

Editorial

Situación actual en genómica cardiovascular: muchos datos, poca información



The State of Cardiovascular Genomics: Abundant Data, Limited Information

Stella Aslibekyan^{a,*} y Edward A. Ruiz-Narváez^b^a Department of Epidemiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, Estados Unidos^b Sloane Epidemiology Center, Boston University, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 31 de mayo de 2017

«¿Dónde está la sabiduría que hemos perdido en el conocimiento?
¿Y dónde está el conocimiento que hemos perdido con la
información?»

T.S. Eliot, *La Roca*, 1934

En los 15 años transcurridos desde que se completara el Proyecto Genoma Humano, el campo de la genética y la genómica cardiovasculares ha sufrido una notable transformación. Tras las investigaciones dirigidas y basadas en hipótesis específicas sobre trastornos mendelianos, como la hipercolesterolemia familiar, los estudios de las aportaciones genéticas a la enfermedad cardiovascular se han ampliado rápidamente para pasar a los exámenes sistemáticos del genoma completo, con una resolución creciente, que han pasado a convertirse básicamente en un problema de *big data*. La disponibilidad de datos de secuenciación de genoma completo continúa aumentando de manera exponencial: en los próximos años, los programas *Trans-Omics for Precision Medicine*¹ y *Centers for Common Disease Genomics*² de Estados Unidos serán capaces de secuenciar aproximadamente más de 250.000 genomas individuales, de los cuales alrededor de 25.000 serán de casos de enfermedad coronaria o ictus de aparición temprana. Además del compromiso institucional, esta explosión de datos ha sido posible gracias a los avances tecnológicos que han reducido drásticamente los costes de la determinación del genotipo, de tal manera que actualmente está ya en el horizonte la promesa de un coste del genoma de 100 dólares³.

La primera oleada de estudios de asociación de genoma completo (GWAS) de fenotipos cardiovasculares ha aportado varios hallazgos biológicamente plausibles, pero que explican tan solo una pequeña parte de toda la variabilidad fenotípica. Por ejemplo, el GWAS clave de los lípidos circulantes, realizado con más de 100.000 individuos de origen europeo, identificó 95 *loci*

significativos que explicaban solo un 10-12% de la varianza total del rasgo y un 25-30% del componente heredable⁴. Un trabajo posterior de ampliación de la búsqueda más allá de las variantes frecuentes (alelos menores con una frecuencia > 5%) en 180.000 individuos reveló asociaciones con otros 62 *loci* que, en conjunto, aumentaron la varianza explicada en menos del 3%⁵. De manera análoga, el reciente GWAS a gran escala de los rasgos de presión arterial^{6,7} ha identificado aproximadamente 50 *loci* relevantes que explican solo alrededor del 2% de la varianza fenotípica⁸. El metanálisis más amplio realizado hasta la fecha de GWAS de la enfermedad coronaria reveló una arquitectura genética similar, de tal manera que la mayor parte de la heredabilidad (aproximadamente un 13%) se explicaba por *loci* frecuentes, y las variantes raras añadían apenas un 2% adicional⁹. Es de destacar que las discretas explicaciones aportadas por los resultados de los GWAS no siempre indican escaso potencial terapéutico. Esto se pone de manifiesto claramente en los polimorfismos de *HMGR*, que muestran una magnitud del efecto pequeño en los GWAS⁴, a pesar de que los tratamientos con estatinas dirigidos a su producto génico han tenido un éxito notable en la reducción del riesgo cardiovascular¹⁰. De modo análogo, tal como se ha comentado recientemente en un artículo de revisión publicado en *REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA*¹¹, con los prometedores tratamientos dirigidos a la PCSK9 se prevé obtener un efecto desproporcionado respecto a la varianza fenotípica explicada (< 1% de las concentraciones de los triglicéridos en plasma)¹². Dado que la varianza explicada depende tanto de la magnitud del efecto como de la frecuencia del alelo en la población, los resultados genéticos que surjan en los futuros estudios de secuenciación de exoma y de genoma completo (como ilustra el ejemplo de *APOC*¹³) podrían esclarecer los mecanismos subyacentes y aportar una información que guiara el desarrollo terapéutico, a pesar de su poca contribución a la heredabilidad del rasgo. Sin embargo, para localizar estos hallazgos útiles en el pajar de datos de genoma completo, puede ser aconsejable incorporar otras técnicas «ómicas» y datos funcionales empleando algoritmos bioinformáticos para priorizar las variantes funcionalmente relevantes.

El estudio de la variación epigenética del genoma completo, y específicamente de la metilación del ADN, ha sido hasta el momento otro camino fructífero para la investigación. Los procesos epigenéticos incorporan las influencias ambientales, como la

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.02.027>, *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:763-769.<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.02.033>, *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:754-762.<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.02.034>, *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:744-753.

* Autor para correspondencia: Department of Epidemiology, University of Alabama at Birmingham, 1665 University Blvd, RPHB 230J, Birmingham, AL 35205, Estados Unidos.

Correo electrónico: saslibek@uab.edu (S. Aslibekyan).Full English text available from: www.revespcardiol.org/en<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.03.014>

0300-8932/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

alimentación, el estilo de vida y otros factores mediante modificaciones bioquímicas directas de la molécula de ADN. Aunque el grado de transmisión hereditaria epigenética transgeneracional en el ser humano, si la hay, sigue sin estar claro^{14,15}, es posible que se sume a la heredabilidad total de cualquier rasgo concreto. En los primeros estudios publicados de los lípidos plasmáticos, un total de hasta 8 *loci* de metilación explicaron un 5,5-11,6% de la variación de los triglicéridos en diversas cohortes¹⁶⁻¹⁸; actualmente se están llevando a cabo varios metanálisis de consorcios de investigación sobre otros fenotipos cardiovasculares (enfermedad coronaria incidente, citocinas circulantes, hipertensión y otros) que han mostrado unos resultados preliminares prometedores¹⁹. Aunque este éxito relativo de los estudios de epigenoma completo puede deberse en parte a una «carrera de ganadores»²⁰, tiene también una base biológica: la variación en la metilación, con los correspondientes cambios en la transcripción génica, está más próxima al fenotipo que los cambios en la secuencia del ADN, por lo que es más probable que tenga un efecto mayor. Sin embargo, la mayoría de los estudios de metiloma completo llevados a cabo en cohortes amplias se ven afectados negativamente por su carácter transversal (que les impide establecer la temporalidad o la causalidad) y la falta de disponibilidad de un tejido biológicamente relevante (p. ej., tejido hepático para el metabolismo lipídico). Los recientes intentos de abordar la causalidad empleando técnicas de aleatorización mendelianas²¹ se han visto limitados por la falta de instrumentos genéticos robustos para los rasgos complejos, como los lípidos plasmáticos o la presión arterial, a la vez que por la baja proporción de la varianza explicada por los polimorfismos conocidos, como se ha comentado antes. En consecuencia, hay una necesidad acuciante de estudios funcionales cuidadosamente controlados en modelos *in vitro* y modelos animales para evaluar la causalidad de los genes identificados en estudios de genoma completo o de epigenoma completo de los rasgos cardiovasculares.

Los procesos epigenéticos desempeñan también un papel crucial en la programación del riesgo cardiometabólico durante las primeras etapas del desarrollo^{21,22}. Hay un conjunto de evidencia que indica de manera uniforme que el deterioro del crecimiento fetal está asociado con el grado de metilación del ADN. Por ejemplo, los individuos que sufrieron una exposición intrauterina al hambre durante el llamado «invierno del hambre» holandés (1944-1945) presentaron diferente grado de metilación en sangre total en el gen del factor de crecimiento de tipo insulínico 2 (*IGF2*) 6 décadas después²³, al igual que en 6 de otros 15 genes candidatos involucrados en la enfermedad metabólica y cardiovascular²⁴, en comparación con los hermanos del mismo sexo no expuestos. Otros estudios indican que los gemelos monocigóticos con una discordancia en el peso al nacer muestran diferencias de metilación del ADN en sangre total²⁵. En las zonas rurales de Gambia, en las que hay fluctuaciones estacionales profundas en la disponibilidad de alimento, los patrones de metilación del ADN en sangre total de los niños mostraron variaciones según la estación de su concepción²⁶. Serán necesarios más estudios para determinar si estos cambios de metilación asociados a deterioro en el crecimiento fetal intervienen en un alto riesgo cardiometabólico más tarde en la vida. La identificación de firmas epigenéticas de alto riesgo puede señalar vías metabólicas que se vean afectadas por una nutrición fetal insuficiente. Si se obtiene una validación satisfactoria, estos patrones genéticos también podrían ser biomarcadores para la estratificación del riesgo cardiovascular.

