

Enfoque: Genética, epigenética y enfermedad cardiovascular (II)

Genética de la cardiopatía isquémica: del conocimiento actual a las implicaciones clínicas



Roberto Elosua^{a,b,*} y Sergi Sayols-Baixeras^{a,b,c}

^a Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Barcelona, España

^c Departamento de Ciencias de la Salud y de la Vida, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 14 de abril de 2017

Palabras clave:

Cardiopatía isquémica

Genética

Farmacogenómica

Riesgo cardiovascular

RESUMEN

La cardiopatía isquémica continúa siendo responsable de una gran morbilidad y mortalidad a nivel poblacional. Con el envejecimiento de la población se espera que el número de casos aumente en los próximos años y su prevención es un elemento importante en las políticas sanitarias. El riesgo de presentar cardiopatía isquémica está relacionado con características genéticas del individuo y su interacción con factores ambientales y estilos de vida. En los últimos años se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de las bases genéticas de la cardiopatía isquémica. En este artículo se presenta una revisión narrativa sobre el conocimiento actual de la genética de esta patología y sus implicaciones clínicas: la identificación de dianas terapéuticas, el estudio de la relación causal entre un biomarcador y una enfermedad, la mejora en la predicción del riesgo y la identificación de pacientes respondedores o no respondedores a un tratamiento farmacológico.

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

The Genetics of Ischemic Heart Disease: From Current Knowledge to Clinical Implications

ABSTRACT

Ischemic heart disease continues to cause high morbidity and mortality. Its prevalence is expected to increase due to population aging, and its prevention is a major goal of health policies. The risk of developing ischemic heart disease is related to a complex interplay between genetic, environmental, and lifestyle factors. In the last decade, considerable progress has been made in knowledge of the genetic architecture of this disease. This narrative review provides an overview of current knowledge of the genetics of ischemic heart disease and of its translation to clinical practice: identification of new therapeutic targets, assessment of the causal relationship between biomarkers and disease, improved risk prediction, and identification of responders and nonresponders to specific drugs (pharmacogenomics).

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Ischemic heart disease

Genetics

Pharmacogenomics

Cardiovascular risk

Abreviaturas

CI: cardiopatía isquémica

CYP: citocromo P450

GWAS: estudio de asociación de genoma completo (*genome-wide association study*)

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares —en general— y la cardiopatía isquémica (CI) —en particular— continúan siendo las principales responsables de la mortalidad y la morbilidad mundial en 2015 y explican el 14,1 y el 6,7% respectivamente del total de años de vida ajustados por discapacidad¹. La CI es una enfermedad compleja y multifactorial relacionada con factores ambientales que incluyen los estilos de vida (dieta, actividad física, tabaquismo), factores genéticos y la interacción entre ellos².

En los últimos 10 años hemos asistido a avances significativos en el conocimiento de la arquitectura genética de la CI, y también a su traslación a la práctica clínica³. Los objetivos de esta revisión narrativa son resumir los conocimientos actuales sobre las bases

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.03.014>, *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:696–698.

* Autor para correspondencia: Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Dr. Aiguader 88, 08003 Barcelona, España.

Correo electrónico: relosua@imim.es (R. Elosua).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.02.033>

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

genéticas de la CI; presentar algunos ejemplos de su impacto en la práctica clínica, y plantear algunos retos para el futuro.

LA ARQUITECTURA GENÉTICA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Cuando hablamos de la arquitectura genética de un fenotipo (una característica biológica cuantificable) nos referimos a qué genes y, dentro de estos genes, qué variantes genéticas determinan o se asocian con el fenotipo de interés.

Pero antes de iniciar el estudio de la arquitectura genética de un fenotipo hay que evaluar si el componente genético es importante o no. En el caso de la CI, varios estudios de cohortes han identificado que los antecedentes familiares de CI se asocian con un mayor riesgo de presentar la enfermedad^{4,5}; lo que sugiere la importancia de los factores genéticos (aunque también hay que considerar que la familia no solo transmite información genética, sino también valores y estilos de vida). La heredabilidad de un fenotipo informa sobre el porcentaje de variabilidad de dicho fenotipo, que está relacionado con la variabilidad genética de la población⁶. Algunos estudios han cuantificado la heredabilidad de la CI, que oscilaría entre el 35 y el 55%⁷⁻⁹.

Una vez demostrada la relevancia del componente genético, se pueden diseñar estudios para identificar los genes y las variantes genéticas que se asocian con la CI. Desde el punto de vista de la transmisión genética se puede considerar que hay 2 grandes grupos de fenotipos o enfermedades:

- Monogénicas (u oligogénicas), en las que el riesgo de presentar una enfermedad está relacionado con la presencia de variantes genéticas en uno o en un número reducido de genes. Un ejemplo claro es la hipercolesterolemia familiar en la que se han identificado un grupo de genes (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9* y *LDLRAP1*) que presenta variantes genéticas que determinan la presentación de esta alteración^{10,11}.
- Poligénicas o complejas, en las que el riesgo está determinado por múltiples genes, muchas variantes genéticas en estos genes y su interacción con factores ambientales¹². La CI es un ejemplo claro de este tipo de fenotipos complejos.

Para el estudio de la arquitectura genética de un fenotipo se pueden utilizar 4 aproximaciones diferentes:

1. Estudios de ligamiento. Este tipo de estudios han demostrado ser útiles para el estudio de enfermedades mono-oligogénicas. Se realizan en familias en los que existe al menos 1 caso que presenta la enfermedad (índice) y familiares con y sin la enfermedad en más de una generación^{13,14}. Se determinan unos centenares de marcadores genéticos repartidos por todo el genoma; se analiza su transmisión de una generación a otra, y si su presencia se asocia con la aparición de la enfermedad en estudio (segregación). El objetivo es identificar la región del genoma en la que se localiza el gen y la variante genética que causa la enfermedad. Una vez identificada dicha región se realizan más estudios en ella (genotipado o normalmente secuenciación) para identificar con precisión el gen y la variante causal. Este tipo de estudios ha sido muy útil en enfermedades mono-oligogénicas como la hipercolesterolemia familiar, en la que, por ejemplo, se identificó inicialmente una región en el cromosoma 1 en la que se encuentra el gen *PCSK9*¹⁵ y posteriormente, mediante secuenciación, se identificaron en dicha región unas variantes genéticas en el gen *PCSK9* que causaban esta enfermedad¹⁶. En el caso de enfermedades complejas, este tipo de estudios no ha sido tan útil¹⁷. No obstante, se han identificado variantes genéticas en los genes *ALOX5AP*¹⁸ y *MEF2A*¹⁹ asociadas con la CI.

2. Estudios de asociación de gen candidato. En este tipo de estudio se utiliza clásicamente un diseño de casos y controles, y se analiza si la presencia de una o más variantes genéticas en un gen concreto es diferente en individuos con o sin la enfermedad. La selección de gen que se va a estudiar se basa en una hipótesis *a priori* que se fundamenta en el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad y las variantes genéticas analizadas suelen ser variantes comunes (frecuencia alélica > 5%). Este tipo de estudios tampoco ha contribuido de forma significativa al conocimiento de la arquitectura genética de la CI ni tampoco de otros fenotipos complejos²⁰. El principal problema de esta aproximación ha sido la falta de replicación de los resultados, que generalmente tiene relación con el pequeño tamaño de la muestra de los estudios que limitaba la potencia estadística para identificar variantes con magnitud de asociación pequeña.

