

Crítica de libros

Post-Genomic Cardiology. Second Edition

Editado por José Marín-García. Academic Press; 2014: 924 páginas, 84 tablas y 194 figuras. ISBN: 978-0-12-404599-6

Hace siete años tuve la oportunidad de revisar la primera edición de este libro, que se publicó en el año 2007. El Dr. José Marín-García ha actualizado y trabajado una nueva edición de este libro. En estos siete años hemos podido presenciar una gran eclosión en la investigación de las bases genéticas y moleculares de las enfermedades cardiovasculares. La utilización de las «ómicas» ha contribuido enormemente a este avance en el conocimiento. El estudio de las bases genéticas de las enfermedades, basadas en los estudios de ligamiento, de genotipación masiva y la secuenciación del genoma (genómica), junto con los nuevos métodos de estudio de la expresión génica (transcriptómica) y su regulación (epigenómica), los avances en la cuantificación de proteínas (proteómica) y sus metabolitos (metabolómica), el estudio de los mecanismos moleculares que intervienen en la célula, como las vías y las cascadas de señalización, la reprogramación celular, y la integración de toda esta información mediante la biología de sistemas y la bioinformática, han contribuido a estos avances. En este libro, el autor presenta una ambiciosa revisión de todos estos aspectos, no solo centrada en aspectos genómicos sino también en aspectos posgenómicos y su contribución al conocimiento de las bases moleculares de las enfermedades del corazón.

Como ya comenté anteriormente, el hecho de que el libro esté escrito por un único autor, con la participación de tres estrechos colaboradores, da homogeneidad y uniformidad a los diferentes capítulos y facilita su lectura. Cada capítulo finaliza con un resumen muy útil, en el que se presentan las principales conclusiones y los mensajes más importantes. La mayoría de los capítulos cuenta con una bibliografía muy extensa (actualizada hasta 2012), lo que facilita la consulta de las fuentes de información originales. Hay muchas tablas que resumen la información, y en esta nueva edición ha mejorado de forma muy notable la calidad de las figuras y de los gráficos.

La edición actual tiene once secciones bien diferenciadas, y dentro de cada una hay varios capítulos (entre uno y cinco) que tratan distintos aspectos relacionados con la genómica de las cardiopatías. Respecto a la edición anterior, se han actualizado los contenidos y se han incluido nuevas secciones o capítulos, fundamentalmente relacionados con la relevancia de la epigenética y de la mitocondria en las enfermedades del corazón.

En la sección I se realiza una introducción general sobre el funcionamiento bioquímico, celular y molecular del corazón en condiciones normales. En esta sección se incluyen tres capítulos, los dos primeros muy renovados, en los que se introducen y revisan conceptos básicos relacionados con la estructura de los genes, los procesos de transcripción y síntesis de proteínas, y el ciclo celular. El segundo capítulo presenta los métodos para el estudio molecular de la funcionalidad cardiaca centrada en las diferentes «ómicas». En el último capítulo de la sección se ofrece una revisión de las vías de señalización celular que regulan el crecimiento, la proliferación y la funcionalidad de diferentes líneas celulares cardiacas. El autor ha actualizado la revisión de los receptores celulares y la señalización mitocondrial, pero la revisión sobre las vías intracelulares (adenil-ciclasa, fosfolipasa, MAP-cinasa, proteína-cinasa...), la

señalización por calcio y las señales de regulación del ciclo celular, proliferación y apoptosis no se ha actualizado mucho en esta segunda edición.

En la sección II, totalmente nueva, el autor presenta en dos capítulos una excelente revisión centrada en los mecanismos moleculares del desarrollo embrionario del corazón. En el primero se revisan las diferentes vías de señalización y algunos factores epigenéticos que influyen y regulan la reprogramación celular en el desarrollo normal del corazón; en el segundo se describen las alteraciones moleculares conocidas que explican diferentes cardiopatías congénitas.

