDPED ≥ 6), sin tratamiento hipolipidemiante previo (57%) o tratamiento con dosis bajas de estatinas (43%). Eran o habían sido fumadores 99 pacientes (40%). De modo paralelo, se determinó el GIM femoral en 193 controles apareados por sexo y edad. Hasta la fecha, se ha realizado estudio genético mediante la plataforma Lipochip® en 136 pacientes con HF, detectándose mutaciones de los genes *LDLR* o *APOB* en 94 casos (69%), de los cuales 39 tenían una mutación del tipo alelo nulo.

Resultados: Los pacientes con HF tenían la pared femoral más engrosada que la del grupo control ($1,02 \pm 0,64$ vs $0,70 \pm 0,54$ mm, $P < 0,001$). Tras ajustar por edad, sexo y cifras de colesterol LDL, los pacientes con HF y mutación tipo alelo nulo tenían un GIM femoral mayor al de los que presentaban otro tipo de mutación ($1,15 \pm 0,64$ vs $0,90 \pm 0,63$ mm, respectivamente; $P = 0,027$). Por regresión logística, la edad, el hábito tabáquico, la mutación tipo alelo nulo y el tratamiento hipolipidemiante previo, por este orden, se asociaron de modo directo e independiente con el GIM femoral ($r^2 = 0,32$, $P < 0,001$).

Conclusión: Los pacientes con HF presentan mayor aterosclerosis femoral que una población control. La presencia de una mutación tipo alelo nulo se asocia con aterosclerosis femoral más avanzada que la de otras mutaciones. Por tanto, el defecto molecular proporciona información sobre el riesgo cardiovascular más allá del fenotipo lipídico.

DETECCIÓN DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN NAVARRA

M. Palacios Sarraqueta, J.P. Martínez de Esteban, J. Pineda Arribas, M.D. García San Martín, C. Donlo Gil y L. Forga Llenas

Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital de Navarra. Pamplona.

Con el objetivo de identificar a individuos afectados de hipercolesterolemia familiar por alteraciones en el gen que codifica el receptor de LDL-colesterol (HFH), en Navarra, y con ocasión del Real Decreto 1348/2003 en el que se modificó la aportación del paciente para algunos subgrupos terapéuticos, se inició en primavera del 2004 un programa de detección de dicha patología por parte del Servicio Navarro de Salud-Osasumbidea.

Material y métodos: Se remitió información a todos los Centros de Salud de nuestra comunidad, consistente en explicar brevemente las características clínicas de la HFH y sus criterios diagnósticos en base al MEDPED. Los pacientes sospechosos deberían ser remitidos a las consultas externas de Endocrinología de Pamplona, Estella y Tudela para proceder al análisis genético de aquellos que (en una primera fase del programa) presentarían una puntuación MEDPED ≥ 6 . En nuestras consultas tras revisar la puntuación MEDPED atribuida, se solicitaba perfil lipídico y estudio genético. Este se llevó a cabo por 3 técnicas: 1) Biochip para la detección rápida (Lipochip). 2) Técnica de detección de grandes reordenamientos del gen para aquellos casos en los que el biochip hubiera sido negativo y 3) Secuenciación completa del gen si no se ha detectado ninguna alteración con los dos métodos anteriores.

Resultados: Desde el inicio del programa en 2004 hasta finales del año 2006, se han remitido para estudio un total de 371 pacientes. Se solicitó estudio genético en todos aquellos que cumplieran criterios MEDPED y familiares de pacientes afectados de HFH con colesterol superior a percentil 95 independientemente de la puntuación MEDPED: 260 pacientes. Se han ha-

llado mutaciones en 168 (64,5%) y el resultado ha sido negativo en 92 (35,5%). En cuanto al baremo MEDPED sólo 3 pacientes presentaban xantomas en la exploración. 5 pacientes habían sufrido enfermedad coronaria precoz y uno de ellos además enfermedad cerebrovascular precoz. En total 10 pacientes habían sufrido enfermedad cardiovascular precoz y cumplían criterios para estudio genético, el cual resultó positivo en 5 de ellos. Se han detectado 34 mutaciones diferentes (entre ellas 6 por reordenamiento), siendo la más frecuente en nuestra comunidad la mutación doble M025+ M080, seguido de 2ª M079 y 3ª M080.