3. Estudios de asociación del genoma completo (GWAS [*genome-wide association study*]). A principios de este siglo, y con la aparición de nuevas tecnologías que permitían secuenciar el genoma o genotipar un gran número de variantes genéticas en la misma muestra, se produjo un gran avance que ha permitido progresar en el conocimiento de las bases genéticas de las enfermedades complejas. Además, se publicaron los resultados del estudio HapMap^{21,22} que observó que muchas variantes genéticas comunes están asociadas entre sí a nivel poblacional (están en desequilibrio de ligamiento). El conocimiento del patrón del desequilibrio de ligamiento del genoma humano, junto con el avance tecnológico, permitió diseñar kits de laboratorio que incluían entre 100.000 y 500.000 variantes genéticas y que capturaban gran parte de la variabilidad genética común del genoma humano y se diseñaron los estudios de GWAS. En este tipo de estudios se estudian centenares de miles de características genéticas y su relación con el fenotipo de interés. Se caracterizan por no tener hipótesis previa. La falta de esta hipótesis de partida tiene 2 grandes implicaciones a la hora de diseñar e interpretar los resultados de estos estudios: a) se exige que haya una muestra de descubrimiento, en la que se identifican una serie de variantes genéticas que potencialmente se asocian con el fenotipo de interés, y una muestra independiente de validación y replicación de los resultados observados en la muestra inicial, y b) al analizar de forma simultánea centenares de miles de variantes genéticas, se penaliza el estudio por el número de comparaciones múltiples realizadas y el valor de p que se considera estadísticamente significativo suele ser < 1·10⁻⁸.

Los estudios iniciales ya indicaron que la magnitud de la asociación entre las variantes genéticas comunes y los fenotipos complejos de interés son pequeñas, con *odds ratio* (OR) en el rango de 1,1 a 1,4. Para identificar variantes con esta magnitud de asociación, con un valor de p tan pequeño, y replicarlas en muestras independientes ha sido necesaria la colaboración internacional entre grupos de investigadores de todo el mundo para conseguir muestras de decenas de miles de individuos.

En el caso de la CI, los 2 primeros GWAS que se publicaron fueron consistentes e identificaron unas variantes en el cromosoma 9 que se asociaban con mayor riesgo de CI^{23,24}. Posteriormente, se han publicado varios estudios GWAS²⁵ y en 2015 se publicó un análisis conjunto de todos ellos que ha permitido identificar 55 *loci*, cada uno de ellos con una o más variantes genéticas, asociados con CI (tabla 1)²⁶. En el caso de la CI, todas estas variantes genéticas explican aproximadamente un 15% de la heredabilidad de este fenotipo. Algunas de estas variantes también están relacionadas con el metabolismo lipídico, la presión arterial y la inflamación, confirmando la importancia de estos factores de riesgo en la etiopatogenia de la CI²⁷. Aproximaciones más recientes que utilizan la biología de sistemas han identificado algunos mecanismos y rutas metabó-

Tabla 1
Resumen de los resultados principales del metanálisis más reciente de los estudios de asociación de genoma completo que analizan variantes genéticas asociadas con cardiopatía isquémica*

