



Genética de la arteriosclerosis

ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE RS6950982 EN EL GEN SERPINE 1 CON LÍPIDOS PLASMÁTICOS Y PRESIÓN ARTERIAL EN POBLACIÓN MEDITERRÁNEA DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

M. Sotos Prieto, J.V. Sorlí, D. Godoy, P. Guillem-Sáiz, C. Luna y D. Corella

Departamento. Medicina Preventiva. Universidad de Valencia y CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. ISCIII. Valencia.

Introducción: Un polimorfismo bien conocido en el gen *SERPINE 1* o inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) es el 4G/5G en la región promotora (-675) del gen. Estudios recientes de barrido genómico han identificado una variante común (rs6950982) cerca de este gen asociada con la tensión arterial. No obstante, son necesarios más estudios en distintas poblaciones que analicen sus posibles asociaciones.

Objetivos: Nuestro objetivo es estudiar la asociación entre el polimorfismo rs6950982 del gen *SERPINE1*, la presión arterial y las concentraciones plasmáticas de lípidos en población mediterránea española de elevado riesgo cardiovascular (RCV), así como estudiar el desequilibrio de ligamiento entre las variantes rs6950982 y -675 4G/5G.

Métodos: Se estudiaron 908 participantes (324 ♂/584 ♀) de alto RCV (media edad: 67 ± 6 años) bien diabéticos o con 3 o más factores de RCV incluidos en el estudio PREDIMED del nodo de Valencia. Se obtuvieron datos clínicos, bioquímicos, antropométricos y de dieta a través de cuestionarios validados y se determinaron las variantes rs6950982 y -675 4G/5G.

Resultados: En el rs6950982 la distribución genotípica fue 60,5% AA, 34,2% AG, 5,2% GG (frecuencia alélica A = 0,78), similar a la descrita en otras poblaciones europeas. Se creó un modelo recesivo para comparar los AA/AG con los GG. Los GG tuvieron significativamente mayores valores de TG que los AA y AG ($154,1 \pm 111,7$ vs $129,4 \pm 78,2$ mg/dL; $p = 0,029$), así como de colesterol total (CT) ($p = 0,011$) y LDL-c ($p = 0,029$) tras ajustar por factores de confusión. Por sexo, los hombres homocigotos mutados presentaron mayores niveles de presión arterial sistólica (PAS) ($p = 0,030$). Además, se observó desequilibrio de ligamiento entre el rs6950982 y el polimorfismo 4G/5G en la zona promotora del gen ($p = 0,010$).

Conclusión: El polimorfismo rs6950982 se asocia en la población mediterránea de alto RCV con el perfil lipídico, además con la PAS en hombres. Éste nuevo polimorfismo está en desequilibrio de ligamiento con la variante 4G/5G, lo que podría justificar su asociación con el perfil lipídico para el que si que se han reportado resultados en este sentido.

Agradecimientos: Al CIBERobn CB06/03, PI061326, PI070954 y FPU AP2007-04663.

ASOCIACIÓN ENTRE MUTACIONES EN EL GEN HFE E HIPERTRIGLICERIDEMIAS PRIMARIAS

M. Solanas-Barca, R. Mateo-Gallego, P. Calmarza, E. Jarauta, A.M. Bea y F. Civeira

Unidad de Lípidos y Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). Zaragoza.

Objetivo: La mayoría de las hipertrigliceridemias primarias (HTG) son de causa desconocida, y las más frecuentes son la hiperlipidemia familiar combinada (HFC), la hipertriglyceridemia familiar (HTGF) y la HTG esporádica. Los depósitos aumentados de hierro están asociados con el síndrome metabólico, diabetes mellitus y obesidad, y todos ellos están a su vez relacionados con la hipertriglyceridemia. La hemocromatosis (HH) es una enfermedad autosómica recesiva causada habitualmente por mutaciones en el gen HFE. La mayoría de los casos de HH está causada por las mutaciones C282Y y H63D. Nuestra hipótesis es que mutaciones causantes de hemocromatosis están asociadas con HTG. El objetivo de este trabajo es describir la prevalencia de HH en sujetos con HTG primaria y estudiar el papel que juegan las mutaciones en el gen HFE en el desarrollo de HTG primaria.