Conclusiones: 1) La remisión de pacientes con sospecha de HFH ha sido inadecuada en un alto porcentaje (30%). 2) Los criterios MEDPED conllevan un elevado porcentaje de falsos negativos. 3) La mutación más frecuente en nuestro medio (Navarra) es M025 + M080

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS DE NPC1L1 Y LAS HIPERCOLESTEROLEMIAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES NO RELACIONADAS CON DEFECTOS EN LDLR Y APOB

M. Solanas Barca⁵, A.L. García Otín⁵, B. Martín², I. de Castro², E. Jarauta³, E. Martorell⁶, J. Ferrando⁴, J. Puzo³, E. Ros¹ y M. Pocoví²

¹Hospital Clínic. Barcelona. ²Universidad de Zaragoza. ³Hospital San Jorge. Huesca. ⁴Hospital Rojo Villanova. Zaragoza. ⁵Hospital Universitario Miguel Servet, I+CS. Zaragoza. ⁶Hospital Comarcal de Inca. Inca.

Las hipercolesterolemias autosómicas dominantes (HAD) se caracterizan por una elevada concentración plasmática de C-LDL y una alta incidencia de enfermedad cardiovascular prematura. La mayor parte de los casos de HAD están asociados a mutaciones en los genes de *LDLR* y de *APOB*. Sin embargo, hasta un 30% de casos de HAD no es debido a defectos en dichos genes.

La absorción intestinal de colesterol contribuye a los niveles de C-LDL y la proteína NPC1L1 ha sido identificada recientemente como un transportador crítico para este proceso. Esta proteína se localiza en la pared apical de los enterocitos del yeyuno y actúa internalizando el colesterol en el enterocito como paso previo a la formación de quilomicrones nacientes.

Objetivo: Estudiar la posible asociación entre NPC1L1 y el desarrollo de HAD no relacionada con *LDLR* o *APOB*.

Materiales y métodos: Se seleccionaron 200 pacientes diagnosticados de HAD no relacionada con defectos en los genes de *LDLR* y de *APOB* y 200 sujetos normolipémicos. Los polimorfismos de la zona promotora (-133A > G y -18C > A) fueron analizados por la técnica de secuenciación de DNA y los SNPs 1.679C > G y 28.650A > G mediante digestión enzimática.

Resultados: Existen diferencias significativas en la distribución de genotipos del SNP -133A > G de la zona promotora entre sujetos controles y HAD.

	AA	AG	GG	p
Controles	58,7%	35,3%	6,0%	0,042
HAD	48,5%	47,5%	4,0%	

Se observan también diferencias significativas en los niveles de C-LDL y de C-HDL entre sujetos HAD portadores y no portadores del alelo menor (G) del SNP 1679C > G.

Conclusión: Variaciones genéticas en el gen NPC1L1 podrían estar implicadas en el desarrollo de diversas formas de HAD.

MARCADORES INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON HFC Y SU RELACIÓN CON EL FENOTIPO B DE LAS LDL

M. Díaz Ruiz¹, A. López Ruiz², M.M. Jarabo Bueno², M.L. Martínez Triguero¹, C. Bañuls² y A. Hernández Mijares²

¹Hospital General de Castellón. ²Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

La Hiperlipemia Familiar Combinada (HFC) es la hiperlipemia genética más frecuente en pacientes con enfermedad cardiovascular. La HFC se caracteriza por un incremento en la concentración de TG y/o CT, Apo B y predominio del patrón B (LDL pequeñas y densas) de las LDL. Estas partículas han sido aceptadas como un factor de riesgo cardiovascular emergente por el NCEP ATP III debido a su relación con un aumento del riesgo cardiovascular. El objetivo de nuestro estudio es valorar el estado inflamatorio en la HFC respecto de una población control y la posible relación existente entre el fenotipo de las LDL y parámetros inflamatorios en la HFC.

Material y métodos: El estudio incluye 77 pacientes con HFC diagnosticados según los criterios de inclusión y exclusión de Bredie et al y considerando valores de ApoB > 120 mg/dL, así como CT y TG superiores al percentil 90, ajustados por edad y sexo. Hemos determinado la PCR-us, IL-6 y TNF- α así como el fenotipo de las LDL por electroforesis en gel de poliácridamida y en gradiente de densidad (2-16%). Fenotipo A con un diámetro medio > 25,5 nm y fenotipo B (predominio de partículas pequeñas y densas) con un diámetro medio < 25,5 nm.

Resultados: Los resultados se presentan en la tabla 1 y tabla 2.

Tabla 1.

	Control	HFC	p-valor
PCR-U (mg/L)	1,23 \pm 1,5	2,6 \pm 2,95	0,003
IL-6 (pg/ml)	0,8 \pm 0,7	2,7 \pm 2,62	< 0,001
TNF-a (pg/ml)	2,22 \pm 2,6	9,0 \pm 4,04	< 0,001

Tabla 2.

