

**ANÁLISIS MOLECULAR Y FUNCIONAL DE
UN CASO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL
PULMONAR ASOCIADA AL VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

CASO 15

GUILLERMO POUSADA

ÍNDICE

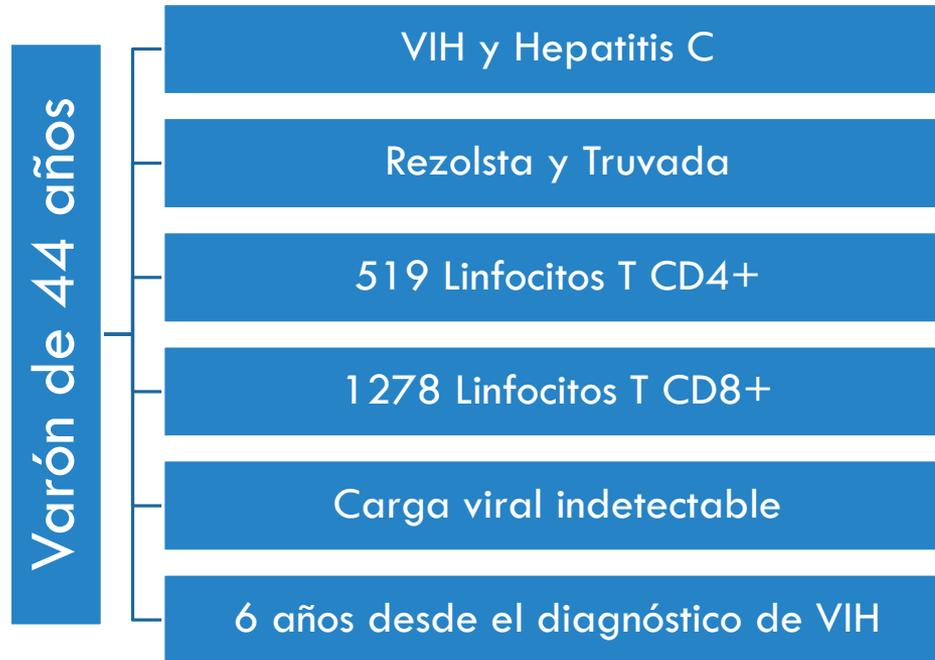
CASO CLÍNICO

ANÁLISIS GENÉTICO

CONCLUSIONES



CASO CLÍNICO



La disnea fue el síntoma fundamental para el diagnóstico de HAP, determinándose clase funcional III. El ecocardiograma mostró dilatación severa de la cavidad derecha con septo desviado hacia la izquierda. La presión arterial pulmonar media medida por cateterismo fue 50 mmHg y el test vasodilatador fue negativo.



CASO CLÍNICO

Se inició tratamiento con sildenafil pero fue preciso retirar, debido a interacciones con Cobicistat, y cambiar por ambrisentan a dosis de 5 mg/d e iloprost nebulizado.

Para evitar más interacciones con Cobicistat se cambió el tratamiento antirretroviral a Triumeq a los 4 años del diagnóstico de HAP y, actualmente, se encuentra con Dovato.

El paciente presenta carga viral indetectable desde el principio y actualmente tiene 1248 linfocitos T CD4+.

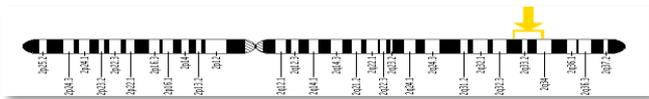
Continúa vivo, en clase funcional II tras 6 años de seguimiento.



ANÁLISIS GENÉTICO

La identificación de los genes responsables de enfermedades supone un paso esencial, no solo para conocer cuáles son los mecanismos fisiopatológicos de dichas enfermedades, sino también para poder realizar una medicina personalizada al paciente y, por ende, tratamientos personalizados.

