

IDENTIFICACIÓN DE UN HAPLOTIPO DEL INHIBIDOR DEPENDIENTE DE PROTEÍNA Z (ZPI) QUE CONFIERE RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA

J. Corral^a, R. González-Conejero^a, J.M. Soria^b, J.R. González-Porras^c, E. Pérez-Ceballos^a, R. Lecumberri^c, V. Roldán^a, J.C. Souto^b, A. Miñano^a, D. Hernández-Espinosa^a, I. Alberca^d, J. Fontcuberta^b y V. Vicente^a

^aCentro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia. ^bServicio de Hematología, Hospital Santa Creu y Sant Pau, Barcelona. ^cServicio de Hematología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona. ^dHospital Universitario de Salamanca.

En los últimos años se ha identificado un nueva serpina hemostática, el inhibidor dependiente de proteína Z (ZPI). Experimentos in vitro sugieren que tiene un papel anticoagulante, pues inhibe los factores Xa y XIa por distintos mecanismos. Recientemente, se describió la mutación W303X en el 3,8% de los pacientes con trombosis venosa (TV). Nuestro grupo describió el cambio G250S en el 4% de TV vs 1% en controles. Estos datos sugieren que el ZPI jugase un papel importante en el desarrollo de TV. Con el fin de aclarar esta posibilidad, investigamos en detalle los cambios genéticos del gen ZPI que pudieran modificar el riesgo de TV. Para ello, diseñamos un estudio caso/control multicéntrico que reclutó 1018 pacientes con TVP (edad 49; 50% hombres) y 1018 controles (edad 47; 50% hombres). El riesgo asociado al FVL y PT 20210 validaron este estudio caso/control (OR = 5,29 y 4,20, respectivamente). La secuenciación completa del gen ZPI reveló la existencia de polimorfismos afectando a los codones 25 (K/R), 40 (S/G), 67 (R/X) y 250 (G/S), que definen 5 haplotipos. Destacamos el haplotipo H5 definido por el polimorfismo R67X, altamente ligado al cambio G250S y presente en el 0,9% de la población. Además, es el único que se asoció al riesgo trombótico (OR = 3,4) y a la historia familiar de trombosis ($p < 0,001$). Finalmente, identificamos el primer paciente homocigoto para este haplotipo, y por lo tanto, con stop prematuro en ambos alelos del gen ZPI. Esta descripción sustenta la redundancia existente entre las serpinas y demuestra que el ZPI no es necesario para el desarrollo embrionario aunque su deficiencia pueda tener consecuencias patológicas en el adulto. Nuestros resultados apoyan la importancia del ZPI en hemostasia, e identifican un nuevo factor de riesgo para TVP en esta serpina: el haplotipo H5 del gen ZPI, caracterizado principalmente por el cambio R67X. Aunque su prevalencia es algo menor que la del FVL o PT, el riesgo trombótico asociado es similar (OR = 3,4) y se asocia con historia familiar de trombosis. Estos datos apoyan la inclusión del polimorfismo R67X del ZPI en los estudios de trombofilia