Cualquier comentario sobre la epigenética cardiovascular sería incompleto si no incluyera los miARN, que han sido objeto de revisión en 2 artículos recientes publicados en la Revista^{27,28}. Varios estudios a gran escala²⁹⁻³¹ han aportado nuevas perspectivas sobre el papel de los miARN (miR148a y miR33a/b) como reguladores clave de los procesos metabólicos, en especial la

oxidación de los ácidos grasos y la expulsión del colesterol; otros estudios han propuesto el uso de los miARN (p. ej., la familia miR133, así como miR19b-3p, miR134-5p y miR-186-5p) como biomarcadores de infarto de miocardio^{32,33}. Sin embargo, estas observaciones no se han trasladado todavía al ámbito clínico, y la mayoría de los estudios realizados hasta el momento no han mostrado superioridad de los biomarcadores basados en miARN respecto a los factores de riesgo tradicionales como la troponina³⁴. Además, los miARN muestran unos efectos manifestamente pleotrópicos, que influyen en la expresión de múltiples genes en diversos tejidos, con lo que se plantea la dificultad de la especificidad de cualquier posible tratamiento. Mayor interés aún tiene el hecho de que los miARN (y específicamente el miR33a/b) desempeñen un papel en las interacciones entre 3 genes identificados anteriormente en los estudios de detección sistemática en el metiloma completo para los lípidos plasmáticos (*CPT1A*, *ABCG1* y *SREBF1*)³⁰, lo cual pone de manifiesto la necesidad de enfoques analíticos que integren las diversas técnicas «ómicas» para comprender de manera más completa los rasgos complejos.

Otra «ómica» a la que se ha prestado atención recientemente en el ámbito cardiovascular es la metabolómica, es decir la cuantificación de metabolitos circulantes de molécula pequeña (generalmente mediante resonancia magnética o espectrometría de masas), que aporta una información adicional a la investigación sobre la etiología de la enfermedad. Por ejemplo, 4 metabolitos tuvieron valor predictivo del riesgo cardiovascular en múltiples cohortes, de tal manera que las concentraciones séricas de fenilalanina y ácidos grasos monoinsaturados indicaban una mayor probabilidad de eventos incidentes, mientras que los ácidos omega-6 y docosenoico se asociaban a un perfil de riesgo más favorable³⁵, de manera independiente de los factores de riesgo tradicionales. Aunque la relevancia fisiológica de estos 4 marcadores había sido relativamente bien caracterizada incluso antes, los estudios de detección sistemática mediante metabolómica de alto rendimiento han identificado otras dianas novedosas, en especial el GlycA³⁶, un marcador de la inflamación sistémica que posteriormente se relacionó con la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares³⁷, y el trimetilamina-N-óxido (TMAO), una especie molecular proaterógena³⁸ que fomentó la aterosclerosis en un modelo en el ratón³⁹, y se mostró una asociación independiente con el riesgo de eventos cardiovasculares adversos⁴⁰ en el ser humano. En especial el descubrimiento del TMAO puso de manifiesto la aportación de una «ómica» más, la metagenómica, es decir, la composición de las bacterias que viven en el intestino y sintetizan los precursores del TMAO en respuesta a alimentos como la carne roja, el pescado y los huevos⁴¹. Se están realizando trabajos para desarrollar fármacos dirigidos al microbioma; aunque se encuentran aún en su primera infancia, esto ilustra los resultados clínicos prometedores que pueden obtenerse con dianas «ómicas» bien validadas.

Con la abundancia creciente de datos «ómicos» de centenares de miles de individuos, los principales retos a que se enfrenta la genómica cardiovascular están en el análisis, la interpretación y la aplicación. Además del obstáculo evidente que representa la cantidad astronómica de múltiples pruebas, existe una gran cantidad de métodos que aprovechan plenamente la abundancia de variación cuantificada mediante la integración de las diversas técnicas «ómicas». La mayoría de los estudios cardiovasculares que intentan la integración lo hacen de una forma «emparejada», por ejemplo, relacionando la secuencia de ADN y la epigenética/expresión a través de un análisis de rasgos cuantitativo de metilación/expresión, o a través de GWAS de rasgos metabolómicos o de la composición del microbioma o a través de una aleatorización mendeliana. Estos métodos de «emparejamiento» que comparan 2 técnicas «ómicas» no permiten captar su contribución a otros fenotipos intermedios ni las interacciones

