

Avances en la genética de la hipertensión arterial pulmonar

María Belén Fontecha¹, María del Rosario Anadón¹, Juan Antonio Mazzei², Ariela Freya Fundia³

Resumen

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un trastorno cardiopulmonar grave e incurable que conlleva una importante morbilidad y mortalidad. Se caracteriza por la oclusión y remodelación de las arteriolas pulmonares, insuficiencia respiratoria progresiva, disfunción ventricular derecha, insuficiencia cardíaca y muerte prematura. Puede presentarse en diferentes formas, entre ellas la idiopática (HAPI) en ausencia de una causa conocida y la hereditaria (HAPH) en caso de relacionarse con una alteración genética o si hay agregación familiar. Existen además de estas formas, otras causas de HAP asociadas a diversas condiciones médicas (drogas, toxinas, infección por virus de la inmunodeficiencia humana -VIH-, etc.). A pesar de los avances recientes sigue siendo una enfermedad difícil de diagnosticar y tratar. La investigación de las bases genéticas de la HAP ha contribuido significativamente a mejorar la comprensión de esta patología. Las alteraciones genéticas más frecuentes asociadas a la HAP son mutaciones inactivantes del gen que codifica el receptor de la proteína morfogenética ósea tipo 2 (*BMPR2*, *bone morphogenic protein receptor type 2*). Los pacientes con HAP y mutaciones en *BMPR2* se presentan a una edad más temprana con una enfermedad más grave y tienen un mayor riesgo de muerte o trasplante, que aquellos sin mutaciones. Avances recientes han conducido al descubrimiento de nuevos genes relacionados con la HAP, tales como *ACVRL1* (*activin A receptor like type 1*), *ENG* (*endoglin*), *CAVI* (*caveolin-1*), *KCNK3* (*potassium channel subfamily K, member 3*), entre otros. En este artículo de revisión resumimos el conocimiento sobre las variantes genéticas raras y comunes que subyacen al desarrollo y pronóstico de la HAP. Además, esbozamos la importancia de implementar el asesoramiento y el estudio genético en centros especializados. La comprensión de la genética de la HAP proporcionará nueva información sobre los mecanismos subyacentes a la patobiología, potencialmente, útiles para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas en el marco de una medicina personalizada.

Insuf Card 2020;15(1): 10-18

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar - Gen *BMPR2* - Mutaciones - Genética - Genómica

¹Licenciada en Biotecnología. Becaria Doctoral del Laboratorio de Farmacogenómica. Instituto de Medicina Experimental (IMEX) del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires. República Argentina.

²Médico Neumólogo. Doctor en Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Presidente de la Fundación Argentina del Tórax. Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires. República Argentina.

³Doctora en Biología de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Jefa del Laboratorio de Farmacogenómica. Instituto de Medicina Experimental (IMEX) del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires. República Argentina.

Institución: Laboratorio de Farmacogenómica. Instituto de Medicina Experimental (IMEX) del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dra. Ariela F. Fundia, MSc, PhD.

Laboratorio de Farmacogenómica. Instituto de Medicina Experimental (IMEX) del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires. República Argentina.

Pacheco de Melo 3081. CP: 1425. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Tel.: (54-11) 4805 5759 ext. 241. Fax: (54-11) 4803 9475.