Métodos: Se seleccionaron dos grupos de sujetos: el grupo HTG compuesto por 140 HFC, 45 HTGF y 23 HTG esporádica; y un grupo control compuesto por 215 sujetos normolipémicos y 161 pacientes con hipercolesterolemia familiar. Se analizaron dos mutaciones en el gen HFE (C282Y y H63D), mediante genotipado con sondas TaqMan. Además se determinaron niveles lipídicos, apolipoproteínas A y B, hierro, ferritina y transferrina.

Resultados: La frecuencia de genotipos asociados con HH fue 5,9 y 4,4 veces superior en el grupo HTG que en los sujetos normolipémicos ($p = 0,02$) y pacientes con HF ($p = 0,05$), respectivamente. Los casos con sobrecarga de hierro, definidas por las concentraciones de ferritina y saturación de transferrina, fueron 2,4 y 2,0 veces más frecuentes en HTG que en normolipémicos ($P = 0,010$) y que en pacientes con HF ($P = 0,082$), respectivamente. Además, los niveles de triglicéridos de los sujetos con HTG y sobrecarga de hierro fueron superiores a los de éstos sin sobrecarga de hierro ($p = 0,026$).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que mutaciones en el gen HFE que favorecen el acúmulo de hierro y causan HH, juegan un papel muy importante en el desarrollo de varias formas de HTG primaria.

EFFECTO DIFERENCIAL DE LA INHIBICIÓN DE LA HMG-COA REDUCTASA Y DE LA 14 α -DESMETILASA SOBRE LA EXPRESIÓN DE FABP5

L. Daimiel^{a,b}, M.E. Fernández-Suárez^a, L. Crespo-Toro^a, V. de Dios-Rosa^c, M.A. Lasunción^{a,b,d}, D. Gómez-Coronado^{a,b} y J. Martínez-Botas^{a,b,c}

^aServicio de Bioquímica Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ^bCiberOBN. ISCIII. ^cFIBio-HRC. ^dUniversidad de Alcalá. Madrid. ^eCiber Epidemiología y Salud Pública. ISCIII. Madrid.

Introducción: El colesterol es una molécula fundamental para la fisiología celular, no sólo por su papel estructural como componente fundamental de la membrana celular, sino también por su papel regulador de una gran cantidad de procesos celulares. Además, algunos intermediarios de la síntesis de esta molécula, derivados del mevalonato, son necesarios para diversas funciones celulares. Las FABP (*Fatty acid binding protein*) son una familia de proteínas citoplasmáticas de tamaño pequeño, altamente conservadas, que unen ácidos grasos de cadena larga y otras moléculas hidrofóbicas. Se han implicado en la captación y el transporte de ácidos grasos.

Objetivo: Analizar la expresión de FABP5 en respuesta a la inhibición de la biosíntesis de colesterol en diferentes puntos de la ruta que implican o no, la síntesis de derivados del mevalonato.

Métodos: Células HL-60 cultivadas en medio libre de colesterol (ITS) se trataron con SKF104976 (1,5 μ M), LDL (120 μ g de colesterol/mL), mevalonato (100 μ M) o Lovastatina (5/10 μ M). La expresión génica se analizó mediante el microarray "Choleschip"™ y PCR cuantitativa en tiempo real.

Resultados: El análisis de microarray mostró que el tratamiento con Lovastatina 10 μ M reprimía la expresión de FABP5, mientras que las LDL lo aumentaba. Estos resultados fueron confirmados por RT-qPCR usando como genes de referencia HMGCR e INSIG1. La magnitud de la inhibición por la lovastatina era dependiente de la dosis. Curiosamente, al estudiar el efecto del tiempo, se observaba un efecto oscilante, alternándose disminuciones y aumentos en la expresión de FABP5. Para conocer la dependencia de estos efectos del suministro de mevalonato se utilizó un inhibidor distal de la síntesis de colesterol, el SKF104976 (1,5 μ M), que no compromete la síntesis de mevalonato. Este inhibidor producía una represión de la expresión de FABP5 que era gradual a lo largo del tiempo. La adición de mevalonato en presencia de lovastatina suprimió las oscilaciones en la expresión de FABP5, observándose una inhibición continua.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que el suministro de mevalonato o sus derivados es necesario para mantener la inhibición de la deficiencia de colesterol sobre la expresión de FABP5.