SNP	Gen próximo	Cromosoma	Alelo de riesgo/no riesgo	Frecuencia alelo de riesgo	p	OR (IC95%)
rs11206510	<i>PCSK9</i>	1	T/C	0,848	2,34 E-08	1,08 (1,05-1,11)
rs9970807	<i>PPAP2B</i>	1	C/T	0,915	5,00 E-14	1,13 (1,10-1,17)
rs7528419	<i>SORT1</i>	1	A/G	0,786	1,97 E-23	1,12 (1,10-1,15)
rs6689306	<i>IL6R</i>	1	A/G	0,448	2,60 E-09	1,06 (1,04-1,08)
rs67180937	<i>MIA3</i>	1	G/T	0,663	1,01 E-12	1,08 (1,06-1,11)
rs16986953	<i>AK097927</i>	2	A/G	0,105	1,45 E-08	1,09 (1,06-1,12)
chr2:21378433:D	<i>APOB</i>	2	D/I	0,746	2,89 E-08	1,07 (1,04-1,10)
chr2:44074126:D	<i>ABCG5-ABCG8</i>	2	I/D	0,745	2,60 E-08	1,06 (1,04-1,09)
rs7568458	<i>VAMP5-VAMP8-GGCX</i>	2	A/T	0,449	3,62 E-10	1,06 (1,04-1,08)
rs17678683	<i>ZEB2-ACO74093.1</i>	2	G/T	0,088	3,00 E-09	1,10 (1,07-1,14)
chr2:203828796:1	<i>WDR12</i>	2	I/D	0,108	2,15 E-18	1,15 (1,11-1,18)
chr3:138099161:1	<i>MRAS</i>	3	I/D	0,163	2,89 E-09	1,08 (1,05-1,10)
rs4593108	<i>EDNRA</i>	4	C/G	0,795	8,82 E-10	1,07 (1,05-1,10)
rs72689147	<i>GUCY1A3</i>	4	G/T	0,817	6,07 E-09	1,07 (1,05-1,10)
rs17087335	<i>REST-NOA1</i>	4	T/G	0,210	4,60 E-08	1,06 (1,04-1,09)
rs273909	<i>SLC22A4-SLC22A5</i>	5	G/A	0,117	1,24 E-04	1,06 (1,03-1,09)
rs6903956	<i>ADTRP-C6orf105</i>	6	A/G	0,354	0,96	1,00 (0,98-1,02)
rs9349379	<i>PHACTR1</i>	6	G/A	0,432	1,81 E-42	1,14 (1,12-1,16)
rs17609940	<i>ANKS1A</i>	6	G/C	0,824	0,03	1,03 (1,00-1,05)
rs56336142	<i>KCNK5</i>	6	T/C	0,807	1,85 E-08	1,07 (1,04-1,09)
rs12202017	<i>TCF21</i>	6	A/G	0,700	1,98 E-11	1,07 (1,05-1,09)
rs55730499	<i>SLC22A3-LPAL2-LPA</i>	6	T/C	0,056	5,39 E-39	1,37 (1,31-1,44)
rs4252185	<i>PLG</i>	6	C/T	0,060	1,64 E-32	1,34 (1,28-1,41)
rs2107595	<i>HDAC9</i>	7	A/G	0,200	8,05 E-11	1,08 (1,05-1,10)
rs10953541	<i>7q22</i>	7	C/T	0,783	1,02 E-05	1,05 (1,03-1,08)
rs11556924	<i>ZC3HC1</i>	7	C/T	0,687	5,34 E-11	1,08 (1,05-1,10)
rs17087335	<i>NOS3</i>	7	T/C	0,060	1,70 E-09	1,14 (1,09-1,19)
rs264	<i>LPL</i>	8	G/A	0,853	1,06 E-05	1,06 (1,03-1,09)
rs2954029	<i>TRIB1</i>	8	A/T	0,551	2,61E-06	1,04 (1,03-1,06)
rs2891168	<i>9p21</i>	9	G/A	0,489	2,29 E-98	1,21 (1,19-1,24)
rs2891168	<i>9p21</i>	9	G/A	0,489	2,29 E-98	1,21 (1,19-1,24)
rs2519093	<i>ABO</i>	9	T/C	0,191	1,19 E-11	1,08 (1,06-1,11)
rs2487928	<i>KIAA1462</i>	10	A/G	0,418	4,41 E-11	1,06 (1,04-1,08)
rs1870634	<i>CXCL12</i>	10	G/T	0,637	5,55 E-15	1,08 (1,06-1,10)
rs1412444	<i>LIPA</i>	10	T/C	0,369	5,15 E-12	1,07 (1,05-1,09)
rs11191416	<i>CYP17A1-CNNM2-NT5C2</i>	10	T/G	0,873	4,65 E-09	1,08 (1,05-1,11)
rs2128739	<i>PDGFD</i>	11	A/C	0,324	7,05 E-11	1,07 (1,05-1,09)
rs964184	<i>ZNF259-APOA5-APOA1</i>	11	G/C	0,185	5,60 E-05	1,05 (1,03-1,08)
rs10840293	<i>SWAP70</i>	11	A/G	0,550	1,38 E-08	1,06 (1,04-1,08)
rs2681472	<i>ATP2B1</i>	12	G/A	0,201	6,17 E-11	1,08 (1,05-1,10)
rs3184504	<i>SH2B3</i>	12	T/C	0,422	1,03 E-09	1,07 (1,04-1,09)
rs1180803	<i>KSR2</i>	12	G/T	0,360	3,12 E-09	1,12 (1,08-1,16)
rs9319428	<i>FLT1</i>	13	A/G	0,314	7,13 E-05	1,04 (1,02-1,06)
rs11838776	<i>COL4A1/A2</i>	13	A/G	0,263	1,83 E-10	1,07 (1,05-1,09)
rs10139550	<i>HHIPL1</i>	14	G/C	0,423	1,38 E-08	1,06 (1,04-1,08)
rs4468572	<i>ADAMTS7</i>	15	C/T	0,586	4,44 E-16	1,08 (1,06-1,10)
rs17514846	<i>FURIN-FES</i>	15	A/C	0,440	3,10 E-07	1,05 (1,03-1,07)
rs56062135	<i>SMAD3</i>	15	C/T	0,790	4,50 E-09	1,07 (1,05-1,10)
rs8042271	<i>MFG8-ABHD2</i>	15	G/A	0,900	3,70 E-08	1,10 (1,06-1,14)
rs216172	<i>SMG6</i>	17	C/G	0,350	5,07 E-07	1,05 (1,03-1,07)
rs12936587	<i>RAI1-PEMT-RASD1</i>	17	G/A	0,611	8,24 E-04	1,03 (1,01-1,05)
rs46522	<i>UBE2Z</i>	17	T/C	0,513	1,84 E-05	1,04 (1,02-1,06)
rs7212798	<i>BCAS3</i>	17	C/T	0,150	1,90 E-08	1,08 (1,05-1,11)
rs663129	<i>PMAIP1-MC4R</i>	18	A/G	0,260	3,20 E-08	1,06 (1,04-1,08)
rs56289821	<i>LDLR</i>	19	G/A	0,900	4,44 E-15	1,14 (1,11-1,18)

Tabla 1 (Continuación)

Resumen de los resultados principales del metanálisis más reciente de los estudios de asociación de genoma completo que analizan variantes genéticas asociadas con cardiopatía isquémica*

SNP	Gen próximo	Cromosoma	Alelo de riesgo/no riesgo	Frecuencia alelo de riesgo	p	OR (IC95%)
rs4420638	APOE-APOC1	19	G/A	0,166	7,07 E-11	1,10 (1,07-1,13)
rs12976411 [†]	ZNF507-LOC400684	19	T/A	0,090	1,18 E-14	1,49 (1,35-1,67)
rs28451064	KCNE2 (gene desert)	21	A/G	0,121	1,33 E-15	1,14 (1,10-1,17)
rs180803	POM121L9P-ADORA2A	22	G/T	0,970	1,60 E-10	1,20 (1,13-1,27)

A: adenina; C: citosina; D: deleción; G: guanina; I: inserción; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; SNP: polimorfismo de base única (*single nucleotide polymorphism*); T: timina.

* Se presenta el polimorfismo de base única más informativo en cada locus identificado, el gen más cercano, el cromosoma en el que se localiza, el alelo de riesgo y su frecuencia, el valor de p y la magnitud de la asociación.

licas en las que los genes asociados con la CI están sobrerrepresentados, como el metabolismo lipídico, el de los aminoácidos que contienen sulfuro, el de las poliaminas, la inmunidad innata, la degradación de la matriz extracelular, y las proteínas mediadoras de la respuesta a colapsina²⁸. Además, la mayoría de estas variantes se encuentran en regiones intergénicas próximas a las regiones promotoras de genes, lo que indica que pueden regular su expresión y apunta a la relevancia de la expresión génica y la epigenética en la determinación del riesgo de CI²⁹. Todos los resultados de los estudios GWAS relacionados con la CI, sus factores de riesgo, y otros fenotipos complejos se han incluido en un catálogo para facilitar el acceso a los investigadores y clínicos²⁵.

Las principales aportaciones de este tipo de estudios han sido la consistencia de sus resultados, la red de colaboraciones entre grupos y la puesta de los datos (crudos o agregados) a disposición de la comunidad científica como por ejemplo: el repositorio europeo de genoma-fenotipo³⁰, la base de datos de genotipos y fenotipos americana dbGaP³¹ o los resultados agregados de las variantes genéticas asociadas con CI del consorcio CARDIoGRAMplusC4D³² que incluye más de 60.000 casos de CI y más de 123.000 controles.

Las principales limitaciones son que las variantes genéticas identificadas no tienen por qué ser las que se relacionen de forma causal con el fenotipo (puede estar en desequilibrio de ligamiento/asociada con la variante causal) y no aportan información sobre el mecanismo de la asociación, por lo que son necesarios estudios funcionales para identificar los mecanismos fisiopatológicos relacionados. Por otro lado, al ser estudios colaborativos, la definición de los fenotipos clínicos estudiados puede ser heterogénea entre estudios y, fundamentalmente, están diseñados para identificar variantes genéticas comunes con efectos pequeños, pero no para identificar variantes genéticas raras con efectos más grandes.

La heredabilidad todavía por descubrir es uno de los grandes retos actuales de la genética de las enfermedades complejas³³. Esta heredabilidad puede estar relacionada con variantes comunes todavía no descubiertas, variantes raras con efectos mayores o similares a los de las variantes comunes, y con cambios en el ADN no relacionados con cambios en la secuencia de bases, sino con la estructura, y que puedan influir en la expresión génica (epigenética).