E-mail: arielafundia@gmail.com

Recibido: 10/03/2020

Aceptado: 24/03/2020

Summary Advances in the genetics of pulmonary arterial hypertension

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a serious and incurable cardiopulmonary disorder with significant morbidity and mortality. It is characterized by the occlusion and remodeling of the pulmonary arterioles, progressive respiratory failure, right ventricular dysfunction, heart failure and premature death. PAH can occur in different forms, including idiopathic (IPAH) in absence of a known cause and hereditary (HPAH) if related to a genetic alteration or if there is familial aggregation. Besides these forms, there are other causes of PAH associated with various medical conditions (drugs, toxins, HIV infection, etc.). Despite recent advances in PAH, it remains a challenging disease to both diagnosis and management. Research about the genetic basis of PAH has contributed significantly to improve the understanding of this condition. The most common genetic alterations associated with PAH are inactivating mutations in the gene encoding a bone morphogenetic protein receptor type 2 (BMPR2). Patients with BMPR2 mutations present PAH at a younger age with more severe disease, and have an increased risk of death or transplantation, than those without mutations. Recent advances have led to the discovery of new genes related to PAH, such as ACVRL1 (activin A receptor like type 1), ENG (endoglin), CAV1 (caveolin-1), KCNK3 (potassium channel subfamily K, member 3), among others. In this review, we summarize the knowledge about rare and common genetic variants that underlie PAH development and prognosis. Additionally, we outline the importance of implementing genetic counseling and testing in specialized pulmonary hypertension centers. Understanding the genetics of PAH will provide new insights into the mechanisms underlying its pathobiology potentially useful for developing new therapeutic strategies within the scope of a personalized medicine.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension - BMPR2 gene - Mutations - Genetics - Genomics

Resumo Avanços na genética da hipertensão arterial pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é um distúrbio cardiopulmonar grave e incurável, com morbidade e mortalidade significativas. É caracterizada pela oclusão e remodelação das arteríolas pulmonares, insuficiência respiratória progressiva, disfunção ventricular direita, insuficiência cardíaca e morte prematura. Pode acontecer em diferentes formas, incluindo a idiopática (HAPI) na ausência de uma causa conhecida e a hereditária (HAPH) no caso de estar associada a uma anomalia genética ou quando há agregação familiar. Adicionalmente a estas formas, existem outras causas de HAP associadas a várias condições médicas (toxinas, drogas, infecção por HIV, etc.). Apesar dos avanços recentes, continua a ser uma doença difícil de diagnosticar e tratar. A pesquisa sobre a base genética da HAP contribuiu significativamente para melhorar a compreensão desta doença. As alterações genéticas mais comuns associadas à HAP são as mutações no gene que codifica o receptor da proteína morfogenética óssea tipo 2 (BMPR2, bone morphogenic protein receptor type 2). Pacientes com HAP e mutações BMPR2 se apresentam em idade mais jovem com doença mais grave e têm maior risco de morte ou transplante do que aqueles sem mutações. Avanços recentes levaram à descoberta de novos genes relacionados à HAP, tais como ACVRL1 (activin A receptor like type 1), ENG (endoglin), CAV1 (caveolin-1), KCNK3 (potassium channel subfamily K, member 3), entre outros. Neste artigo de revisão resumimos o conhecimento sobre as variantes genéticas raras e comuns associadas à etiologia e prognóstico da HAP. Ademais, destacamos a importância de implementar o aconselhamento genético e o estudo genético em centros especializados. A compreensão da genética da HAP vai proporcionar nova informação sobre os mecanismos subjacentes à patobiologia potencialmente úteis para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas no âmbito da medicina personalizada.

Palavras-chave: Hipertensão arterial pulmonar - Gene BMPR2 - Mutações - Genética - Genômica

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad cardiopulmonar poco frecuente, progresiva con un pronóstico grave y de evolución mortal que incluye diferentes formas que comparten un cuadro clínico similar y cambios patológicos de la microcirculación pulmonar prácticamente idénticos¹. Se caracteriza por el estrechamiento de las arterias pulmonares peque-

