



2055 - BIOMARCADORES GENÉTICOS DE RECIDIVA TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Elena Furio Rodríguez¹, María José Fabia Valls², Lucas Serna Navarro¹, Andrea de Castro Oliver¹, Fernando Martínez García³, María José García-Fuster González-Alegre¹, F. Javier Chaves Martínez⁴ y María José Forner Giner³

¹Hospital Clínico, Valencia, España. ²Hospital Peset, Valencia, España. ³Hospital Clínico, Valencia, España.

⁴INCLIVA, Valencia, España.

Resumen

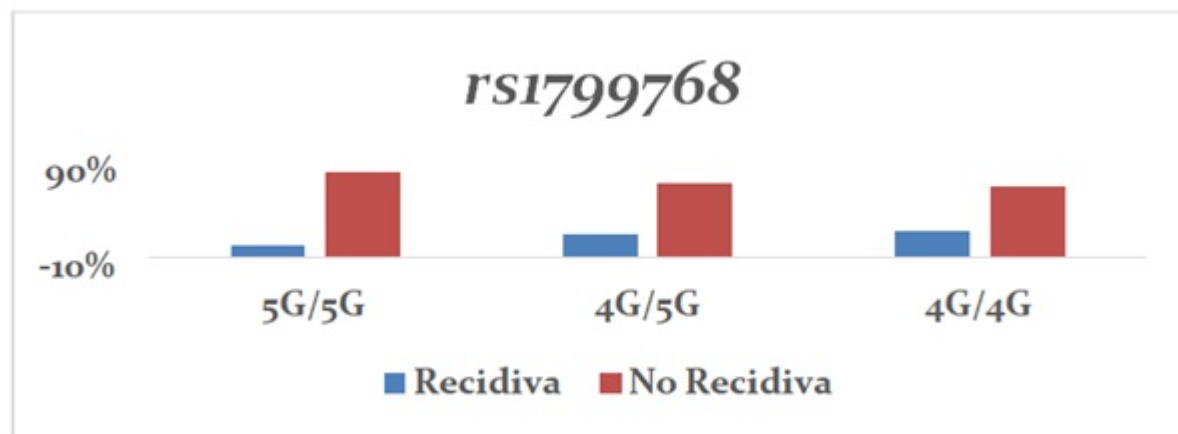
Objetivos: La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es considerada la tercera causa de muerte cardiovascular, siendo la patología vascular más frecuente en menores de 50 años. Es una enfermedad con una importante base genética, donde las diferentes mutaciones genéticas identificadas explican un pequeño porcentaje de los casos. Pese a que la anticoagulación indefinida previene la recidiva, no está exenta de riesgo de sangrado, por lo que identificar aquellos pacientes con mayor riesgo trombótico es fundamental para establecer la duración óptima del tratamiento y evitar efectos adversos, es decir, recurrencias y hemorragias. El objetivo del presente trabajo ha sido identificar mutaciones específicas en genes que codifican proteínas implicadas en el sistema hemostático, y no estudiadas hasta ahora, que influyan en el riesgo de recurrencia, y puedan ser utilizadas como biomarcadores genéticos de su recaída.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo y observacional, con análisis caso-control anidado para valorar el riesgo de retrombosis asociado a genes candidatos, es decir, genes previamente asociados con el riesgo de ETEV. Se incluyeron en el estudio 330 pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda [edad media de $35,8 \pm 8,9$ años, 149 (45,2%) mujeres]; 72 (21,8%) casos y 258 (78,2%) controles. Los genes que se secuenciaron fueron: F2, CYP4V2, F5, F11, FGA, FGG, FGB GP6, SERPINC1 y PAI1. Se estudió el promotor (unas 1.000 bp) y todos los exones y regiones intrónicas contiguas de estos genes. En total se amplificaron todos los exones y 2 fragmentos adicionales de los genes y se secuenciaron en ambos sentidos.

Resultados: Al analizar los exones, regiones intrónicas contiguas y regiones promotoras de los 10 genes secuenciados obtuvimos 29 polimorfismos, 25 ya descritos en estudios previos y 4 nuevas variantes no descritas previamente en la población. En base al tamaño muestral del proyecto y la incidencia de ETV, consideramos un incremento de 5 veces en la frecuencia y un efecto funcional relevante *in silico*, suficiente como para considerar la variante como potencialmente causante. En la siguiente tabla se muestran los polimorfismos encontrados, no descritos hasta ahora. Considerando, como significativo un p-valor $\leq 0,05$, en modelo aditivo, el alelo D del polimorfismo rs1799768 incrementó de forma significativa el riesgo de retrombosis (OR 1,64 y OR 1,82, para el análisis de regresión logística simple y múltiple, respectivamente). El rs1799768, también llamado polimorfismo PAI-1 4G/5G, se encuentra en el gen SERPINE1, en el cromosoma 7 (7q22,1), y regula los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1. El alelo 4G es responsable de niveles plasmáticos

más elevados de PAI-1 condicionando un estado hipofibrinolítico. El porcentaje de recidiva según genotipos del rs1799768 se muestra en la siguiente figura, y cómo puede verse el alelo 4G incrementa el riesgo de recidiva.

SNP	Cromosoma	Gen	Posición	Cambio
rs1799768_1	7	SERPINE1	101126381	C/T
rs1799768_2	7	SERPINE1	101126389	I/D
rs1799768_3	7	SERPINE1	101126429	C/T
rs3136520_1	11	F2	46721762	T/C



Conclusiones: Por tanto, nuestra conclusión es que el alelo D del polimorfismo rs1799768 del gen del PAI-1 (SERPINE1), aumentó el riesgo de recidiva en nuestra población. Sería de gran importancia replicar este resultado en otras poblaciones para delinear el papel causal de esta variante, ya sea sola o asociada con otros polimorfismos, en la recidiva de la ETEV.