Se incluyó al paciente en un estudio de cribado genético-funcional para la HAP.



p.C84F

p.R211R

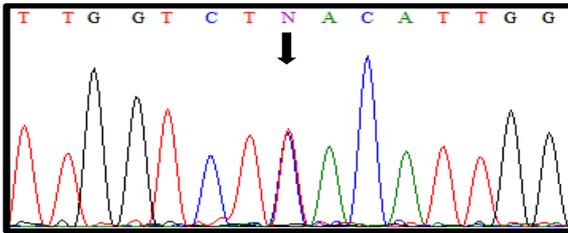
p.V341M

p.H688Q

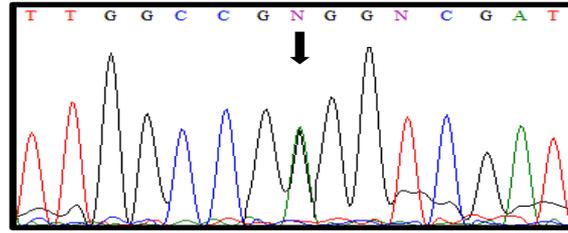


ANÁLISIS GENÉTICO

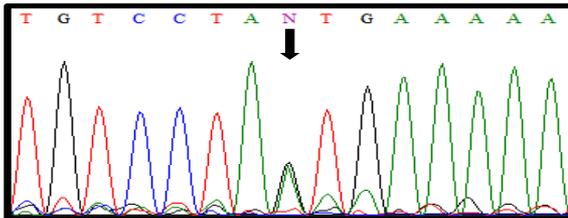
Variaciones muy conservadas a lo largo de la evolución



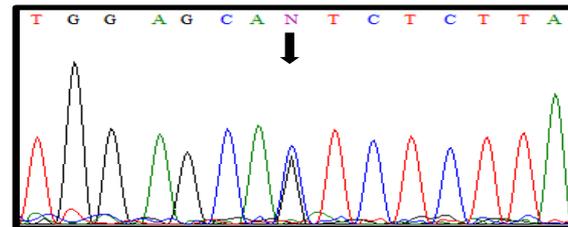
c.251G>T (p.C84F)



c.633A>G (p.R211R)



c.1021G>A (p.V341M)



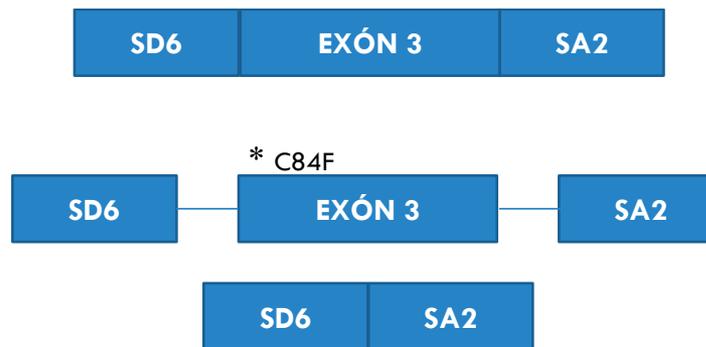
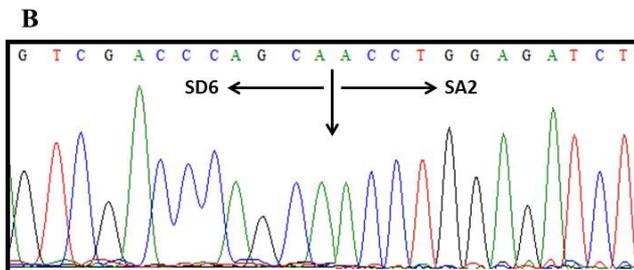
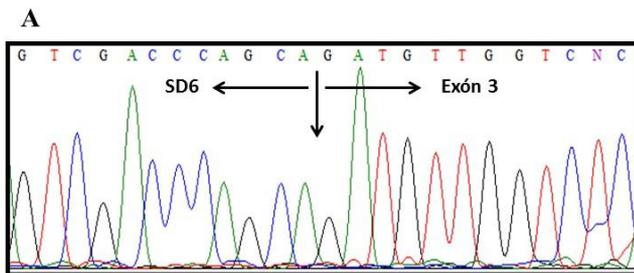
c.2064C>G (p.H688Q)

Se realizó un análisis *In Silico* y se determinó que los cambios p.C84F y p.R211R podrían afectar al mecanismo del *Splicing*

ANÁLISIS GENÉTICO

Tras el estudio de las variaciones, utilizando minigenes híbridos, tan solo hemos encontrado alteraciones en el *splicing* para el mutante p.C84F. Tras la secuenciación del ADNc se observó que esta mutación, localizada en el extremo 5' del exón 3 del gen *BMPR2*, produce un *skipping* del exón 3.

