

Existen unas 400 mutaciones del gen BMPR2 que favorecen la aparición de esta enfermedad

Las alteraciones genéticas influyen en el desarrollo de la hipertensión pulmonar arterial

- El ser portador de alguna de las mutaciones del gen BMPR2 supone un elevado elemento de riesgo de padecer la enfermedad. 1 de cada 5 portadores del gen suele presentar la enfermedad pero no lo implica con seguridad.
- Existen otros genes, como el de la endoglina o el ACVRL1, cuyas mutaciones también se han relacionado con la enfermedad pero con frecuencias mucho menores.
- Realizar un estudio genético es muy problemático porque se puede estigmatizar a la persona con una enfermedad que posiblemente no llegue a padecer en la vida.

24 de octubre de 2017.- La hipertensión pulmonar arterial se clasifica como idiopática (HPAI o HPI), hereditaria (HPAH) o asociada con otras afecciones (HPAA), tales como enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías congénitas, hipertensión portal y exposición a fármacos o toxinas. Cuando la enfermedad se transmite de padres a hijos se clasifica como HPAH. En cuanto a la base genética de la HPA, el principal gen implicado es el receptor de la proteína morfogenética ósea tipo 2 (BMPR2), localizado en el cromosoma 2q33. **“Uno de los grandes avances en esta enfermedad”**, explica el Dr. Adolfo Balóira, neumólogo del Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra y miembro del Área de Circulación Pulmonar de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), **“ha sido el conocimiento de las alteraciones genéticas que tienen influencia en su desarrollo. Hace ya más de 15 años se identificó el gen más importante, el BMPR2, y desde entonces se conocen casi 400 mutaciones de este gen de las cuales, nuestro grupo ha descrito algunas no previamente identificadas”**.

Las mutaciones en este gen se han identificado en más del 80% de los pacientes con HPAH, aunque sólo el 20% de los portadores eventualmente desarrollan la enfermedad. Es decir, la presencia de mutaciones del gen BMPR2 supone un elevado

Gabinete de comunicación SEPAR

Contacto de prensa y gestión de entrevistas:

Montse Llamas, 636 820 201 / Sonia Joaniquet, 663 848 916

incremento de riesgo de padecer la HPA pero no implica con seguridad que se vaya a padecer la enfermedad. Por otro lado, la frecuencia de las mutaciones de BMP2 en pacientes con HPAI es mucho menor, oscilando entre el 6-40%. Dado que son mutaciones que se heredan de forma autosómica dominante (si un padre la tiene y el hijo la recibe ya puede desarrollar la enfermedad), el estudio genético es una opción a discutir.

Aproximadamente entre el 70 y el 80% de los pacientes con la forma familiar de la enfermedad, es decir, con varios miembros de la misma familia afectados, son portadores de alguna de estas mutaciones. Ahora bien, entre el 15 y el 25% de los que padecen hipertensión pulmonar arterial sin causa conocida ni familiares que la padezcan (las formas denominadas esporádicas) también son portadoras de alguna mutación. Estos datos parecen indicar que un estudio genético podría ayudar a identificar la posibilidad de desarrollar la HPA y diagnosticarla precozmente, pero este es un tema que todavía genera debate por las implicaciones éticas que comporta.

“Realizar un estudio genético, sobre todo en la infancia, es muy problemático”, puntualiza el Dr. Balóira. **“Se puede estigmatizar al niño con una enfermedad que posiblemente no llegue a padecer en toda su vida. Por eso debe analizarse muy cuidadosamente con los padres, pero ofrecer siempre la posibilidad de realizar este estudio”.** De hecho, los pros y los contras de un estudio genético fueron tratados durante el 50º Congreso de la SEPAR. El Dr. Balóira fue el ponente de la sesión “Implicaciones de las pruebas genéticas en la hipertensión pulmonar: screening, fenotipos, seguimiento y consejo genético”, cuyo objetivo fue actualizar los conocimientos disponibles sobre cómo pueden ayudar las pruebas genéticas en el diagnóstico de la HPA.

La tasa de detección de alguna mutación de los genes conocidos es de aproximadamente el 75% en la HPAH, pero el déficit de mutación sigue siendo inexplicable, incluso después de una cuidadosa investigación molecular de estos genes en muchos casos no se encuentra ninguna mutación. Para identificar otras variantes genéticas predisponentes a la HPA, los investigadores han aprovechado el poder de la secuenciación de siguiente generación para identificar con éxito genes adicionales, lo que está añadiendo nuevos genes con potencial impacto en el desarrollo de esta enfermedad. Además, los factores genéticos comunes predisponentes para la

Gabinete de comunicación SEPAR

Contacto de prensa y gestión de entrevistas:

Montse Llamas, 636 820 201 / Sonia Joaniquet, 663 848 916

hipertensión pulmonar arterial pueden ser identificados por todo el genoma mediante estudios de asociación.

La disponibilidad de diagnósticos genéticos moleculares ha abierto un nuevo campo para el cuidado de los pacientes, incluyendo el asesoramiento genético para una enfermedad grave, teniendo en cuenta que el principal gen predisponente tiene una penetrancia muy variable entre las familias. La información molecular se puede extraer del estudio genómico de los tejidos afectados por la HPA, en particular, de los tejidos y células vasculares pulmonares, para obtener una visión de los mecanismos que conducen al desarrollo de la enfermedad. “Las técnicas genómicas de alto rendimiento, basadas en la secuenciación de siguiente generación, permiten ahora cuantificar y analizar con exactitud el ácido ribonucleico y diferentes especies de estos ARN, incluidos los micro-ácidos ribonucleicos”, expone el Dr. Balóira, que añade: “este es un camino prometedor en el que está trabajando nuestro equipo ya que permite una investigación a escala genómica de mecanismos epigenéticos o reguladores que incluyen metilación del ácido desoxirribonucleico, metilación de las histonas y acetilación, o unión al factor de transcripción”.

¿Qué es la HAP?

La hipertensión pulmonar arterial (HPA) **es una enfermedad rara y progresiva**, con una prevalencia no bien conocida pero que oscila en torno a 25-50 casos por millón de habitantes. Afecta a las arterias pulmonares precapilares produciendo una disminución progresiva de su calibre debido a la proliferación de diversas células. Ello **conlleva el aumento de la resistencia al paso de sangre**, lo que obliga al corazón derecho a aumentar su fuerza de contracción hasta que llega un momento en que claudica, disminuyendo el flujo sanguíneo y provocando la muerte si no se realiza ningún tratamiento en un promedio de unos 3 años.

El síncope, la disnea y el dolor torácico son los principales síntomas de la HAP, que eventualmente conducen a la muerte prematura debido al fallo cardíaca derecha. Además, se observa un aumento de la resistencia vascular pulmonar (PVR) en estos pacientes, debido principalmente a la formación de trombos ya cambios estructurales y funcionales en la pared vascular. La edad media de presentación varía de 36 a 50 años en los adultos, aunque los individuos de cualquier edad pueden verse afectados. **Esta patología es más frecuente en mujeres**, con una proporción 1.7:1.

Gabinete de comunicación SEPAR

Contacto de prensa y gestión de entrevistas:

Montse Llamas, 636 820 201 / Sonia Joaniquet, 663 848 916