ELEVADO DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO DE LOS POLIMORFISMOS RS17145738 Y RS3812316 DEL GEN MLXIPL Y SU ASOCIACIÓN CON TRIGLICÉRIDOS PLASMÁTICOS EN POBLACIÓN MEDITERRÁNEA DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

C. Ortega-Azorín^a, D. Godoy^b, J.V. Sorlí^a, M. Arregui^a, J.M. Ordovás^{a,c} y D. Corella^a

^aDepartamento Medicina Preventiva. Universidad de Valencia y CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Valencia.

^bUnidad Endocrinología. Hospital General. Valencia. ^cNutrition and Genomics Laboratory. Tufts University. Boston.

Objetivo: Recientes estudios han encontrado que el polimorfismo rs17145738, situado cerca de los genes TBL2 (transducin beta-like 2) y MLXIPL (MLX interacting protein-like) se asocia con la lipidemia. Posteriormente, se ha identificado la variante rs3812316 (G771C o Gln241His) en el gen MLXIPL. Nuestro objetivo ha sido estudiar el desequilibrio de ligamiento entre ambos polimorfismos en población Mediterránea española y su asociación con triglicéridos (TG) y peso en pacientes de alto riesgo cardiovascular (ARC).

Método: Se seleccionaron 958 participantes (345 ♂/613 ♀) de ARC del estudio PREDIMED del nodo de Valencia. Se obtuvieron datos antropométricos y bioquímicos. Se determinaron las variantes rs17145738 y rs3812316 por sondas fluorescentes.

Resultados: La edad media fue $67,1 \pm 6,4$ años, el peso medio y el IMC de $77,5 \pm 13,0$ Kg y de $30,9 \pm 5,1$ Kg/m² respectivamente. Los niveles de TG de $131,1 \pm 80,3$ mg/dL. La frecuencia de los genotipos en rs17145738 C/T fue 84,9% CC, 14% CT y 1,1% TT (frecuencia alélica T = 0,08). Se encontraron diferencias significativas según el genotipo en el peso ($77,9 \pm 13,0$ Kg en CC; $75,2 \pm 12,5$ Kg en CT; $67,5 \pm 9,1$ Kg en TT, P = 0,003) y con tendencia para el IMC ($31,0 \pm 5,2$ Kg/m² en CC; $30,4 \pm 4,7$ Kg/m² en CT; $27,8 \pm 3,1$ Kg/m² en TT). Se observaron diferencias en los TG entre los CC y portadores del alelo T ($131,8 \pm 78,1$ mg/dL en CC y $125,9 \pm 91,9$ mg/dL en CT y TT; P = 0,021). Este polimorfismo se encontraba en elevado desequilibrio de ligamiento con el situado en el gen MLXIPL, siendo el 99,4% de los individuos homocigotos CC para ambos polimorfismos (P < 0,001). La variante rs3812316 en el gen MLXIPL (85,4% CC, 13,7% GC, 0,9% GG) también se asoció con menores niveles de TG en los portadores G (P = 0,012) y con el peso (P = 0,004).

Conclusión: Ambos polimorfismos se encuentran en elevado desequilibrio de ligamiento, el rs17145738 parece ser un indicador de la verdadera variante funcional en el gen MLXIPL, que se asociaría con menores niveles de TG y menor peso.

ESTUDIO DE FUNCIONALIDAD DEL PROMOTOR DE LOS GENES ABCG5/G8 Y SU IMPLICACIÓN EN LA RESPUESTA A LOS ESTEROLEOS VEGETALES

I. de Castro^a, S. Pampín^b, M. Cofán^c, X. Pintó^d, J. Salas-Salvadó^e, E. Ros^c, J.C. Rodríguez-Rey^b, F. Civeira^f y M. Pocoví^a

^aDepartamento. Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza. ^bDepartamento. Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria.

^cUnidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico de Barcelona. ^dUnidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital de Bellvitge. ^eUnidad de Nutrición Humana. Facultad de Medicina. Universidad Rovira i Virgili. Reus. Tarragona.

^fLaboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Zaragoza.

Las proteínas Abcg5 y Abcg8 forman un heterodímero implicado en la absorción intestinal de los esteroleos y en la secre-

ción biliar. Sus genes se transcriben en direcciones opuestas y comparten la región intergenética, donde se han descrito sitios de unión para factores de transcripción.

Con objeto de determinar la funcionalidad de este promotor, hemos secuenciado 303 pb en 70 sujetos hipercolesterolemicos sometidos a una dieta enriquecida con 2 g/día de esteroleos vegetales (EV). Así mismo hemos estudiado y analizado la funcionalidad del SNP -19T > G (rs3806471) mediante búsqueda de sitios de unión de factores de transcripción con el programa Matinseptor, experimentos de retardo en gel para las dos variantes alélicas y transfección a cultivos celulares de HepG2 y Caco2 del promotor con cada alelo, clonado en un plásmido de expresión de la luciferasa.

Nuestros resultados revelaron una asociación del alelo G del SNP -19T > G con el aumento de triglicéridos (TG), inducido por EV, y con un menor incremento en las concentraciones de campesterol y fitoesteroles totales frente a los individuos TT (p < 0,05 en ambos casos). Los experimentos de funcionalidad mostraron una mayor afinidad del alelo -19G por proteínas nucleares y una actividad transcripcional del promotor de ABCG8 portador de esta variante 2 veces superior a la del promotor con el alelo T, tanto en HepG2 como en Caco2.

Nuestros resultados permiten concluir que el SNP -19T > G está asociado con un incremento en los TG en respuesta a una dieta enriquecida con EV, que se debe a que el promotor del gen ABCG8 portador del alelo G presenta una mayor actividad transcripcional que el portador del alelo T para este SNP.

IDENTIFICACIÓN DE UN NUEVO SNP, C.1634_1635INST, EN EL GEN APOC2

I. de Castro, P. Mozas, M. Pueyo y M. Pocoví

Departamento Bioquímica y Biología Molecular y Celular.

Facultad de Ciencias. Universidad de Zaragoza
e Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). Zaragoza.

La apolipoproteína ApoC-II (ApoC-II) es un cofactor necesario para la lipoproteinlipasa (LPL) que hidroliza los triglicéridos (TG) en el plasma. Se han descrito unas 20 mutaciones de alelo nulo asociadas con hiperquilomicronemia grave, y también de cambio de aminoácido asociadas con niveles de TG elevados. Con objeto de detectar mutaciones en el gen codificante de ApoC-II (APOC2) causantes hipertrigliceridemias (HTG), se seleccionaron 21 sujetos españoles no emparentados entre sí, con valores de TG > 300 mg/dl y descartadas mutaciones en el gen LPL como causa de HTG, y 48 sujetos normolipidémicos como controles. Se extrajo una muestra de DNA de cada sujeto y se amplificaron y se secuenciaron los 4 exones y nexos exón-intrón del gen APOC2. El análisis de la secuencia codificante del gen APOC2 en los individuos del estudio, pese a no revelar presencia de mutaciones tanto descritas como desconocidas causantes de hipertriglyceridemia, permitió la identificación de un nuevo SNP, c.1634_1635insT, localizado en la zona 3'UTR del exón 4. La frecuencia alélica de esta inserción fue de 0,310 en los afectos de HTG y 0,354 en los controles. Además se identificaron otros SNPs previamente descritos cuyas frecuencias para el alelo mayoritario en afectos de HTG frente a controles, respectivamente, fueron: 0,619 vs 0,489; 0,595 vs 0,478; 0,933 vs 0,648 para los SNPs rs2288912, rs2288911 y rs4803776.

Conclusiones: Se ha identificado un nuevo sitio polimórfico en el gen APOC2 útil para llevar a cabo tanto estudios de asociación como de ligamiento. Además, demostramos que las mutaciones en APOC2 son infrecuentes en individuos con HTG.

IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA VARIANTE, L253P, EN EL GEN APOA5 CAUSANTE DE HIPERTRIGLICERIDEMIA

I. de Castro^a, E.J. Oriab^b, M. Pueyo^a, P. Mozas^a y M. Pocovi

^aDepartamento Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza e Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). Zaragoza. ^bServicio de Nutrición y Dietética. Hospital de Navarra. Pamplona.

Introducción: La hipertrigliceridemia (HTG) es considerada como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, así como de riesgo de pancreatitis. En la degradación de los TG plasmáticos interviene como principal enzima la lipoproteína lipasa (LpL), que requiere la participación como cofactor de la apolipoproteína C-II. Además, se ha demostrado la asociación de HTG con mutaciones en el gen APOA5 que codifica para la apolipoproteína A-V, considerándose como una nueva causa de hiperlipidemia tipo I y tipo V.

Objetivo: Identificar la causa genética de hipertrigliceridemia en una familia con esta hiperlipidemia.

Material y métodos: Se extrajo una muestra de sangre periférica de un varón de 50 años, con episodios de pancreatitis cuando éstos alcanzaron la concentración entre 1.500-2.000 mg/dl, y con TG alrededor de 500 mg/dl bajo dieta pobre en lípidos y triglicéridos de cadena media. Se estudió también su hija de 18 años, asintomática y con valores de TG alrededor de 300 mg/dl. En ambos casos había sido descartada la presencia de mutaciones en el gen LPL. Se realizó la amplificación por PCR y secuenciación de las regiones codificantes y los nexos intrón-exón de los genes APOC2 y APOA5 en un secuenciador automático MegaBACE 500(GEHealthcare).

Resultados: Hemos identificado una nueva variante no descripta con anterioridad en el exón 4 del gen APOA5 (c.769C > T), que da lugar al cambio de una Leucina por una Prolina en el codón 253 (L253P). Esta variante se encuentra en homocigosis en el probando en HTG grave y en heterocigosis en su hija con HTG moderada.

Conclusión: La variante L253P en el gen APOA5 puede ser causa de HTG grave al presentarse en homocigosis y de HTG moderada en heterocigosis.

LA EXPERIENCIA LIPOCHIP® EN ESPAÑA

M. Stef, L. Palacios, D. Tejedor y A. Martínez

Progenika Biopharma, S.A. Vizcaya.

El diagnóstico definitivo de la Hipercolesterolemia Familiar (HF) generalmente se obtiene mediante métodos basados en el screening de mutaciones del DNA y su ratio de detección varía considerablemente, entre el 25 y el 80% dependiendo del criterio clínico utilizado para el diagnóstico, la heterogeneidad genética de la población estudiada y los diferentes métodos analíticos que se realicen.

Para mejorar el diagnóstico genético de HF, hemos desarrollado una nueva herramienta basada en el sistema de DNA-array: LIPOchip®, que se lleva utilizando en el sistema sanitario español desde 2004.

La plataforma LIPOchip consta de 2 pasos: en primer lugar se realiza un diagnóstico genético de los pacientes mediante un chip de DNA que contiene las 247 mutaciones españolas más frecuentes (238 en LDLR, 3 en APOB y 6 en PCSK9). Dado que aproximadamente el 10% de las mutaciones en el gen LDLR son delecciones o duplicaciones de parte del gen, el chip es también capaz de detectar cambios en el número de copia (CNC) del LDLR. Si no se encuentra ninguna mutación en este primer paso se secuencia el gen LDLR completo.

Se han analizado 2.462 casos índice españoles y se ha encontrado alguna mutación en el 47% de los pacientes (94% mutaciones puntuales y 6% CNCs). En las muestras negativas se ha realizado secuenciación y se han encontrado 66 nuevas mutaciones llegando así al 49% de detección de mutaciones en pacientes.

En este trabajo se muestra que el chip es capaz de detectar el 95% de las mutaciones españolas y que permite un gran rendimiento en el diagnóstico genético. Finalmente mostramos una baja relación entre el diagnóstico clínico (basado en el criterio holandés MedPed) y el diagnóstico genético, apoyando que se deben usar ambos diagnósticos.