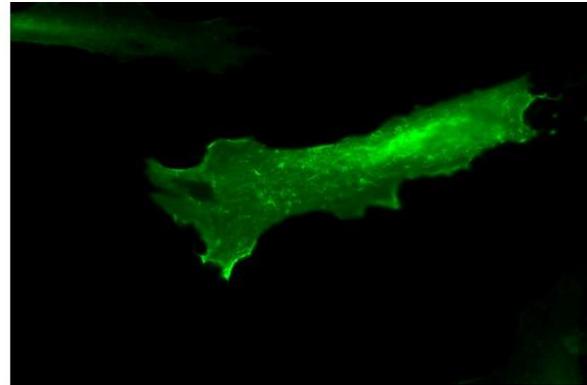
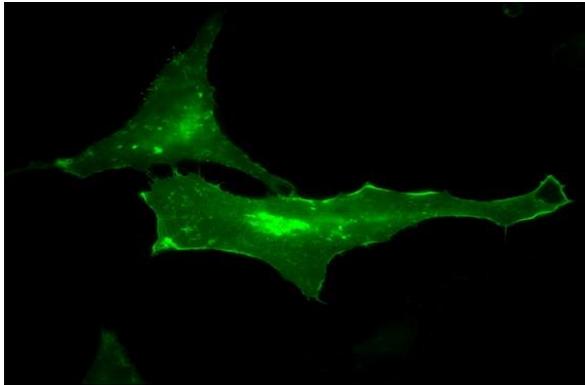
96 aminoácidos



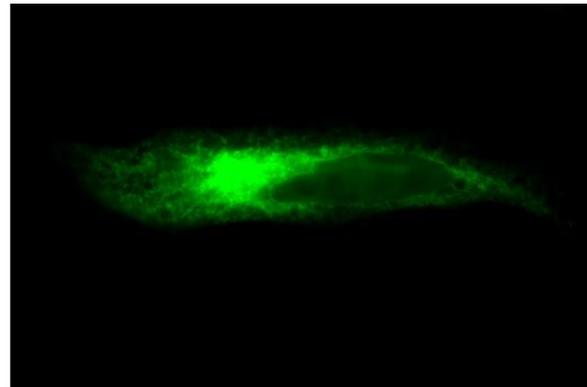
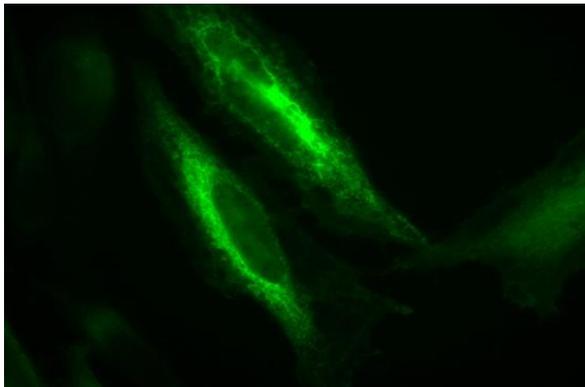
ANÁLISIS GENÉTICO

La mutación p.C84F produce una deslocalización de la proteína mutada y una disminución de la expresión.

Wild-Type



p.C84F



CONCLUSIONES

Nuestros resultados ponen de manifiesto la importancia de la genética en la aparición de HAP-VIH, en asociación con los propios efectos del VIH.

Para conocer la naturaleza patogénica de las variaciones identificadas es necesaria la realización de estudios funcionales, ya que los análisis *in silico* no son 100% fiables.

La mutación p.C84F produce una alteración del *splicing* de la proteína y una deslocalización subcelular de la misma, con graves efectos fisiológicos.

La aparición de la HAP-VIH parece tener un claro inicio genético relacionado con el gen *BMPR2*, principal gen implicado en el desarrollo de la HAP.



GRACIAS

