

## DETERMINANTES GENÉTICOS ESPECÍFICOS DE SEXO DE LOS NIVELES DE FIBRINOGENO: RESULTADOS DEL PROYECTO GAIT

M. Sabater-Lleal, A. Buil, J. Carlos Souto, J. Fontcuberta, J.M. Soria

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

**Introducción:** La identificación de factores de susceptibilidad a padecer eventos trombóticos es uno de los mayores retos de la biomedicina en la actualidad. Entre ellos, los niveles de fibrinógeno son un factor de riesgo cardiovascular ampliamente aceptado. Estos niveles están determinados por factores genéticos y ambientales, aunque la mayoría de estos factores genéticos son desconocidos. Sin embargo, se ha reportado ampliamente que los niveles de fibrinógeno varían según el sexo. De hecho, muchos rasgos cuantitativos implicados en la susceptibilidad a padecer enfermedades complejas, con un importante impacto a nivel poblacional, presentan variabilidad en ambos sexos.

**Material y métodos:** Con el objetivo de identificar los factores genéticos que determinen la variabilidad de fibrinógeno según el sexo, hemos realizado un análisis de ligamiento genético de los niveles de fibrinógeno en las 21 familias del proyecto GAIT (Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia) a partir de 500 marcadores genéticos distribuidos por todo el genoma (whole genome-scan). El análisis de ligamiento genético se realizó con un modelo de componentes de la varianza usando la implementación del software SOLAR.

**Resultados:** La heredabilidad de los niveles de fibrinógeno no varía significativamente entre hombres (38%) y mujeres (41%), y en ambos casos indica la fuerte componente genética de la variación de los niveles de fibrinógeno. Los resultados del análisis de ligamiento genético específico de sexo mostraron un LOD score de 3.52 ( $p_{\text{nominal}}=0.00003$ ,  $p_{\text{genome\_wide}}=0.01$ ) en el cromosoma 17, indicativo de la presencia de un gen (QTL:) que influye en los niveles de fibrinógeno en esta región del genoma. Este QTL sólo se detecta al analizar las mujeres de la muestra GAIT. La exploración bioinformática de esta zona muestra la presencia de varios genes que codifican para receptores específicos de hormonas esteroideas que se unen al promotor de los genes del fibrinógeno modificando su expresión. Es sabido que los niveles hormonales varían ampliamente entre sexos por lo que podrían ser genes candidatos para explicar la variabilidad de los niveles de fibrinógeno sólo en mujeres.

**Discusión:** Nos gustaría destacar que este estudio supone la identificación del primer QTL específico de sexo relacionado con la enfermedad trombótica, demostrando que este enfoque (análisis de ligamiento específico del sexo) incrementa nuestra potencia para detectar genes implicados en la susceptibilidad a enfermedades complejas como la trombosis. Sin duda alguna la identificación de estos factores genéticos mejorará el conocimiento fisiopatológico de estas patologías con una mejora en el diagnóstico y prevención de estas enfermedades en ambos sexos. Por otro lado, estos modelos podrían aplicarse al análisis genético de otras enfermedades complejas que también presentan diferencias entre ambos sexos.