ñas a través de la vasoconstricción, la trombosis y la proliferación y remodelación de la pared del vaso². Como consecuencia, se produce el aumento sostenido de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) que conduce a la hipertrofia e insuficiencia ventricular derecha y en última instancia a la muerte^{3,4}. La consiguiente morbilidad y mortalidad de esta enfermedad es el resultado de la falla del ventrículo derecho para compensar el aumento en la presión arterial pulmo-

nar⁵. Desde el punto de vista hemodinámico, la HAP presenta hipertensión pulmonar precapilar, definida por una presión de enclavamiento pulmonar ≤ 15 mm Hg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) > 3 Unidades Wood (UW), en ausencia de otras causas de hipertensión precapilar como la causada por enfermedades pulmonares, tromboembolismo crónico u otras enfermedades raras⁶. La etiología de la HAP aún no se conoce con exactitud, aunque se han estudiado diversos mecanismos genéticos y alteraciones en diferentes vías de señalización. La evidencia actual señala que es una enfermedad compleja mediada por la interacción entre factores genéticos, el estado epigenético y eventos perjudiciales⁷. Por esta razón, se debe considerar que la interacción entre múltiples factores subyace al inicio y la progresión de la enfermedad.

Clasificación y epidemiología

Según los criterios de clasificación actuales, la HAP puede ser idiopática (HAPI), que corresponde a la enfermedad esporádica, sin antecedentes familiares o factor desencadenante conocido; hereditaria (HAPH) en caso de relacionarse con una alteración genética o si hay agregación familiar; inducida por drogas o toxinas (HAPD), o asociada a otras condiciones tales como enfermedad del tejido conectivo, cardiopatía congénita, hipertensión portal, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o esquistosomiasis¹⁶. Alrededor de la mitad de los pacientes con HAP padecen HAPI, HAPH o HAPD; en tanto las causas asociadas más frecuentes son las enfermedades del tejido conectivo, en particular la esclerosis sistémica⁸. La forma hereditaria representa aproximadamente un 4-6% de los casos con HAP; pero, se estima que esta prevalencia puede estar subestimada y podría ser más elevada⁸⁻¹⁰.

La obtención de datos epidemiológicos fidedignos se basa en la información obtenida a partir de numerosos registros de HAP establecidos a nivel local, regional, nacional e internacional. A nivel internacional, los datos epidemiológicos reportan una prevalencia de 5 a 25 casos/millón de habitantes y una incidencia de 1 a 2,4 casos/año/millón de habitantes⁸⁻¹⁰. Los casos con HAPI o HAPH representan 0,9-2,2/millón/año¹¹. Desde el descubrimiento de la enfermedad, se ha observado una mayor predisposición a desarrollar HAP en el sexo femenino. Las mujeres se ven afectadas dos veces más frecuentemente que los hombres, aunque la predominancia femenina es variable ya que no se observa en los pacientes de más edad¹ o en la infancia¹⁰. Por ello, el sexo femenino suele considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de la HAP¹²; pero, paradójicamente, el sexo masculino se asocia de forma independiente con una peor supervivencia¹³. La edad promedio de presentación es entre los 50 y 65 años, pero puede presentarse en cualquier edad y el inicio en la infancia no es excepcional¹. Las tasas de supervivencia a 5 y 7 años

de los pacientes con HAP idiopática/heredable, desde el momento del diagnóstico por cateterismo cardíaco derecho, son del 57% y 49%, respectivamente, a pesar de los avances en el tratamiento médico disponibles en la actualidad¹⁴.

Respecto de los datos epidemiológicos de la Argentina, cabe mencionar que se han realizado diferentes estudios con relevancia regional¹⁵. El estudio más reciente incluyó la población total del país en el período 2000-2009. Se demostró que la tasa anual de mortalidad por HAPI estaba entre 1,39 y 2,39 muertes/1.000.000 habitantes (promedio 76 muertes/año), observándose predominio del sexo femenino (1,76 a 3,16/1.000.000) en comparación con el masculino (0,9 a 2,11/1.000.000). La mortalidad más elevada entre los pacientes con HAPI se registró en el grupo de mayores de 70 años¹⁶.