- Estudios de secuenciación del genoma. Clásicamente este tipo de metodología se ha utilizado para el estudio de enfermedades mono-oligogénicas con una clara agregación familiar. Los estudios de secuenciación pueden estar limitados a un gen, un panel de genes, el exoma (la parte del genoma que codifica proteínas) o todo el genoma. El genoma humano contiene unos 3.100 millones de nucleótidos, y el exoma engloba unos 30 millones de nucleótidos y unos 23.000 genes³⁴. En esta revisión no se va a discutir la utilidad y las limitaciones de los métodos de secuenciación en el estudio de las enfermedades

mono-oligogénicas^{35,36}. En el caso de la CI, este tipo de estudios puede identificar variantes raras que en teoría tendrían un efecto mayor que el de las variantes comunes. Se ha realizado algún estudio en el que se ha secuenciado el exoma en unos 6.700 casos y 6.700 controles, y se han identificado variantes raras en los genes *LDLR* y *APOA5* que se asocian con un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio³⁷ con OR que oscilan entre 1,5 y 4,5 y que apoyan de nuevo la relevancia del metabolismo lipídico (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] y triglicéridos). Otros estudios se han centrado en genes concretos y han identificado variantes raras relacionadas con la CI en genes que intervienen en el metabolismo lipídico: *APOC3*³⁸, *NPC1L1*³⁹, *SCARB1*⁴⁰, *ANGPTL4*, *LPL* y *SVEP1*⁴¹.

TRASLACIÓN CLÍNICA DEL CONOCIMIENTO GENERADO

La traslación del conocimiento generado sobre la arquitectura genética de la CI tiene varias aplicaciones clínicas: la identificación de nuevas dianas terapéuticas, la mejora de la estimación del riesgo cardiovascular y la farmacogenómica.

Identificación de nuevas dianas terapéuticas

La genética puede ser una herramienta muy útil en el descubrimiento o validación de dianas terapéuticas⁴². Clásicamente se utilizan 3 estrategias: estudios de asociación (genotipado, secuenciación), estudios de aleatorización mendeliana y estudios de secuenciación de variantes con pérdida de función.

Estudios de asociación

Los GWAS han identificado genes que se asocian con la CI^{25–27}. En el caso de los GWAS, únicamente un tercio de los 55 loci asociados con CI se asocian con los factores de riesgo clásicos, abriendo nuevos mecanismos y nuevas dianas terapéuticas potenciales. En un estudio reciente, en el que se analizaron los resultados de 361 GWAS publicados hasta febrero de 2011 y que identificaron 991 genes, se observó que en 63 casos los GWAS identificaron un gen asociado con una enfermedad sobre el que actúa un fármaco que se utiliza en el tratamiento/prevenición de dicha patología⁴³. Además, en 92 casos se identificaron genes asociados con un fenotipo, y sobre los que actuaban algunos fármacos que se utilizaban en el tratamiento de otra enfermedad; lo que sugiere que ese fármaco se puede reposicionar para el tratamiento de una nueva entidad.

Sin embargo, la identificación de variantes genéticas asociadas con un fenotipo no es suficiente para asumir este gen como una diana terapéutica. Como ejemplo positivo, ya en fase III de evaluación de su eficacia para la prevención de acontecimientos clínicos, están los inhibidores de la proteína PCSK9. Este gen se descubrió mediante estudios de ligamiento como asociado con la

hipercolesterolemia familiar^{15,16}. Posteriormente se identificó el mecanismo por el que la proteína PCSK9 regulaba los valores de cLDL^{44,45} al degradar el receptor de LDL. Después se diseñaron anticuerpos anti-PCSK9 que han demostrado su eficacia para reducir los valores de cLDL y se está a la espera de los resultados definitivos sobre su eficacia para reducir acontecimientos clínicos^{46,47}.

Como ejemplo negativo, que demuestra la necesidad de conocer los mecanismos de la asociación entre la variante genética/gen y el fenotipo, cabe mencionar la región 9p21. Esta región fue la que se identificó como asociada con CI en los primeros GWAS publicados en 2007^{23,24}. Las variantes genéticas que se asocian con CI se encuentran en una región intergénica, próxima a un *cluster* de genes que regulan el ciclo celular (*CDKN2A* y *CDKN2B*) y codifican un ARN no codificante de proteína (*CDKN2BAS* o *ANRIL*). Aunque se han propuesto varias hipótesis que explicarían su asociación con la CI, el mecanismo funcional todavía no está claro⁴⁸; por lo que se ve limitado el diseño de nuevos fármacos para la prevención cardiovascular⁴⁹.

Estudios de aleatorización mendeliana

Este tipo de estudios utiliza variantes genéticas como un instrumento para determinar si la relación entre un biomarcador que se asocia con la enfermedad es causal o no. La definición de causalidad es muy importante, ya que es un requisito necesario para definir si la modificación de ese biomarcador como diana terapéutica puede reducir el riesgo de una enfermedad. Los estudios de aleatorización mendeliana se fundamentan en 2 principios básicos de la biología: *a*) que las variantes genéticas se asignan de forma aleatoria en la meiosis, y *b*) que siguiendo la segunda ley de Mendel, las variantes genéticas se transmiten de una generación a otra de forma independiente entre ellas. En la práctica, estos principios implican que el grupo de individuos portadores de la variante genética que se asocia con el biomarcador es igual que el grupo de individuos no portadores de la variante genética en todo excepto en esa variante en estudio, de manera que se puede considerar un ensayo clínico aleatorizado en el que, además, la intervención ha durado toda la vida.

De manera que en este tipo de estudio se selecciona un biomarcador que se asocia con la enfermedad, una o varias

Tabla 2

Resultados de los estudios de aleatorización mendeliana que han analizado la relación causal entre algunos biomarcadores y la cardiopatía isquémica

Apoyan la relación causal con CI	Cuestionan la relación causal con CI
cLDL	cHDL
Triglicéridos	Proteína C reactiva
IL-6	Ácido úrico
Adiposidad	Cistatina C
Diabetes	Adiponectina
	Fosfolipasa A2
	Bilirrubina
	Vitamina D

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CI: cardiopatía isquémica; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IL-6: interleucina 6.

variantes genéticas que se asocian con el biomarcador, y se analiza si la variante genética se asocia con la enfermedad: si existe asociación, sugiere que la relación entre biomarcador y enfermedad es causal; si no existe asociación, indica que la relación entre biomarcador y enfermedad no es causal (en este caso, la asociación entre el biomarcador y el fenotipo puede ser causalidad reversa o mediada por otro biomarcador) (figura).