	Fenotipo A	Fenotipo B	p-valor
PCR-U (mg/L)	1,8 \pm 1,6	3,4 \pm 3,4	0,03
IL-6 (pg/ml)	2 \pm 1,7	3,6 \pm 3,4	0,06
TNF-a (pg/ml)	7,9 \pm 5,4	10,3 \pm 5,4	ns

Resultados en media \pm desviación estándar

Conclusiones: Los pacientes con HFC presentan un estado inflamatorio de bajo grado con un aumento de los parámetros de inflamación especialmente de la PCR, sobre todo en aquellos que tienen fenotipo B. Este aumento identificaría un grupo con un mayor riesgo cardiovascular del habitual de la enfermedad y cuyo seguimiento y tratamiento se debería plantear de forma más estricta.

ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN ENTRE EL LOCUS ABCG5/ABCG8 E HIPERCOLESTEROLEMIAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES

I. De Castro Orós², F. Civeira¹ y M. Pocoví²

¹Dpto. Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Hospital Universitario Miguel servet. Zaragoza. ²Universidad de Zaragoza.

Las hipercolesterolemias autosómicas dominantes (ADH) se caracterizan por el aumento de los niveles de colesterol asociado a partículas LDL. Aproximadamente el 70-75% están

causadas por mutaciones en el gen del receptor de partículas LDL (LDLR) y en el gen que codifica para la apolipoproteína B, el resto son de causa desconocida. Un locus candidato para las ADH, es el que codifica para *abcg5/abcg8*, cuyo producto génico interviene en la absorción intestinal de esteroides. Con el objeto de conocer si existe asociación entre sujetos afectados de ADH y este locus, se seleccionaron 200 sujetos afectados de ADH, que carecen de mutación en los genes que codifican para el LDLR y la ApoB, y 200 sujetos normolipidémicos controles. Hemos analizado por secuenciación los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs6720173 Q604E (exón 13 de ABCG5), rs3806471 -19T > G y rs11887534 D19H. Las frecuencias alélicas fueron las siguientes: Polimorfismo Q604E 0,156 vs 0,125; -19T > G 0,320 vs 0,260; y D19H 0,020 vs 0,030, para controles y ADH respectivamente, aunque se observan diferente frecuencia de estos SNPs entre ambos grupos estas diferencias no llegan a alcanzar significación estadística. Los estudios de asociación de estos polimorfismos con concentración de lípidos y lipoproteínas en mujeres afectas de ADH, sólo mostraron asociación entre CT y Q604E, y entre c-HDL y -19T > G ($p < 0,05$). Nuestros resultados indican que este locus, aparentemente, tiene poca influencia en la expresión de la ADH.

ESTUDIO DE LA FUNCIONALIDAD DEL POLIMORFISMO -133 A > G EN EL GEN NPC1L1 Y SU ASOCIACIÓN CON LAS HIPERCOLESTEROLEMIAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES

B. Martín Aznar¹, M. Solanas Barca³, S. Pampín², J.C. Rodríguez Rey², F. Civeira³ y M. Pocoví Mieras¹

¹Universidad de Zaragoza. ²Universidad de Cantabria. ³Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I + CS). Zaragoza.

Las Hipercolesterolemias Autosómicas Dominantes (HAD) son trastornos del metabolismo lipídico caracterizados por un aumento de la concentración plasmática de colesterol total y c-LDL. La mayoría de las HAD son debidas a defectos en los genes del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR) y Apo B100 (DFB). Mutaciones en estos genes explican aproximadamente el 70% de los casos, sin embargo se desconoce la causa genética responsable del 30% restante.

La proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) se expresa predominantemente a nivel intestinal y es crítica en la absorción de colesterol. Recientemente se ha demostrado la relación que existe entre las variantes genéticas del gen NPC1L1 y la variabilidad en los niveles de c-LDL en sujetos normolipidémicos. Con objeto de conocer si existe esta asociación en sujetos con HAD hemos analizado la funcionalidad y frecuencia de los polimorfismos -133 A > G (rs17655652), -18 C > A, 1.679 C > G y 28.650 A > G en el gen NPC1L1 mediante la amplificación de 3 fragmentos por PCR y secuenciación automática. Para la determinación de la funcionalidad del polimorfismo g.-133 A > G, se realizaron ensayos de retardo en gel (EMSA) y medida de la actividad transcripcional del gen NPC1L1 utilizando el gen reportero luciferasa en las líneas celulares Caco-2 y HepG2. Por otra parte, se seleccionaron 200 sujetos normolipidémicos control y 200 sujetos con HAD a los que se les había descartado mutaciones en los genes LDLR y Apo B100.