de orden superior. Los modelos de ecuaciones estructurales⁴² son una estrategia más sofisticada para generar una perspectiva causal en datos multidimensionales, aunque (de manera muy similar a la de la aleatorización mendeliana) justifican su propio conjunto de presunciones que pueden no haberse evaluado explícitamente empleando datos de poblaciones humanas. Hay diversos métodos de integración que se basan en los recursos bioinformáticos disponibles —como, por ejemplo, los métodos para potenciar el conocimiento previo de las vías biológicas— y se ven limitados por la falta de homogeneidad de las bases de datos de acceso público y por su sesgo hacia los genes conocidos⁴³.

La metáfora de «beber de una manguera de incendios», que surgió durante el inicio de los estudios de GWAS⁴⁴, hoy tiene aún más relevancia y hay una urgente necesidad de creatividad metodológica para abordar el enorme potencial de los datos «ómicos» disponibles ya o en breve. Para transformar los estudios de «ómica» cardiovascular de la actual expedición de pesca muy costosa a una medicina realmente personalizada, este campo requiere abordajes transómicos plenamente integrados, junto con un seguimiento analítico completo de los resultados «ómicos» obtenidos. La simple repetición de los resultados «ómicos» ha dejado de ser suficiente y debe complementarse con una validación funcional. Si tienen éxito, estos estudios podrían servir de guía para el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos y métodos de estratificación del riesgo, aprovechando la información de *big data* para obtener efectos importantes en la lucha contra la enfermedad cardiovascular.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- National Heart, Lung, and Blood Institute. Trans-omics for Precision Medicine (TOPMed Program): Whole Genome Sequencing (WGS) Project [consultado 8 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/research/resources/nhlbi-precision-medicine-initiative/topmed/wgs>.
- National Human Genome Research Institute. NHGRI Genome Sequencing Program (GSP): Centers for Common Disease Genomics [consultado 8 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.genome.gov/27563570/>.
- Keshavan M [STAT]. Illumina says it can deliver a \$100 genome – soon [consultado 8 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.statnews.com/2017/01/09/illumina-ushering-in-the-100-genome/>.
- Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. 2010;466:707–713.
- Global Lipids Genetics C, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet*. 2013;45:1274–1283.
- Wain LV, Verwoert GC, O'Reilly PF, et al. Genome-wide association study identifies six new loci influencing pulse pressure and mean arterial pressure. *Nat Genet*. 2011;43:1005–1011.
- Johnson AD, Newton-Cheh C, Chasman DI, et al. Association of hypertension drug target genes with blood pressure and hypertension in 86,588 individuals. *Hypertension*. 2011;57:903–910.
- Salfati E, Morrison AC, Boerwinkle E, Chakravarti A. Direct Estimates of the Genomic Contributions to Blood Pressure Heritability within a Population-Based Cohort (ARIC). *PLoS One*. 2015;10:e0133031.
- Nikpay M, Goel A, Won HH, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2015;47:1121–1130.
- Kathiresan S, Srivastava D. Genetics of human cardiovascular disease. *Cell*. 2012;148:1242–1257.
- Elosua R, Sayols-Baixeras S. The Genetics of Ischemic Heart Disease: From Current Knowledge to Clinical Implications. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:754–762.
- Talmud PJ, Smart M, Presswood E, et al. ANGPTL4 E40K and T266 M: effects on plasma triglyceride and HDL levels, postprandial responses, and CHD risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:2319–2325.
- TG, HDL Working Group of the Exome Sequencing Project NHLBlood I, Crosby J, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2014;371:22–31.
- Heard E, Martienssen RA. Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. *Cell*. 2014;157:95–109.
- Sen A, Heredia N, Senut MC, et al. Multigenerational epigenetic inheritance in humans: DNA methylation changes associated with maternal exposure to lead can be transmitted to the grandchildren. *Sci Rep*. 2015;5:14466.
- Irvin MR, Zhi D, Joehanes R, et al. Epigenome-wide association study of fasting blood lipids in the Genetics of Lipid-lowering Drugs and Diet Network study. *Circulation*. 2014;130:565–572.