Este tipo de aproximación se ha utilizado en el análisis de la relación causal de algunos biomarcadores y la CI: sugiere una relación causal con cLDL^{50,51}, triglicéridos⁵⁰⁻⁵², interleucina 6⁵³, adiposidad⁵⁴ y diabetes^{55,56} y cuestiona la causalidad en el caso de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad^{50,51,57}, proteína C-reactiva^{58,59}, ácido úrico⁶⁰, cistatina C⁶¹, adiponectina⁶², fosfolipasa A2^{63,64}, bilirrubina⁶⁵ y vitamina D (tabla 2)⁶⁶. Asimismo, ha servido para determinar que las variantes genéticas del gen *PCSK9* que se asocian con menores concentraciones de cLDL también se asocian con mayores valores de glucemia, mayor cintura y riesgo de diabetes, apoyando la necesidad de monitorizar los potenciales efectos adversos de los fármacos anti-PCSK9⁶⁷.

Estudios de secuenciación de variantes con pérdida de función

Un diseño que está demostrando ser muy eficaz para identificar y validar algunas proteínas como diana terapéutica es el análisis de las variantes que producen una pérdida de función de la proteína codificada, y que simularían el efecto de un fármaco que inactivara o redujera la acción de esta proteína. Normalmente estas variantes son raras, por lo que se necesitan estudios con muestras de gran tamaño y metodología de secuenciación para detectar la presencia de estas variantes en algunos genes concretos. Un ejemplo claro ha sido la validación de la proteína NPC1L1 (diana terapéutica de ezetimiba) para reducir el riesgo de presentar CI³⁹, que se ha confirmado en el ensayo clínico IMPROVE-IT⁶⁸ en pacientes en prevención secundaria. Otro ejemplo que ha permitido identificar una nueva diana terapéutica es el gen *ANGPTL4*. En este gen se han identificado variantes genéticas con pérdida de función de la proteína que se asocian con una reducción de los valores de triglicéridos y un menor riesgo de CI^{41,69} y se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal que ha demostrado ser eficaz para reducir las concentraciones de triglicéridos en modelos animales⁶⁹, aunque quedan pendientes los estudios de seguridad y eficacia en humanos.

Mejora de la estimación del riesgo cardiovascular

La Sociedad Europea de Cardiología recomienda estimar el riesgo cardiovascular para definir las estrategias preventivas más adecuadas a cada individuo según su riesgo⁷⁰. Las funciones de riesgo son el instrumento recomendado para esta estimación. En

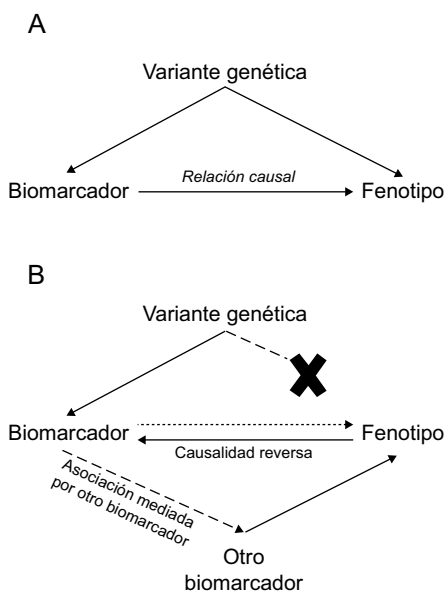


Figura. Representación gráfica del fundamento teórico de los estudios de aleatorización mendeliana. A: apoya la relación causal. B: no apoya la relación causal.

España existen diferentes funciones adaptadas y desarrolladas como son el SCORE calibrado⁷¹, REGICOR⁷², FRESCO⁷³ y ERICE⁷⁴; aunque únicamente hay datos disponibles de la validez de 2 de ellas^{72,73}. Estas funciones calculan la probabilidad de presentar un

acontecimiento cardiovascular/coronario en los próximos 10 años según la exposición a los factores de riesgo clásicos. Una de las limitaciones de las funciones de riesgo es su baja sensibilidad, es decir, una parte importante de los acontecimientos se presentan en

Tabla 3

Características y resultados más importantes de los estudios que han analizado el valor añadido de la información genética en la estimación del riesgo cardiovascular

Estudio	Evento de interés	Variantes genéticas	Otras variables predictivas			Resultados	
			Factores de riesgo	Historia familiar	Discriminación (Δ AUC)	Reclasificación-NRI	NRI clínico
<i>Caso-control</i>							
Davies et al. (2010) ⁷⁷	CI	1 SNP (9p21) 12 SNP	Sí	No	0,003 0,008 ^a	—	—
Anderson et al. (2010) ⁷⁸	CI	5 SNP	Sí	Sí	0,008	16,0% ^a	28,3% ^a
Qi et al. (2011) ⁷⁹	IAM	3 SNP	Sí	No	0,010 ^a	—	—
Qi et al. (2011) ⁸⁰	CI	5 SNP	Sí	No	—	—	—
Lv et al. (2012) ⁸¹	CI	8 SNP	Sí	No	0,022 ^a	—	—
Patel et al. (2012) ⁸²	IAM < 70 años	11 SNP	Sí	Sí	0,012 ^a	—	—
<i>Caso-cohorte</i>							
Hughes et al. (2012) ⁸³	CI	11 SNP + 2 haplotipos 15 SNP	Sí	No	0,009 0,011 ^a	7,5% ^a 6,5% ^a	6,3% 5,1%
Vaarhorst et al. (2012) ⁸⁴	CI	29 SNP	Sí	No	—	2,8% ^a	—
<i>Cohorte</i>							
Morrison et al. (2007) ⁸⁵	CI	10 SNP	Sí	No	0,002 0,011 ^a	—	—
Kathiresan et al. (2008) ⁸⁶	ECV	9 SNP	Sí	No	0,003	—	—
Talmud et al. (2008) ⁸⁷	CI	1 SNP (9p21)	Sí	Sí	0,02	13,8% ^a	—
Brautbar et al. (2009) ⁸⁸	CI	1 SNP (9p21)	Sí	No	0,004 ^a	0,8%	6,2 ^a
Paynter et al. (2009) ⁸⁹	ECV	1 SNP (9p21)	Sí	Sí	0,002	Framingham: 2,7% Reynolds: -0,2%	—
Paynter et al. (2010) ⁹⁰	ECV	101 SNP 12 SNP	Sí	Sí	0,000 0,001	0,5% 0,5%	—
Ripatti et al. (2010) ⁹¹	CI	13 SNP	Sí	Sí	0,001	2,2%	9,7% ^a
Shiffman et al. (2011) ⁹²	IAM	1 SNP (9p21) 1 SNP (KIF6)	Sí	—	H: 0,005 M: 0,002 H: 0,015 ^a M: -0,001	H: 2,1% M: -1,8% H: 2,7% M: 0,7%	—
Thanassoulis et al. (2012) ⁹³	CI	13 SNP	Sí	Sí	0,002	19,0% ^a	—
Lluis-Ganella et al. (2012) ⁹⁴	CI	8 SNP	Sí	Sí	No	6,4%	17,4% ^a
Gransbo et al. (2013) ⁹⁵	ECV	1 SNP (9p21)	Sí	No	0,001	1,2% ^a	—
Isaacs et al. (2013) ⁹⁶	CI	GRS ^b	Sí	No	0,000	—	—
Ganna et al. (2013) ⁹⁷	CI	395 SNP 46 SNP	Sí	No	0,002 0,004 ^a	4,2% ^a 4,9% ^a	—
Tikkanen et al. (2013) ⁹⁸	CI	28 SNP	Sí	Sí	0,003 ^a	5,0% ^a	27,0% ^a
Goldstein et al. (2014) ⁹⁹	CI	50 SNP	—	No	0,010	—	—
Kraru et al. (2015) ¹⁰⁰	CI	45 SNP	Sí	No	0,010 ^a	-2%	—
De Vries et al. (2015) ¹⁰¹	CI	152 SNP	Sí	Sí	0,003	2,2%	—
Tada et al. (2016) ¹⁰²	CI	27 SNP 50 SNP	Sí	Sí	Modesto ^a	15% ^a (NRI continuo) 17% ^a (NRI continuo)	—
Iribarren et al. (2016) ¹⁰³	CI	8 SNP 12 SNP 36 SNP 51 SNP	Sí	Sí	0,008 ^a 0,007 ^a 0,008 ^a 0,009 ^a	5% ^a 5% ^a 5% ^a 4% ^a	9% ^a 9% ^a 7% ^a 7% ^a