Tratamiento

El abordaje terapéutico de la HAP es complejo y ha cambiado considerablemente gracias a la descripción de la arquitectura genética que ha permitido abordar más directamente la remodelación estructural de la vasculatura pulmonar¹⁷. La mayoría de los pacientes con HAP requieren una farmacoterapia específica basada en la estratificación del riesgo con un enfoque multiparamétrico^{18,19}. Éste permite definir un estado de riesgo bajo, intermedio o alto, según la mortalidad esperada a un año. El algoritmo de tratamiento actual proporciona la estrategia inicial más apropiada, incluida la monoterapia o la terapia de combinación doble o triple¹⁸. Las terapias aprobadas actualmente se dirigen a tres vías de señalización principales responsables del control del tono vasomotor pulmonar y la proliferación de células vasculares: prostaciclina, endotelina-1 (ET-1) y vías de óxido nítrico^{13,17}. Las cinco clases de medicamentos aprobados incluyen antagonistas del receptor de la endotelina-1 (AREs), inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPDE-5), estimuladores de la guanilato ciclasa soluble, análogos de la prostaciclina y el agonista del receptor IP de prostaciclina.

La disponibilidad de múltiples clases de agentes ha permitido el uso temprano y agresivo de la terapia combinada en el momento del diagnóstico, lo cual hoy en día se considera estándar para el manejo de la HAP¹³. A pesar de los avances alcanzados, las tasas de mortalidad siguen siendo altas, alrededor del 65% con supervivencia a los 5 años¹⁷. El éxito del tratamiento depende de una presunción clínica y un diagnóstico temprano, estratificación adecuada en función de las causas y las enfermedades vasculares involucradas, la respuesta al tratamiento y el grado de severidad, la selección de las diferentes alternativas terapéuticas y su indicación oportuna⁵. La evaluación de los riesgos y la intensificación del tratamiento es un componente importante para el tratamiento de los pacientes¹⁹.

Gen *BMPR2*

A nivel genético, la HAPI y HAPH son enfermedades heterogéneas cuya patogénesis se ha asociado a varios mecanismos biológicos y a una gama de mutaciones en diversos genes. El potencial rol de la genética en el desarrollo de la patología se propuso en 1954 cuando se describieron casos familiares con HAP²⁰. Antes de la existencia de las herramientas genéticas modernas, mediante el estudio de los árboles genealógicos de familias afectadas, se determinó que la HAPH es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta²¹. En el año 2000, a partir de estudios de ligamiento genético de familias se identificaron mutaciones heterocigóticas de línea germinal en el gen *BMPR2* (*bone morphogenic protein receptor type 2*) que codifica el receptor de la proteína morfogenética ósea tipo 2, miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β , *transforming Growth Factor*- β)^{22,23}. Al mismo tiempo, se reportó la identificación de mutaciones en el gen *BMPR2* en pacientes con HAPI²⁴. El gen *BMPR2* está ubicado en el cromosoma 2q33.1-q33.2, abarca aproximadamente 191 kb, consta de 13 exones y codifica un ARNm de 12 kb para 1038 aminoácidos (Figura 1). La proteína BMPR2 tiene diversas funciones durante el desarrollo embrionario, así como también en la proliferación y la diferenciación celular, incluida la vasculogénesis y la osteogénesis, y se expresa en la mayoría de los tejidos, con mayor expresión en el pulmón²⁶. Tiene una importante expresión en la superficie de células del endotelio vascular pulmonar, donde forma un complejo con los receptores de tipo I (ALK1 o ALK2). Este complejo se activa en respuesta a los ligandos BMP (*bone morphogenic protein*) circulantes, que son importantes en la proliferación de las células vasculares^{27,28}. En la actualidad se acepta que alrededor del 70-80% de las familias con HAP y el 25% de los casos aparentemente de HAPI presentan mutaciones en el gen *BMPR2*^{29,30}. Los pacientes con una mutación patogénica se diagnostican a edad más temprana con una enfermedad más severa. Presentan mayor PAPm, RVP, menor