La sección III es la más extensa, con cinco capítulos dedicados al análisis de la arteriosclerosis, la cardiopatía isquémica, la angiogénesis y la hipertensión. En el primer capítulo se describen los mecanismos moleculares de la arteriosclerosis, y en el segundo, las bases genéticas de la cardiopatía isquémica. En este segundo capítulo se continúa dando mucha relevancia a las evidencias (en muchas ocasiones discutibles) que provienen de estudios de ligamiento en grupos familiares y de estudios basados en genes candidatos. El autor menciona los estudios de genotipado masivo (*genome-wide association studies*), pero únicamente presenta y discute los resultados del *locus* más importante localizado en el cromosoma 9 (9p21), y no los resultados de otros *loci*. En otro capítulo se revisan los conocimientos actuales sobre hipertensión arterial y pulmonar, que tampoco incluyen las aportaciones de los estudios de genotipado masivo, y echo en falta el conocimiento sobre las bases genéticas de las concentraciones de lípidos, en el cual se ha avanzado de manera muy notable en estos últimos años. Un ejemplo de la contribución del conocimiento genético de la hipercolesterolemia en la prevención cardiovascular, y su traslación a la clínica, es el descubrimiento del gen *PCSK9* como causante de algunas formas de hipercolesterolemia familiar, la relación de variantes genéticas en este gen con el riesgo de presentar un infarto de miocardio, y el desarrollo de una nueva familia de fármacos, los anticuerpos anti-*PCSK9*, que han demostrado ser eficaces en el control de la concentración de colesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar, y también en la reducción del riesgo de presentar acontecimientos isquémicos coronarios (aunque los resultados son preliminares). En esta tercera sección también se presentan, en sendos capítulos, aspectos relacionados con la cardioprotección y la angiogénesis.

Las secciones IV y V también están bastante actualizadas y remodeladas, y se centran en el estudio de la miocarditis, las miocardiopatías y la insuficiencia cardiaca. Se describen los genes y las vías de señalización involucradas en las miocardiopatías (hipertrófica, dilatada idiopática, restrictiva, displasia arritmogénica de ventrículo derecho), en la respuesta cardiaca a la inflamación y la infección, y en la aparición de insuficiencia cardiaca en pacientes con cardiopatía isquémica o hipertensión. En este sentido, el autor ha actualizado el contenido sobre el remodelado ventricular, la apoptosis y el estrés oxidativo, y la funcionalidad mitocondrial en la insuficiencia cardiaca.

En el libro también se revisan las bases moleculares de las arritmias, describiendo los genes involucrados en diferentes canalopatías y la fibrilación auricular. El autor presenta y describe algunas mutaciones que pueden asociarse con un peor pronóstico en diversas cardiopatías, aunque reconoce que existen todavía muchas lagunas en el conocimiento como para apoyar su

utilización sistemática, por lo que hay que continuar investigando en los mecanismos moleculares que regulan las diferentes formas de presentación clínica de una misma mutación genética.

La sección VIII tiene un único capítulo, en el que se analizan aspectos relacionados con diferencias entre sexos en relación con las enfermedades cardiovasculares.

Las últimas tres secciones son muy nuevas y en ellas se presentan de manera exhaustiva aspectos relacionados con el envejecimiento del corazón y del sistema cardiovascular (tres capítulos), los mecanismos epigenéticos relacionados con las enfermedades cardiovasculares, y posibles nuevos horizontes terapéuticos que se abren con todo este conocimiento en el camino hacia la medicina cardiovascular personalizada.

En conclusión, como ya comenté sobre la edición anterior, se trata de un libro muy interesante centrado en mecanismos moleculares relacionados con diferentes cardiopatías, que sin duda puede ser de gran utilidad para cardiólogos e investigadores de distintas áreas (farmacología, investigación básica, clínica, epidemiología) interesados en estos mecanismos.

Roberto Elosua
Epidemiología y Genética Cardiovascular,
Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas,
Barcelona, España

Correo electrónico: relosua@imim.es