Δ AUC: cambio en el área bajo la curva o estadístico C; CI: cardiopatía isquémica; ECV: enfermedad cardiovascular; GRS: carga genética de riesgo (*genetic risk score*); H: hombres; IAM: infarto agudo de miocardio; M: mujeres; NRI: índice de reclasificación (*net reclassification index*); SNP: polimorfismo de base única (*single nucleotide polymorphism*).

^a Valor de $p < 0,05$.

^b Relacionado con lípidos.

individuos categorizados como de riesgo bajo o moderado⁷². Por este motivo, se están evaluando nuevos biomarcadores que se puedan incluir en las funciones de riesgo para aumentar su sensibilidad⁷⁵ (especialmente en el grupo de individuos de riesgo moderado) y para realizar esta evaluación hay que seguir unas recomendaciones⁷⁶.

Las variantes genéticas asociadas con CI son candidatas para mejorar la capacidad predictiva de las funciones de riesgo actuales. Entre las ventajas se incluyen que se determinan una única vez en la vida; su coste es bajo, y la precisión de los métodos de genotipado es muy alta. Entre las limitaciones hay que señalar que las variantes genéticas individuales tienen una magnitud de asociación pequeña (OR = 1,1 a 1,4) que limitan su capacidad predictiva, aunque esta magnitud aumenta cuando se consideran varias variantes que se incluyen en una puntuación de carga genética de riesgo (*genetic risk score*) y es similar a la de los factores de riesgo clásicos. Son varios los estudios que han evaluado el valor añadido de incluir la información genética en las funciones de riesgo clásicas⁷⁷⁻¹⁰³. En casi todos ellos se observa una asociación entre las variantes genéticas y el riesgo de presentar CI, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular clásicos y de los antecedentes familiares de CI. La mayoría de los estudios no encuentran una mejora en la capacidad de discriminación al incluir la información genética en la función; aunque sí que observan una mejora en la reclasificación de los individuos en las categorías de riesgo, especialmente en aquellos con riesgo moderado (tabla 3). En un metanálisis reciente también se ha observado que la carga genética de riesgo se asocia con un peor pronóstico en aquellos pacientes que ya presentaban la enfermedad. Además, la eficacia de las estatinas era mayor en aquellos pacientes con carga genética de riesgo más elevada tanto en prevención primaria como en secundaria¹⁰⁴.

Farmacogenómica

La variabilidad interindividual en la respuesta a un fármaco también puede estar relacionada con la variabilidad genética^{105,106}. En el área cardiovascular hay 2 fármacos que pueden servir de ejemplo: las estatinas y el clopidogrel. En el caso de las estatinas se ha identificado que la variabilidad genética en algunos genes (*SORT1/CELSR2/PSRC1, SLC01B1, APOE y LPA*) puede explicar un 5% de la variabilidad interindividual en el descenso de la concentración de cLDL¹⁰⁷ y la variabilidad genética en el gen *SLC01B1* también se asocia de forma consistente con un mayor riesgo de miopatía inducida por simvastatina¹⁰⁸.

El clopidogrel es un fármaco que se metaboliza por el sistema del citocromo P450 (CYP) del hígado para convertirse en un metabolito activo que se une al receptor P2Y12 de la plaqueta para su acción antiagregante. En este proceso interviene el CYP2C19 y se han descrito variantes genéticas en este gen, algunas aumentan y otras disminuyen la actividad de este CYP, que podrían estar relacionadas con acontecimientos clínicos como la trombosis del stent, el riesgo de sangrado o la mortalidad cardiovascular. En 2010 la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos añadió una advertencia en el prospecto del clopidogrel advirtiendo que algunos pacientes, y según sus características genéticas, podían no obtener los beneficios esperados del fármaco¹⁰⁹. Aunque las sociedades científicas norteamericanas publicaron un artículo de consenso en el que concluían que la utilidad de las pruebas genéticas para determinar el metabolismo del clopidogrel estaba pendiente de definir¹¹⁰, otras sociedades aconsejan su uso¹¹¹. Un metanálisis reciente también concluye que la evidencia actual no es suficiente para individualizar la utilización de este fármaco guiada por el genotipo CYP2C19¹¹².

ALGUNOS RETOS PARA EL FUTURO

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de las bases genéticas de la CI; lo que ha contribuido a entender mejor los mecanismos etiopatogénicos que determinan la progresión y aparición de esta enfermedad, a identificar nuevas dianas terapéuticas y a mejorar la estimación del riesgo cardiovascular¹¹³. De todos modos, todavía queda mucho camino por recorrer:

- La heredabilidad explicada es pequeña y queda por descubrir el papel de las variantes raras con efectos modestos; de las modificaciones epigenéticas (metilación, histonas y ARN no codificantes), y de la interacción gen-ambiente y gen-gen en la determinación de la susceptibilidad individual a presentar CI.
- Un reto importante para los próximos años será la integración de la información que provenga de múltiples «ómicas» (genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica) y su correlación con el fenotipo (imagen, funcional, clínico). La interacción entre todas estas capas de información es la que determina el funcionalismo celular de los órganos y sistemas. En este punto, un aspecto importante que cabe señalar es que esta interacción puede ser específica y diferencial en líneas celulares, órganos y sistemas; lo que añade complejidad a su estudio. El desarrollo de nuevas técnicas de análisis de grandes bases de datos y la biología de sistemas serán elementos fundamentales para continuar avanzando.
- Toda esta información puede contribuir a una mayor precisión en la definición del fenotipo y es probable que en el futuro no se hable de CI, sino de diferentes subgrupos de entidades dentro de esta patología. Esta nueva definición fenotípica y molecular contribuirá a catalizar el desarrollo de la medicina de precisión.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha financiado parcialmente con ayudas del Instituto de Salud Carlos III-FEDER (FIS PI15/00051; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares) y la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca de la Generalitat de Catalunya (2014SGR240). S. Sayols-Baixeras recibe una ayuda iPFIS del Instituto de Salud Carlos III-FEDER (IF114/00007).