índice cardíaco, demuestran menos vasorreactividad y tienen peor sobrevida³¹. Hasta la fecha se han reportado un total 668 variantes de línea germinal que subyacen a la HAP, con lo cual *BMPR2* se consolida como el principal gen causal para los casos familiares y los pacientes previamente clasificados como HAPI³⁰. Cabe destacar que todos aquellos pacientes con diagnóstico de HAPI con mutaciones en *BMPR2* se deben clasificar como HAPH y sus familiares se deben considerar como posibles portadores asintomáticos de la enfermedad. El tipo de mutaciones observadas en *BMPR2* es realmente heterogéneo. El 25% de las variantes patogénicas identificadas son mutaciones *missense* que resultan en sustituciones de aminoácidos. Además, se calcula que la gran mayoría de las variantes provocarán una proteína trunca debido a mutaciones *nonsense* (27%), mutaciones de desplazamiento del marco de lectura que surgen de inserciones o deleciones de pequeños nucleótidos (23%), reordenamientos de genes (14%) o mutaciones del sitio de *splicing* (10%)³². Por otro lado, también se ha demostrado la presencia de variaciones en el número de copias (CNV, *copy number variants*) del gen *BMPR2* causadas por reordenamientos genómicos, como deleción, duplicación, inversión y translocación^{4,33,34}. Tanto las diferentes mutaciones como las CNV pueden llevar a la pérdida de función o la reducción en la expresión de *BMPR2*, siendo suficiente para desarrollar HAP³⁵. Asimismo, las variantes patogénicas del gen *BMPR2* pueden causar la muerte de algunas células y la proliferación de otras en el interior de las arterias pulmonares pequeñas, siendo estas alteraciones responsables de los cambios histológicos observados en el curso de la enfermedad¹⁵. A su vez, la pérdida de *BMPR2* también favorece la disfunción del endotelio y promueve la transición endotelial a mesenquimatosa³⁶. Los estudios genéticos han confirmado que la herencia de la HAPH es autosómica dominante con penetrancia incompleta (Figura 2). Aproximadamente entre el 10 y el 20% de los portadores de la mutación expresan fenotípicamente la enfermedad¹. Se estima que la penetrancia en portadores masculinos es de alrededor del 14%, mientras que en las mujeres es aproximadamente del 42%³⁷. Por lo

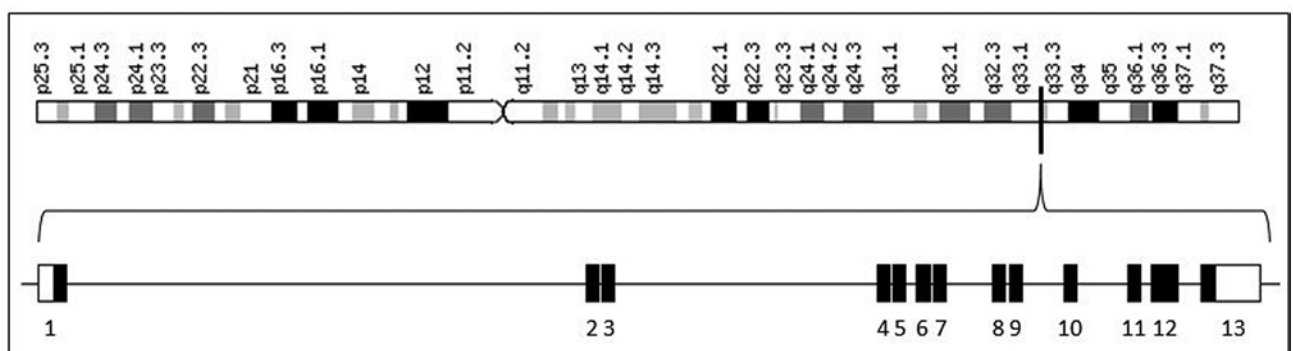


Figura 1. Caracterización del gen *BMPR2*. El panel superior muestra el cromosoma número 2 humano señalando la ubicación del gen *BMPR2*²⁵. El panel inferior ilustra la estructura del gen *BMPR2* mostrando la distribución y el tamaño relativo de los exones (cuadros) y los intrones (línea negra).