- Braun KV, Dhana K, de Vries PS, et al. Epigenome-wide association study (EWAS) on lipids: the Rotterdam Study. *Clin Epigenetics*. 2017;9:15.
- Sayols-Baixeras S, Subirana I, Lluís-Ganella C, et al. Identification and validation of seven new loci showing differential DNA methylation related to serum lipid profile: an epigenome-wide approach. The REGICOR study. *Hum Mol Genet*. 2016;25:4556–4565.
- Aslibekyan S, Agha G, Ligthart S, et al. Novel DNA Methylation Loci Associated With Circulating Tumor Necrosis Factor- α , a Marker of Systemic Inflammation. *Circulation*. 2016;134:A18708.
- Kraft P. Curses—winner's and otherwise—in genetic epidemiology. *Epidemiology*. 2008;19:649–651.
- Dekkers KF, van Iterson M, Sliether RC, et al. Blood lipids influence DNA methylation in circulating cells. *Genome Biol*. 2016;17:138.
- Low FM, Gluckman PD, Hanson MA. Developmental plasticity and epigenetic mechanisms underpinning metabolic and cardiovascular diseases. *Epigenomics*. 2011;3:279–294.
- Heijmans BT, Tobin EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:17046–17049.
- Tobin EW, Lumey LH, Talens RP, et al. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet*. 2009;18:4046–4053.
- Chen M, Baumbach J, Vandin F, et al. Differentially Methylated Genomic Regions in Birth-Weight Discordant Twin Pairs. *Ann Hum Genet*. 2016;80:81–87.
- Waterland RA, Kellermayer R, Laritsky E, et al. Season of conception in rural gambia affects DNA methylation at putative human metastable epialleles. *PLoS Genet*. 2010;6:e1001252.
- Corella D, Ordovás JM. Basic Concepts in Molecular Biology Related to Genetics and Epigenetics. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:744–753.
- De Gonzalo-Calvo D, Iglesias-Gutiérrez E, Llorente-Cortés V. Epigenetic Biomarkers and Cardiovascular Disease: Circulating MicroRNA. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:763–769.
- Goedeke L, Rotllan N, Canfran-Duque A, et al. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels. *Nat Med*. 2015;21:1280–1289.
- Pfeiffer L, Wahl S, Pilling LC, et al. DNA methylation of lipid-related genes affects blood lipid levels. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8:334–342.
- Wagschal A, Najafi-Shoushtari SH, Wang L, et al. Genome-wide identification of microRNAs regulating cholesterol and triglyceride homeostasis. *Nat Med*. 2015;21:1290–1297.
- Boon RA, Dimmeler S. MicroRNAs in myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:135–142.
- Wang KJ, Zhao X, Liu YZ, et al. Circulating MiR-19b-3p, MiR-134-5p and MiR-186-5p are Promising Novel Biomarkers for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Cell Physiol Biochem*. 2016;38:1015–1029.
- Goiretti E, Devaux Y. Which future for circulating microRNAs as biomarkers of acute myocardial infarction? *Ann Transl Med*. 2016;4:440.
- Wurtz P, Havulinna AS, Soininen P, et al. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. *Circulation*. 2015;131:774–785.
- Otvos JD, Shalaurouva I, Wolak-Dinsmore J, et al. GlycA: A Composite Nuclear Magnetic Resonance Biomarker of Systemic Inflammation. *Clin Chem*. 2015;61:714–723.
- Duprez DA, Otvos J, Sanchez OA, Mackey RH, Tracy R, Jacobs Jr DR. Comparison of the Predictive Value of GlycA and Other Biomarkers of Inflammation for Total Death, Incident Cardiovascular Events, Noncardiovascular and Noncancer Inflammatory-Related Events, and Total Cancer Events. *Clin Chem*. 2016;62:1020–1031.
- Mayr M. Recent highlights of metabolomics in cardiovascular research. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:463–464.
- Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472:57–63.
- Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368:1575–1584.
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19:576–585.
- Tseng GC, Debashis G, Zhou XJ. *Structure Equation Models In Integrating Omics Data*. Cambridge: Cambridge University Press; 2015:285–288.
- Aslibekyan S, Almeida M, Tintle N. Pathway analysis approaches for rare and common variants: insights from Genetic Analysis Workshop 18. *Genet Epidemiol*. 2014;38(Suppl 1):S86–S91.
- Hunter DJ, Kraft P. Drinking from the fire hose—statistical issues in genomewide association studies. *N Engl J Med*. 2007;357:436–439.