Este trabajo ha sido financiado por Progenika Biopharma SA.

LA INTERACCIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS -76G/A DEL GEN DE LA APOAI Y THR347SER DEL GEN DE LA APO AIV AFECTA AL TAMAÑO DE LA PARTÍCULA LDL

J.M. García Quintana, P. Gómez, C. Marín, C. Muñoz, P. Pérez-Martínez, J. Delgado, A. Camargo, F. Pérez-Jiménez y J. López-Miranda

Unidad de Lipidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Objetivo: Nuestro objetivo es determinar si la interrelación de los polimorfismos -76G/A del gen de la APOAI y Thr347Ser del gen de la APO AIV influye en el tamaño de la partícula LDL, al interaccionar con el tipo de alimentación.

Metodología: Noventa y siete voluntarios sanos fueron sometidos a tres fases de alimentación, de 4 semanas de duración cada una. En la primera fase consumieron un elevado porcentaje de grasa saturada (38% grasa total, 20% saturada) y seguidamente se les administró de forma randomizada y cruzada una fase rica en carbohidratos (HC: 30% grasa, < 10% saturada, 55% carbohidratos) y otra de tipo mediterráneo, rica en aceite de oliva (38% grasa, 22% grasa monoinsaturada). Al final de cada periodo se determinó el tamaño de la partícula LDL, mediante electroforesis en gel de bisacrilamida con gradiente del 2,5-16%. Se identificó el genotipo de los 97 participantes mediante PCR.

Resultados: Al analizar el tamaño de la partícula LDL tras los tres períodos de alimentación en función de los polimorfismos -76G/A y Thr347Ser observamos significación estadística en la interacción de los genotipos con la dieta. Así, se observó diferencia significativa tras la dieta saturada ($p = 0,008$) y la rica en hidratos de carbono ($p = 0,009$) entre los individuos portadores del genotipo GG/ThrThr y los portadores del genotipo GA/ThrSer. Analizamos el comportamiento de los subgrupos obtenidos considerando la interacción entre ambos polimorfismos. Los portadores del genotipo GA/ThrSer presentaron un menor tamaño de LDL tras la dieta HC en comparación con la dieta mediterránea. Por último, el consumo de la dieta HC indujo un aumento del porcentaje de individuos con el fenotipo B (diámetro de LDL $\leq 25,5$ nm) cuando se comparó con los otros modelos de alimentación, en portadores del genotipo GA/ThrSer.

Conclusiones: Nuestros datos indican que la presencia de los polimorfismos -76G/A del gen de la apo AI y Thr347Ser del gen de la apo AIV influyen en la respuesta dietética del tamaño de la partícula LDL.

NIVELES DE SHBG Y SÍNDROME METABÓLICO EN ADOLESCENTES

P. Riestra^a, S. Schoppen^a, I. de Oya^a, M.A. Lasunción^b, L. López-Simón^a, A. García-Anguita^a, M. de Oya^a y C. Garces^a

^aLaboratorio de Lipidos. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ^bServicio de Bioquímica-Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Objetivo: Niveles bajos de (SHBG) globulina transportadora de hormonas sexuales se han asociado con obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico (SM) en mujeres y hombres. Se ha sugerido que la SHBG podría ser un buen marcador de riesgo de SM en adultos. El objetivo de este estudio es analizar la relación entre los niveles de SHBG y la presencia de SM y de las alteraciones asociadas a él en adolescentes españoles.

Métodos: La población de este estudio transversal la constituyen 386 niños y 429 niñas adolescentes de 12 a 16 años en los cuales se recogió información sobre las medidas antropométricas y la presión arterial. Los niveles de colesterol total (CT), colesterol HDL (C-HDL) y glucosa se determinaron mediante métodos estándar. La insulina y la SHBG se determinaron mediante ensayos radioinmunométricos (IRMA) usando kits comerciales. La presencia de SM se determinó de acuerdo a la definición pediátrica de la "International Diabetes Federation" (IDF) que incluye la obesidad abdominal como criterio obligatorio.