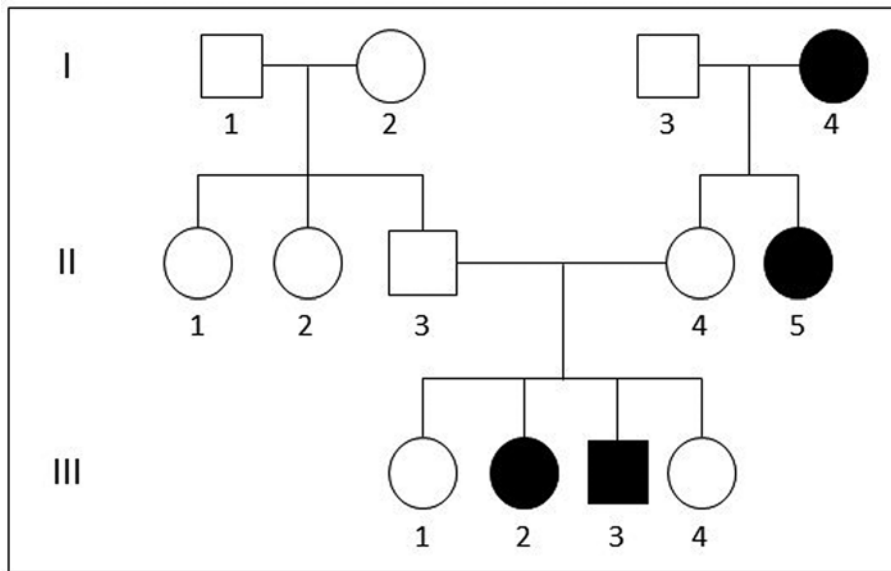


Figura 2. Esquema del árbol genealógico de una familia con HAP hereditaria. Se muestra un ejemplo hipotético del patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta. Los círculos representan a las mujeres y los cuadrados a los varones. Los pacientes con HAP y mutación en *BMPR2* se muestran con círculos y cuadrados negros. La mujer II4 es portadora obligada de la mutación en el gen *BMPR2* dado que tiene 2 hijos con HAP (III2 y III3).

tanto, el sexo femenino es el factor más importante que influye en la penetrancia de las mutaciones en *BMPR2*, posiblemente debido al metabolismo del estrógeno³⁸. Asimismo, se ha observado una reducción de la expresión vascular pulmonar de *BMPR2* en pacientes sin mutaciones en este gen³⁹, sugiriendo que hay otros factores que influyen en la patogénesis de la HAP.

Múltiples genes asociados a HAP

Tras el descubrimiento clave del gen *BMPR2*, se identificaron defectos adicionales de la vía del TGF- β implicados en la patogénesis de la enfermedad³⁰. Se reportaron mutaciones en los genes *ACVRL1* (*activin A receptor like type 1*), también denominado *ALK1*, y el gen *ENG* (*Endoglin*) en pacientes con HAP con historia familiar de telangiectasia hemorrágica hereditaria^{40,41}. *ACVRL1* y *ENG* se expresan en exceso en el endotelio pulmonar, por lo que las mutaciones en estos genes también pueden causar HAP. La secuenciación de los genes que codifican los intermediarios de señalización de los receptores BMP condujo a la identificación de variantes de secuencias raras en *SMAD1*, *SMAD4* y *SMAD9*^{42,43}. Estas variantes junto con la identificación de mutaciones en el gen *BMPR1B* (*Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 1B*) respaldan el importante rol de los miembros de la vía de señalización del TGF- β en la patogénesis de la HAP²⁹.

