

## Risco Genético em Doença Arterial Coronariana

### Genetic Risk in Coronary Artery Disease

Paula F. Martinez<sup>1</sup> e Marina P. Okoshi<sup>2</sup>

Faculdade de Fisioterapia da Universidade de Mato Grosso do Sul,<sup>1</sup> Campo Grande, MS - Brasil

Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP),<sup>2</sup> Botucatu, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Análise de Risco Genético da Doença Arterial Coronariana em um Estudo Populacional em Portugal, Usando um Score de Risco Genético com 31 Variantes

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de morte no mundo, sendo mais comumente causada por aterosclerose nas artérias coronárias. A DAC tem etiologia complexa, devendo-se principalmente a uma combinação de fatores de risco tradicionais e predisposição genética. Os fatores de risco tradicionais incluem diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial e tabagismo.<sup>1</sup> Entretanto, esses fatores não são suficientes para identificar indivíduos assintomáticos com alto risco e não explicam todos os casos de DAC. A influência da hereditariedade na suscetibilidade à DAC é responsável por 40% a 50% dos casos.<sup>2</sup>

Polimorfismos são variações genéticas comuns, presentes em mais de 1% da população.<sup>3</sup> O polimorfismo é uma substituição de nucleotídeo que não altera a estrutura primária do aminoácido da proteína resultante.<sup>3</sup> O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP, sigla em inglês) é uma variação no DNA em um único nucleotídeo que ocorre em posição específica do genoma. O SNP pode ser um marcador de suscetibilidade a doença.<sup>3</sup> Populações de indivíduos saudáveis e afetados podem ser avaliadas por genotipagem de SNP em um gene e suas sequências reguladoras.<sup>4</sup> Estudos de associação genômica ampla (GWAS, sigla em inglês) foram usados para criar escores de risco genético para melhorar a predição de risco de DAC.<sup>4-6</sup> Entretanto, seu valor como preditor independente de risco para DAC não é claro.

Nesta edição dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Pereira et al.,<sup>7</sup> apresentam interessante estudo sobre a geração de um escore de risco genético multilocus baseado em variantes comuns já associadas com DAC. Os autores avaliaram se o escore de risco genético era independente dos fatores de risco tradicionais

e se aprimorava a predição de risco de DAC em comparação ao modelo usando apenas o modelo com fatores de risco tradicionais.

Após avaliar dados do Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano, os autores analisaram 33 variantes genéticas previamente associadas com DAC. A população estudada foi selecionada do GENEMACOR (*GENEs in a population from the Portuguese island of MAdeira with CORonary artery disease*), um estudo populacional caso-controle com 1.566 casos e 1.322 controles. O risco coronariano foi determinado por análise de regressão logística. Duas curvas ROC foram construídas, uma com e outra sem o escore de risco genético, sendo o teste de DeLong usado para compará-las. A área sob a curva ROC do fator de risco tradicional foi estimada em 0,72, que estatisticamente aumentou para 0,74 quando o escore de risco genético foi adicionado, revelando melhor adequação do modelo. A força do estudo está na avaliação de amostra grande e homogênea, pois apenas residentes permanentes da Ilha da Madeira foram incluídos.

Os escores de risco genético têm sido muito estudados, resultando em grande progresso para a melhor compreensão do papel da influência genética na DAC e da função de cada novo *locus*.<sup>4,8-13</sup> Entretanto, o papel da maioria das variantes genéticas no desenvolvimento da doença permanece desconhecido.<sup>10</sup> Além disso, a presença ou ausência de um fator de risco tradicional pode determinar se um fator genético vai contribuir ou não para a doença.<sup>5</sup>

Embora no estudo de Pereira et al.,<sup>7</sup> a adição do escore de risco genético tenha resultado em um escore estatisticamente superior para a identificação de pacientes de alto risco, a diferença entre as duas curvas de fator de risco foi pequena. Portanto, considerando o baixo controle dos fatores de risco tradicionais na população geral e o alto custo financeiro envolvido na determinação de escores de risco genético, é importante manter o foco na prevenção e no controle dos fatores de risco tradicionais até que o papel dos escores de risco genético seja melhor esclarecido.

### Palavras-chave

Doença da Artéria Coronária/genética; Polimorfismo Genético; Estudo de Associação Genômica Ampla.

Correspondência: Marina P. Okoshi •

Departamento de Clínica Médica. Rubião Júnior, S/N. CEP 18618-000,

Rubião Júnior, Botucatu, SP – Brasil

E-mail: mpoliti@fmb.unesp.br

DOI: 10.5935/abc.20180130

### Agradecimento

Agradecemos a Colin Edward Knaggs pela editoração em inglês. Financiamento por Fundect/MS (Proc. n. 23/200.495/2014) e CNPq (Proc. n. 308674/2015-4).

### Referências

1. Erdmann J, Kessler T, Munoz Venegas L, Schunkert H. A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease: The challenges ahead. *Cardiovasc Res*. Mar 30. [Epub ahead of print].
2. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the framingham study. *Am Heart J*. 1990;120(4):963-9.
3. Nabel EG. Principles of cardiovascular molecular biology and genetics. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. (editors). *Braunwald's heart disease. a textbook of cardiovascular disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 57-69.
4. McPherson R, Tybjaerg-Hansen A. Genetics of coronary artery disease. *Circ Res*. 2016;118(4):564-78.
5. Björkegren JLM, Kovacic JC, Dudley JT, Schadt EE. Genome-wide significant loci: How important are they? Systems genetics to understand heritability of coronary artery disease and other common complex disorders. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(8):830-45.
6. Borghini A, Andreassi MG. Genetic polymorphisms offer insight into the causal role of microRNA in coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2018 Feb;269:63-70.
7. Pereira A, Mendonca MI, Borges S, Freitas S, Henriques E, Rodrigues M, et al. Genetic risk analysis of coronary artery disease in a population-based study in Portugal, using a genetic risk score of 31 variants. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(1):50-61.
8. Zhao C, Zhu P, Shen Q, Jin L. Prospective association of a genetic risk score with major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9473.
9. Guo Y, Wang F, Li L, Gao H, Arckacki S, Wang LZ, et al. Genome-wide linkage analysis of large multiple multigenerational families identifies novel genetic loci for coronary artery disease. *Sci Rep*. 2017;7(1):5472.
10. Yao C, Chen BH, Joehanes R, Otlu B, Zhang X, Liu C, et al. Integromic analysis of genetic variation and gene expression identifies networks for cardiovascular disease phenotypes. *Circulation*. 2015;131(6):536-49.
11. Howson JM, Zhao W, Barnes DR, Ho WK, Young R, Paul DS, et al. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms. *Nat Genet*. 2017;49(7):1113-9.
12. LeBlanc M, Zuber V, Andreassen BK, Witoelar A, Zeng L, Bettella F, et al. Identifying novel gene variants in coronary artery disease and shared genes with several cardiovascular risk factors. *Circ Res*. 2016;118(1):83-94.
13. Fairwozy RH, White J, Palmen J, Kalea AZ, Humphries SE. Identification of the functional variant(s) that explain the low-density lipoprotein receptor (LDLR) GWAS SNP rs6511720 association with lower LDL-C and risk of CHD. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167676.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons