

## ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD GENÉTICA DEL GEN TFPI COMO DETERMINANTE DE LOS NIVELES DE TFPI EN PLASMA

E. Martínez-Sánchez, A. Buil, M. Sabater-Lleal, J.C. Souto, J. Fontcuberta y J.M. Soria

*Unitat d'Hemostasis i Trombosi, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

**Introducción:** Los niveles de TFPI están consistentemente asociados con el riesgo de padecer enfermedad tromboembólica. Dentro del proyecto GAIT hemos estimado que los niveles de TFPI en plasma tienen una heredabilidad del 52%, indicando la importancia de los factores genéticos en la determinación de la variabilidad de esta proteína. El posterior Análisis Global del Genoma nos ha permitido determinar el gen del TFPI como el principal responsable de la variabilidad de los niveles de esta proteína en plasma. Todo lo anteriormente expuesto justifica un estudio exhaustivo para identificar los polimorfismos del gen del TFPI que determinan la variabilidad plasmática del TFPI.

**Material y métodos:** Con el objetivo de identificar las variantes alélicas del gen del TFPI, que influyen en la variabilidad de los niveles de TFPI en plasma, hemos diseñado una estrategia de resecuenciación del gen del TFPI, incluyendo inicialmente los exones, parte del promotor y la región 3'-UTR en 40 individuos no relacionados. Adicionalmente, hemos genotipado 13 SNP del gen del TFPI, 10 por sondas Taqman (Genotyping Assays-on-Demand) y 3 por RFLP (fragmentos de Restricción). Estos genotipos se obtuvieron en los 398 individuos de las familias del proyecto GAIT.

**Resultados:** Mediante la secuenciación hemos identificado 6 SNPs, 2 en zona codificante (V264M y Y57Y), 2 en la zona del promotor, 1 en la zona intrónica flanqueante del exón 2 y otro en la región 3'UTR. El análisis de asociación (*Measure Genotype*: MG) mostró 4 SNPs asociados a la variabilidad de niveles de TFPI ( $p < 0,0001$ ). El posterior análisis de Haplotipos mostró dos haplotipos asociados a la variabilidad de niveles de TFPI (Hp 1  $p = 0,0008$  y Hp 2  $p = 0,2 \times 10^{-8}$ ). El Hp1 baja los niveles del TFPI un 6,6% mientras que el Hp 2 los aumenta en un 13%. Es importante destacar que estos haplotipos presentan una alta frecuencia en la población española (Hp1 = 37% y Hp2 = 23,9%), y que contienen dos SNPs que identifican cada uno de estos haplotipos (se pueden considerar "tagSNPs").

**Conclusiones:** A partir de una estrategia combinada de secuenciación y genotipación de SNPs descritos, hemos identificado un haplotipo (Hp1) que se asocia con niveles bajos de TFPI y otro haplotipo (Hp2) con niveles altos. Aunque, aun desconocemos que variantes alélicas son, el disponer de estos haplotipos abre la puerta a la identificación de las mismas, ya que estas variantes genéticas se encuentran en estos haplotipos. Mientras tanto, podemos utilizar los tagSNPs, que definen estos haplotipos, como marcadores (estarán en desequilibrio de ligamiento con los polimorfismos funcionales causantes de la variación en los niveles de TFPI) para analizar su implicación en el riesgo trombótico. Este trabajo supone un avance muy relevante en el conocimiento de los factores genéticos que determinan la variabilidad de los niveles de TFPI, un importante fenotipo intermediario con el riesgo de sufrir eventos trombóticos.