El advenimiento de las tecnologías de secuenciación masiva, conocidas como NGS (*Next Generation Sequencing*), permitió el estudio de todo el exoma (WES, *Whole Exome Sequencing*) de pacientes *BMPR2*-negativos con HAP encontrando mutaciones en el gen *CAVI*

(*caveolin-1*), que codifica la caveolina-1 y funciona para colocalizar físicamente los receptores BMP⁴⁴. También por secuenciación del exoma se encontraron mutaciones en el gen *KCNK3* (*potassium channel subfamily K member 3*) que codifica un canal de potasio que contribuye al potencial de membrana para determinar el tono vascular pulmonar⁴⁵. Asimismo, se identificaron delecciones y mutaciones de pérdida de función del gen *TBX4* (*T-box 4*) principalmente en niños⁴⁶. Las mutaciones en *TBX4* están entre las causas genéticas más comunes de la HAP infantil, sugiriendo que la HAP es, al menos en parte, una enfermedad del desarrollo pulmonar cuando se presenta temprano en la vida^{47,48}. En el año 2014, se identificaron mutaciones homocigotas en el gen *EIF2AK4* (*eukaryotic translation initiation factor 2 α kinase 4*) como causa de las formas hereditarias de hemangiomas pulmonar capilar (HCP)⁴⁹ y de la enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO)⁵⁰, que son formas raras y patológicamente distintas de la HAP. La herencia de estas enfermedades es autosómica recesiva y presentan penetrancia casi completa, a diferencia de otros tipos de HAP. Se han observado mutaciones en este gen en el 25% de las formas esporádicas de HCP y EPVO^{49,50}. La detección de mutaciones patogénicas en *EIF2AK4* establece un diagnóstico molecular preciso y exacto de la EPVO/HCP sin necesidad de una biopsia de pulmón¹. Por otra parte, un estudio nuevo empleando secuenciación completa del genoma (WGS, *Whole Genome Sequencing*) reveló variantes raras en pacientes con HAP en los genes *ATP13A3* (*ATPasa 13A3*; 1,1%), *SOX17* (*SRY-box 17*; 0,9%), *AQP1* (*aquaporin 1*; 0,9%) y *GDF2* (*growth differentiation factor 2/BMP9*; 0,8%), además de otros genes adicionales que requerirán una mayor validación⁵¹. Recientemente, el estudio de 2572

pacientes con HAP por medio de WES permitió identificar dos nuevos genes, *KLK1* (*kallikrein 1*) y *GGCX* (*gamma glutamyl carboxylase*)⁵². En el último Simposio de Hipertensión Pulmonar realizado en Niza en el año 2018 se definió que las alteraciones en 12 genes tienen un alto grado de evidencia de asociación con el origen de HAP³⁶. Este año, Southgate y su grupo reportaron que hasta la fecha hay identificados 16 factores de riesgo genético para la HAP: *BMPR2*, *EIF2AK4*, *ACVRL1*, *TBX4*, *GDF2*, *SOX17*, *ENG*, *KCNK3*, *ABCC8*, *ATP13A3*, *SMAD9*, *AQP1*, *CAVI*, *BMP10*, *SMAD4* y *SMAD1*. En conjunto, estos hallazgos proporcionan importantes conocimientos sobre el espectro heterogéneo de mutaciones en diferentes categorías clínicas para cada gen causal³².