Resultados: Se encontraron niveles significativamente menores de SHBG en los adolescentes con SM o en el grupo de adolescentes que presentaban de 1 a 4 criterios de clasificación de SM según la definición de IDF pero que no tenían obesidad abdominal. Más del 90% de los adolescentes que presentaban obesidad abdominal se encontraban en los terciles medio ó bajo de SHBG. La presión arterial de las niñas en el tercilio bajo de SHBG resultó significativamente más elevada respecto a los otros dos terciles. Sin embargo, en los niños la presión arterial era más elevada en el tercilio medio y bajo de SHBG. Los niveles de insulina e índice HOMA también resultaron significativamente más elevados en el tercilio bajo de SHBG comparado con los otros dos terciles.

Conclusión: La asociación de los niveles de SHBG con el SM y sus características asociadas tales como obesidad abdominal, niveles elevados de insulina ó presión arterial se observa ya en adolescentes sanos, lo que sugiere la posibilidad de utilizar los niveles de SHBG como marcador de riesgo del síndrome metabólico en adolescentes, tal y como se ha propuesto para adultos.

SREBP2, NUEVO GEN RESPONSABLE DE HIPERCOLESTEROLEMIA AUTOSÓMICA DOMINANTE EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

A.B. García-García^a, S. Martínez-Hervas^{a,b,c}, S. Vernia^d, J.C. Martín-Escudero^e, J.F. Ascaso^{a,c}, R. Carmena^{a,c}, M. Casado^d y F.J. Chaves^{a,b}

^aCIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). ^bFundación Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia. ^cServicio Endocrinología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. ^dInstituto Biomedicina de Valencia. ^eServicio Medicina Interna. Hospital Río Hortega. Valladolid.

Las Hipercolesterolemias Autosómicas Dominantes (HAD) son enfermedades caracterizadas por niveles elevados de colesterol total y LDLc, y predisponen a la aparición temprana de aterosclerosis. Mutaciones en varios genes son responsables de HAD: RLRL (Hipercolesterolemia Familiar, HF), APOB (Defecto Familiar de APOB, DFB) y PCSK9 (HAD tipo 3). No obstante, en un 20-30% de los pacientes se desconoce el gen responsable de

la enfermedad. Nuestro grupo ha estudiado 150 pacientes ADH en los que hemos detectado numerosas mutaciones en el RLRL, una en APOB y una en el promotor de PCSK9. No obstante, 41 individuos no presentaron alteraciones en ninguno de estos 3 genes. SREBP2 es un conocido factor de transcripción que regula numerosos genes implicados en el metabolismo lipídico, por lo que podría ser responsable de la enfermedad.

Objetivo: Identificación de mutaciones en el gen SREBP2 que puedan originar HAD.

Materiales y métodos: Secuenciación directa del gen SREBP2 en una población de 41 pacientes HAD sin mutaciones en RLRL, APOB ni PCSK9. Mutagénesis dirigida del promotor de SREBP2 y estudio de los niveles de luciferasa producidos por el promotor alterado y normal.

Resultados: Se identificó la alteración c.-405^a > G en el paciente 104 en el gen SREBP2. El análisis de cosegregación mostró que esta alteración estaba ligada a la enfermedad en la familia (5 sanos, 7 enfermos). Por otro lado, no hemos encontrado esta alteración en 429 controles sanos. Estudios funcionales en células transfecadas con plásmidos que contienen la alteración han demostrado que esta mutación tiene un efecto funcional ya que aumenta la transcripción del gen.

Conclusiones: La mutación c.-405A > G en el gen SREBP2 produce un aumento en la transcripción de este gen, el cual regula un gran número de genes implicados en el metabolismo lipídico, causando un aumento de LDLc en sangre y por tanto HAD. Son necesarios más estudios para averiguar el mecanismo exacto. El gen SREBP2 constituye pues una nueva diana para el tratamiento de la HAD. Esta es la primera vez que se ha demostrado una alteración en SREBP2 como responsable de esta enfermedad.

Hipercolesterolemias Autosómicas Dominantes en la Población Española