

Comunicado de prensa

El Hospital del Mar y Vall d'Hebron participan en el mayor estudio genómico internacional sobre el ictus

- Investigadores del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) y la Fundació Docència e Investigación MútuaTerrassa (FMT) han participado en las dos fases del estudio que ha permitido descubrir un nuevo gen asociado a un subtipo de ictus isquémico.

Barcelona, x de marzo de 2016. El Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas y el Vall d'Hebron Institut de Recerca, con la colaboración de la Fundació MútuaTerrassa, han sido los únicos centros de investigación españoles participantes en el mayor estudio de asociación genómica sobre el ictus isquémico hecho hasta ahora, con cerca de 38.000 pacientes y 400.000 controles. El estudio, publicado recientemente en *Lancet Neurology* por dos consorcios internacionales, ha permitido identificar un gen implicado en el ictus isquémico aterotrombótico.

El equipo del Dr. Jordi Jiménez-Conde, responsable del Área de Genética del Grupo de Investigación Neurovascular del IMIM y neurólogo del Hospital del Mar, participó en la fase de descubrimiento del estudio. En esta primera parte analizaron cerca de 900 muestras de pacientes con ictus y 1.200 controles del Hospital del Mar, siendo el segundo centro con mayor contribución de casos a nivel mundial. En concreto, el Dr. Jiménez-Conde explica que **"por cada paciente analizamos más de 5 millones de variantes genéticas con el objetivo de poder determinar, utilizando una nueva clasificación clínica del ictus, qué genes estaban asociados a cada subtipo de ictus isquémico"**.

El ictus isquémico representa el 85% de todos los ictus y sucede cuando se interrumpe la corriente sanguínea del cerebro debido a una obstrucción en una arteria o vaso sanguíneo. Según el mecanismo que produce la obstrucción, se han establecido 5 subtipos de ictus isquémico: los aterotrombóticos, que son los que afectan a las arterias principales; los lacunares, que tienen lugar en las arterias más pequeñas; los cardioembólicos, que se ocasionan por la obstrucción de un vaso por parte de un coágulo proveniente del corazón; los indeterminados, que pueden estar causados por más de un motivo o se desconoce su origen; y los clasificados como "otros", que incluyen causas muy poco frecuentes de ictus.

En este caso, los investigadores pudieron detectar variantes genéticas del nuevo gen descubierto, llamado TSPAN2, asociadas al riesgo de sufrir un ictus aterotrombótico. Este gen se expresa en los vasos sanguíneos y la sangre, y hasta ahora sólo se había visto que tenía alguna asociación genética con la migraña.

Para descubrirlo, los investigadores de dos consorcios llevaron a cabo un estudio de asociación genómica de genoma completo (GWAS, en inglés) en la primera fase de

investigación, con muestras de cerca de 17.000 pacientes de ictus y 32.000 individuos sanos. Una vez detectada la asociación con este gen y confirmada con otros que ya se habían descrito en anteriores estudios, los investigadores validaron los resultados en una segunda fase con 21.000 pacientes más, y cerca de 370.000 casos control.

En esta segunda fase intervino el Dr. Israel Fernández-Cadenas, responsable del área genética del grupo de Enfermedades Neurovasculares del VHIR e investigador principal del laboratorio de Farmacogenómica y Genética Neurovascular de la Fundación Mutua de Terrassa, junto con otros miembros del VHIR como Joan Montaner y Caty Carrera. Los investigadores replicaron los resultados sobre una muestra de 500 pacientes de ictus del Hospital Universitario Vall d'Hebron y 300 individuos sanos.

"Nuestro objetivo era comprobar si los genes descubiertos en la primera fase utilizando la nueva clasificación del ictus, también estaban presentes en los subtipos de ictus de nuestras muestras de pacientes" explica el Dr. Fernández-Cadenas. Por ello, tuvieron que analizar en sus series de pacientes más de mil polimorfismos asociados con alguno de los subtipos de ictus isquémico.

Ahora el siguiente paso de los investigadores del consorcio SiGN y del International Stroke Genetics Consortium no será centrarse en este gen, sino repetir el estudio sobre una muestra mayor. El Dr. Fernández Cadenas asegura que **"en otras enfermedades complejas como la diabetes o el infarto de miocardio, la gran muestra de pacientes que hemos utilizado en este estudio ya sirve para encontrar un mayor número de genes asociados a la enfermedad; en cambio, en el caso del ictus, hemos visto que el estudio todavía tiene un poder estadístico bajo"**.

El próximo estudio ya está a punto de comenzar y se prevé que se hará sobre una cohorte que podría superar el medio millón de individuos a los que se les analizarán unos 9 millones de variantes genéticas. Unas cifras que el Dr. Jiménez-Conde califica de impensables hace pocos años: **"con el desarrollo tecnológico y de herramientas estadísticas para el manejo de Big Data podemos gestionar bases de datos que antes no podíamos asumir, y que nos servirán para encontrar nuevos genes implicados en los mecanismos que conducen a los diferentes tipos de ictus"**, comenta.

El ictus es la segunda causa de muerte en los países desarrollados y uno de los principales motivos de discapacidad en la edad adulta. De entre los factores de riesgo conocidos de la enfermedad figuran la hipertensión, la fibrilación auricular o la diabetes mellitus. Sin embargo, los estudios recientes apuntan a que una buena parte del riesgo se podría atribuir a variaciones genéticas heredadas. Por este motivo, estudios como



Institut Hospital del Mar
d'Investigacions Mèdiques



este son un paso más en la búsqueda de posibles biomarcadores para predecir el riesgo de padecer la enfermedad y encontrar dianas terapéuticas para evitar el fatal desenlace.

EI IMIM

El Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) de Barcelona es un centro de investigación científica en el campo de la biomedicina y las ciencias de la salud, organizado en cinco grandes programas de investigación: Cáncer, Epidemiología y Salud Pública, informática Biomédica, Neurociencias y Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares. Formado por unos 700 profesionales, está entre las diez instituciones españolas con mayor impacto científico en el área de salud.

Es un centro CERCA de la Generalidad de Cataluña y está acreditado como Instituto de Investigación Sanitaria por el Instituto de Salud Carlos III.

EI VHIR

El VHIR fue fundado en 1994, forma parte del Hospital Universitario Vall d'Hebron, del Instituto Catalán de la Salud, es un centro CERCA del Departamento de Economía y Conocimiento de la Generalitat, y un instituto de investigación adscrito a la Universidad Autónoma de Barcelona.

FMT-HUMT

La Fundación Docencia e Investigación MútuaTerrassa (FMT) fue fundada en 2000, y forma parte del Hospital Universitario MútuaTerrassa, que recibe el apoyo de la FMT en aspectos de investigación, docencia e innovación biomédica y en la formación científica y médica los profesionales y médicos en formación (MIR). El HUMT es Unidad docente de la UB.