Los ensayos de retardo mostraron una mayor afinidad de unión de las proteínas nucleares en presencia de la sonda con la variante -133 G. Por otra parte, la actividad del promotor del gen NPC1L1 mostró un aumento de aproximadamente 2,5 veces con respecto a la variante -133 A. El polimorfismo -133 A > G presentó una frecuencia del alelo menor

superior en HAD que en controles (0,28 vs 0,24). Además, el número de heterocigotos en HAD fue mayor que en controles ($p < 0,05$).

En conclusión, nuestros resultados demuestran que existen diferencias en la actividad del promotor del gen NPC1L1 en función del polimorfismo -133 A > G y que este cambio está asociado con HAD.

ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS EN EL GEN USF1 POR PIROSECUENCIACIÓN

I. de Castro Orós², P. Mozas², M. Pueyo², M. Strunk¹, F. Civeira³ y M. Pocovi²

¹Servicios y Laboratorios en Investigaciones Biomédicas.

²Universidad de Zaragoza. ³Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

El gen *usf1* codifica para un factor de transcripción ubicuo que se une a secuencias específicas del promotor E-boxes, como homodímero o heterodímero con USF2. Regula genes del metabolismo lipídico, glucídico y de hipertensión arterial. Dado su interés en relación a enfermedades cardiovasculares se ha optimizando el análisis de los SNPs *usf1s1* rs3737787 (exón 11) y rs2516839 *usf1s7* (exón 2) por la técnica de pirosecuenciación. Hemos analizado estos polimorfismos en un grupo de 150 pacientes con hiperlipemia familiar combinada (HFC) y 90 controles. La técnica de pirosecuenciación se basa en una monitorización real de una cadena de reacciones enzimáticas, detectando la emisión de luz producida por la liberación de pirofosfato mediada por luciferasa, en un pirosecuenciador PSQ96MA, la intensidad es proporcional a los dNTPs añadidos. Para ello diseñamos 6 oligonucleótidos, dos de ellos marcados con biotina en la zona 5' y amplificamos por PCR las zonas que incluyen estos SNPs. Tras la purificación de una cadena sencilla de DNA por Biotina-Estreptavidina-Sepharosa, se llevó a cabo la reacción de pirosecuenciación con otros dos cebadores cercanos a los SNPs. Nuestros resultados demuestran que este sistema es capaz de distinguir entre genotipos homocigotos, heterocigotos y normales. Aplicando esta tecnología a las muestras de HFC y controles hemos encontrado las frecuencias alélicas de 0,316 vs 0,204 ($p < 0,05$) y 0,375 vs 0,382 para los SNPs *usf1s1* y *usf1s7* respectivamente. En conclusión, esta técnica permite la detección rápida y económica de SNPs en un gran número de muestras. Demostramos, también, que el SNP *usf1s1*, rs3737787, en nuestra población se encuentra asociado a HFC.

IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN GEN PCSK9 CAUSANTE DE HIPOERCOLESTEROLEMIA AUTOSÓMICA DOMINANTE EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

A.B. García García³, S. Blesa Luján³, S. Vernia¹, S. Martínez Hervás², V. González Albert³, J.F. Ascaso Gimilio², R. Carmena Rodríguez², J.T. Real Collado², M. Casado¹ y J.F. Chaves Martínez³

¹Instituto de Investigaciones Biomédica de Valencia. ²Hospital

Clínico Universitario de Valencia. ³Laboratorio de Estudios

Genéticos. Fundación Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Las Hipercolesterolemias Autosómicas Dominantes (HAD) son enfermedades del metabolismo lipídico, caracterizadas por importantes elevaciones de CT y LDL-c en sangre y que provocan un aumento del riesgo cardiovascular. Tradicionalmente

se han analizado para su estudio genético 2 genes cuyas mutaciones pueden originar HADs: RLDL (Hipercolesterolemia Familiar), Apolipoproteína B (Defecto Familiar de ApoB100). Alrededor de un 25-30% de los pacientes HAD no tienen mutaciones en ninguno de estos genes. Recientemente se ha identificado un tercer gen, PCSK9, donde se han descrito algunas mutaciones patogénicas.

El objetivo de este trabajo ha sido el análisis del gen PCSK9 para identificar mutaciones que puedan ser responsables de la enfermedad en pacientes de HAD.

El análisis del gen se ha realizado por amplificación y secuenciación de los exones, regiones de procesamiento de intrones y promotor en 42 pacientes HAD sin mutaciones en los genes RLDL ni APOB.

Hemos detectado diferentes variaciones en este gen, dos de las cuales podrían ser responsables de la enfermedad y no se han descrito en literatura. En una de ellas hemos demostrado que es causante de la enfermedad.

Conclusiones: La presencia de mutaciones en PCSK9 causantes de HAD es baja en nuestra población, pese a ello se debería incluir el estudio de este gen en el diagnóstico genético de la HAD.