CONFLICTO DE INTERESES

R. Elosua es miembro del comité asesor de Gendiag e inventor, en una patente, de una prueba genética para la estimación del riesgo cardiovascular cuyo titular es Gendiag.exe.

BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1603-1658.
2. Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2349-2358.
3. Sayols-Baixeras S, Lluís-Ganella C, Lucas G, Elosua R. Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *Appl Clin Genet*. 2014;7:15-32.
4. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino Sr RB, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004;291:2204-2211.
5. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation*. 2001;104:393-398.
6. Visscher PM, Hill WG, Wray NR. Heritability in the genomics era—concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet*. 2008;9:255-266.

7. Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, Marenberg ME, Yashin AI, De Faire U. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. *J Intern Med*. 2002;252:247–254.
8. Wienke A, Herskind AM, Christensen K, Skytthe A, Yashin AI. The heritability of CHD mortality in Danish twins after controlling for smoking and BMI. *Twin Res Hum Genet*. 2005;8:53–59.
9. Elosua R, Lluís-Ganella C, Lucas G. Research Into the Genetic Component of Heart Disease: From Linkage Studies to Genome-Wide Genotyping. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2009;9(B):24B–38B.
10. Sánchez-Hernández RM, Civeira F, Stef M, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:504–510.
11. Alonso R, Díaz-Díaz JL, Arrieta F, et al. Clinical and molecular characteristics of homozygous familial hypercholesterolemia patients: Insights from SAFEHEART registry. *J Clin Lipidol*. 2016;10:953–961.
12. Craig J. Complex diseases: Research and applications. *Nat Educ*. 2008;1:184.
13. Dawn TM, Barrett JH. Genetic linkage studies. *Lancet*. 2005;366:1036–1044.
14. Kathiresan S, Srivastava D. Genetics of human cardiovascular disease. *Cell*. 2012;148:1242–1257.
15. Varret M, Rabès JP, Saint-Jore B, et al. A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps to 1p34.1–p32. *Am J Hum Genet*. 1999;64:1378–1387.
16. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34:154–156.
17. Chiodini BD, Lewis CM. Meta-analysis of 4 coronary heart disease genome-wide linkage studies confirms a susceptibility locus on chromosome 3q. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1863–1868.
18. Helgadóttir A, Manolescu A, Thorleifsson G, et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet*. 2004;36:233–239.
19. Wang L, Fan C, Topol SE, Topol Q. Mutation of MEF2A in an inherited disorder with features of coronary artery disease. *Science*. 2003;302:1578–1581.
20. Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet*. 2003;33:177–182.
21. The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature*. 2003;426:789–796.
22. Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, et al.; International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*. 2007;449:851–861.
23. McPherson R, Pertsemidis A, Kavaslar N, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science*. 2007;316:1488–1491.
24. Helgadóttir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science*. 2007;316:1491–1493.
25. Welter D, MacArthur J, Morales J, et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Res*. 2014;42:D1001–D1006.
26. 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.
27. Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45:25–33.
28. Ghosh S, Vivar J, Nelson CP, et al. Systems Genetics Analysis of Genome-Wide Association Study Reveals Novel Associations Between Key Biological Processes and Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:1712–1722.
29. Won HH, Natarajan P, Dobbyn A, et al. Disproportionate Contributions of Select Genomic Compartments and Cell Types to Genetic Risk for Coronary Artery Disease. *PLoS Genet*. 2015;11:e1005622.
30. Lappalainen I, Almeida-King J, Kumanduri V, et al. The European Genome-phenome Archive of human data consented for biomedical research. *Nat Genet*. 2015;47:692–695.
31. The database of Genotypes and Phenotypes (dbGaP) [consultado 12 Ene 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap>.
32. CARDIoGRAMplusC4D Consortium [consultado 12 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.cardiogramplusc4d.org/data-downloads/>.
33. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009;461:747–753.
34. Marian AJ. Challenges in medical applications of whole exome/genome sequencing discoveries. *Trends Cardiovasc Med*. 2012;22:219–223.
35. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, et al. Protocolo de actuación en las cardiopatías familiares: síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:300–309.
36. Parikh VN, Ashley EA. Next-generation sequencing in cardiovascular disease. Present clinical applications and the horizon of precision medicine. *Circulation*. 2017;135:406–409.
37. Do R, Stitzel NO, Won HH, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature*. 2015;518:102–106.
38. Crosby J, Peloso GM, Auer PL, et al. Loss-of-Function Mutations in APOC3, Triglycerides, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2014;371:22–31.
39. Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, et al.; Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. Inactivating Mutations in NPC1L1 and Protection from Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 2014;371:2072–2082.
40. Zanoni P, Khetarpal SA, Larach DB, et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science*. 2016;351:1166–1171.
41. Stitzel NO, Stirrups KE, Masca NG, et al.; Myocardial Infarction Genetics and CARDIoGRAM Exome Consortia Investigators. Coding Variation in ANGPTL4, LPL, and SVEP1 and the Risk of Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2016;374:1134–1144.
42. Stitzel NO, Kathiresan S. Leveraging human genetics to guide drug target discovery. *Trends Cardiovasc Med*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2016.08.008>.
43. Sanseau P, Agarwal P, Barnes MR, et al. Use of genome-wide association studies for drug repositioning. *Nat Biotechnol*. 2012;30:317–320.
44. Park SW, Moon YA, Horton JD. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in a mouse liver. *J Biol Chem*. 2004;279:50630–50638.
45. Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:2069–2074.
46. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al.; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500–1509.
47. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489–1499.
48. McPherson R. Chromosome 9p21.3 locus for coronary artery disease: how little we know. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1382–1383.
49. Boon RA, Jaé N, Holdt L, Dimmeler S. Long Noncoding RNAs: From Clinical Genetics to Therapeutic Targets? *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1214–1226.
50. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013;34:1826–1833.
51. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:427–436.
52. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2015;36:539–550.
53. Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, et al.; Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet*. 2012;379:1214–1224.
54. Hägg S, Fall T, Ploner A, et al. Adiposity as a cause of cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*. 2015;44:578–586.
55. Ahmad OS, Morris JA, Mujammami M, et al. A Mendelian randomization study of the effect of type-2 diabetes on coronary heart disease. *Nat Commun*. 2015;6:7060.
56. Benn M, Tybjaerg-Hansen A, McCarthy MI, Jensen GB, Grande P, Nordestgaard BG. Nonfasting glucose, ischemic heart disease, and myocardial infarction: a Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2356–2365.
57. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380:572–580.
58. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, et al. Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA*. 2009;302:37–48.
59. Wensley F, Gao P, Burgess S, et al.; C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC). Association between C reactive protein and coronary heart disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2011;342:d548.
60. White J, Sofat R, Hemani G, et al. Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:327–336.
61. Van der Laan SW, Fall T, Soumaré A, et al. Cystatin C and Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:934–945.
62. Borges MC, Lawlor DA, De Oliveira C, White J, Horta BL, Barros AJ. Role of Adiponectin in Coronary Heart Disease Risk: A Mendelian Randomization Study. *Circ Res*. 2016;119:491–499.
63. Holmes MV, Exeter HJ, Folkersen L, et al. Novel genetic approach to investigate the role of plasma secretory phospholipase A2 (sPLA2)-V isoenzyme in coronary heart disease: modified Mendelian randomization analysis using PLA2G5 expression levels. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7:144–150.
64. Holmes MV, Simon T, Exeter HJ, et al. Secretory phospholipase A2 (sPLA2)-IIA and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1966–1976.
65. Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Grande P, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated bilirubin and risk of ischaemic heart disease: three Mendelian randomization studies and a meta-analysis. *J Intern Med*. 2013;273:59–68.
66. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Afzal S, Nordestgaard BG. No evidence that genetically reduced 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of ischaemic heart disease or myocardial infarction: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*. 2015;44:651–661.
67. Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:97–105.
68. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–2397.
69. Dewey FE, Gusarova V, O'Dushlaine C, et al. Inactivating Variants in ANGPTL4 and Risk of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016;374:1123–1133.
70. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.

71. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:476–485.
72. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:385–394.
73. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: the FRESKO Study. *Prev Med*. 2014;61:66–74.
74. Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, et al. The ERICE-score: the New Native Cardiovascular Score for the Low-risk and Aged Mediterranean Population of Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:205–215.
75. Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2011;123:551–565.
76. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:2408–2416.
77. Davies RW, Dandona S, Stewart AF, et al. Improved prediction of cardiovascular disease based on a panel of single nucleotide polymorphisms identified through genome-wide association studies. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:468–474.
78. Anderson JL, Horne BD, Camp NJ, et al. Joint effects of common genetic variants from multiple genes and pathways on the risk of premature coronary artery disease. *Am Heart J*. 2010;160:250–256.
79. Qi L, Ma J, Qi Q, Hartiala J, Allayee H, Campos H. Genetic risk score and risk of myocardial infarction in Hispanics. *Circulation*. 2011;123:374–380.
80. Qi L, Parast L, Cai T, et al. Genetic susceptibility to coronary heart disease in type 2 diabetes: 3 independent studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2675–2682.
81. Lv X, Zhang Y, Rao S, et al. Joint effects of genetic variants in multiple loci on the risk of coronary artery disease in Chinese Han subjects. *Circ J*. 2012;76:1987–1992.
82. Patel RS, Sun YV, Hartiala J, et al. Association of a genetic risk score with prevalent and incident myocardial infarction in subjects undergoing coronary angiography. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:441–449.
83. Hughes MF, Saarela O, Stritzke J, et al. Genetic markers enhance coronary risk prediction in men: the MORGAM prospective cohorts. *PLoS One*. 2012;7:e40922.
84. Vaarhorst AA, Lu Y, Heijmans BT, et al. Literature-based genetic risk scores for coronary heart disease: the Cardiovascular Registry Maastricht (CAREMA) prospective cohort study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:202–209.
85. Morrison AC, Bare LA, Chambless LE, et al. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2007;166:28–35.
86. Kathiresan S, Melander O, Anevski D, et al. Polymorphisms Associated with Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2008;358:1240–1249.
87. Talmud PJ, Cooper JA, Palmen J, et al. Chromosome 9p21.3 coronary heart disease locus genotype and prospective risk of CHD in healthy middle-aged men. *Clin Chem*. 2008;54:467–474.
88. Brautbar A, Ballantyne CM, Lawson K, et al. Impact of adding a single allele in the 9p21 locus to traditional risk factors on reclassification of coronary heart disease risk and implications for lipid-modifying therapy in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:279–285.
89. Paynter NP, Chasman DI, Buring JE, Shiffman D, Cook NR, Ridker PM. Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3. *Ann Intern Med*. 2009;150:65–72.
90. Paynter NP, Chasman DI, Pare G, et al. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA*. 2010;303:631–637.
91. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet*. 2010;376:1393–1400.
92. Shiffman D, O'Meara ES, Rowland CM, et al. The contribution of a 9p21.3 variant, a *KIF6* variant, and C-reactive protein to predicting risk of myocardial infarction in a prospective study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:10.
93. Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, et al. A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:113–121.
94. Lluís-Ganella C, Subirana I, Lucas G, et al. Assessment of the value of a genetic risk score in improving the estimation of coronary risk. *Atherosclerosis*. 2012;222:456–463.
95. Gransbo K, Almgren P, Sjogren M, et al. Chromosome 9p21 genetic variation explains 13% of cardiovascular disease incidence but does not improve risk prediction. *J Intern Med*. 2013;274:233–240.
96. Isaacs A, Willems SM, Bos D, et al. Risk scores of common genetic variants for lipid levels influence atherosclerosis and incident coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:2233–2239.
97. Ganna A, Magnusson PK, Pedersen NL, et al. Multilocus genetic risk scores for coronary heart disease prediction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:2267–2272.
98. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, Salomaa V, Ripatti S. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:2261–2266.
99. Goldstein BA, Knowles JW, Salfati E, Ioannidis JP, Assimes TL. Simple, standardized incorporation of genetic risk into non-genetic risk prediction tools for complex traits: coronary heart disease as an example. *Front Genet*. 2014;5:254.
100. Krarup NT, Borglykke A, Allin KH, et al. A genetic risk score of 45 coronary artery disease risk variants associates with increased risk of myocardial infarction in 6041 Danish individuals. *Atherosclerosis*. 2015;240:305–310.
101. De Vries PS, Kavousi M, Ligthart S, et al. Incremental predictive value of 152 single nucleotide polymorphisms in the 10-year risk prediction of incident coronary heart disease: the Rotterdam Study. *Int J Epidemiol*. 2015;44:682–688.
102. Tada H, Melander O, Louie JZ, et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J*. 2016;37:561–567.
103. Iribarren C, Lu M, Jorgenson E, et al. Clinical Utility of Multimarker Genetic Risk Scores for Prediction of Incident Coronary Heart Disease: A Cohort Study Among Over 51 Thousand Individuals of European Ancestry. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:531–540.
104. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*. 2015;385:2264–2271.
105. Roses AD. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet*. 2000;355:1358–1361.
106. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92:414–417.
107. Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun*. 2014;5:5068.
108. Link E, Parish S, Armitage J, et al.; SEARCH Collaborative Group. *SLCO1B1* Variants and Statin-Induced Myopathy—A Genomewide Study. *N Engl J Med*. 2008;359:789–799.
109. US Department of Health and Human Services. Information on Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix), 27-10-2007 [consultado 12 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm190836.htm>.
110. Holmes Jr DR, Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O'Gara PT, Stein CM; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; Writing Committee Members. ACCF/AHA Clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:537–557.
111. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al.; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for *CYP2C19* Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94:317–323.
112. Osnabrugge RL, Head SJ, Zijlstra F, et al. A systematic review and critical assessment of 11 discordant meta-analyses on reduced-function *CYP2C19* genotype and risk of adverse clinical outcomes in clopidogrel users. *Genet Med*. 2015;17:3–11.
113. Swerdlow DI, Humphries SE. Genetics of CHD in 2016: Common and rare genetic variants and risk of CHD. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:73–74.