Variantes genéticas comunes

El papel de las variantes genéticas comunes en la etiología o en el curso clínico de la HAP está menos definido que el de las mutaciones. Estas variantes podrían influir no sólo en el desarrollo de la enfermedad, sino también en la gravedad, la evolución clínica y la respuesta a la terapia. Hasta la fecha son pocos ejemplos de variantes comunes que se hayan identificado con un rol crítico en la HAP. En el año 2013, se realizó el primer estudio de asociación del genoma completo (GWAS, *Genoma Wide Association Studies*) que incluía pacientes no emparentados con diagnóstico de HAPI o HAPH sin mutaciones en *BMPR2* o *ACVRL1*. En este estudio se identificaron dos polimorfismos de nucleótido único (SNPs), rs2217560 y rs9916909, que están localizados a 52 kb del gen *CBLN2* (*cerebellin 2 precursor*) y resultaron ser importantes en la patogénesis de la HAP⁵³. Otro estudio evaluó la interacción de ciertos polimorfismos de la vía de la ET-1 y la respuesta terapéutica de los pacientes con HAP tratados con AREs, encontrando que el SNP rs11157866 del gen *GNG2* (*G-protein γ subunit*) puede influenciar la eficacia clínica de la terapia⁵⁴. Asimismo, se encontró que el SNP rs5443 del gen *GNB3* (*G-protein $\beta 3$ subunit*) afecta la respuesta terapéutica en pacientes tratados con IPDE-5⁵⁵. Esta variante también se estudió en combinación con el polimorfismo de inserción rs1799752 del gen *ACE* (*angiotensin-converting enzyme*), hallando un efecto sinérgico en la eficacia del tratamiento⁵⁶. En un estudio reciente, Rhodes y sus colaboradores realizaron un amplio GWAS, encontrando que tres variantes localizadas en el *locus HLA-DPA1/DPB1* (rs2856830) y cerca de *SOX17* (rs13266183 y rs10103692) son de importancia en HAP. La primera está asociada con mejor pronóstico, mientras que las variantes de *SOX17* aumentan el riesgo a desarrollar HAP⁵⁷. Los hallazgos reportados hasta ahora sustentan la necesidad de concretar estudios más extensos a fin de confirmar el posible rol de las variantes genéticas comunes en la HAP.

Asesoramiento genético

El estudio genético de los pacientes con HAP constituye una estrategia efectiva para el diagnóstico temprano y el manejo clínico de la enfermedad. La información y el consejo genéticos deben realizarse antes de las pruebas genéticas para abordar cuestiones complejas como la penetrancia incompleta, vigilancia de los familiares genéticamente en riesgo, aspectos reproductivos, entre otras cuestiones que requieren la consulta con un médico genetista³⁶. El estudio genético para identificar posibles mutaciones se debe realizar primero en el individuo afectado o caso índice. La identificación de una mutación confirmaría el diagnóstico de HAPH o bien llevaría a modificar el diagnóstico inicial de HAPI, que debe ser reclasificado como HAPH. Una vez detectada la mutación en el caso índice, el paciente y también los familiares deben hacer la consulta de asesoramiento genético con un médico especialista. La identificación de una mutación familiar ayudará al asesoramiento genético en las familias²⁹. Por un lado, servirá para identificar a los familiares asintomáticos portadores de la mutación a quienes se debe realizar un seguimiento clínico cercano para detectar la HAP en una fase temprana. También ayudará a reconocer a aquellos individuos que no tienen la mutación y que por lo tanto no requieren un seguimiento de por vida. Por otro lado, también puede ser valiosa en la planificación reproductiva. Se ha demostrado que la intervención temprana está asociada con mejor evolución, por lo cual las pautas internacionales actuales recomiendan la revisión anual y el examen con ecocardiografía para los portadores asintomáticos de una mutación causante de HAP^{1,21}.

Conclusión

La translación de los estudios genéticos a la clínica ha demostrado que la HAP es una enfermedad genéticamente heterogénea con un creciente número de genes implicados con mutaciones de baja frecuencia que tienen gran impacto fenotípico. Los descubrimientos genéticos contribuyeron tanto a la comprensión de los mecanismos patogénicos como a la identificación de blancos terapéuticos potenciales que podrían representar enfoques prometedores para el desarrollo de nuevas terapias. Sin embargo, la gran proporción de pacientes que no presentan mutaciones en los genes hasta ahora asociados a HAP constituye un desafío adicional para detectar nuevas vías o procesos fisiopatológicos comunes con el objeto de poder abordar todas las formas de HAP.

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para realizar este estudio.

Conflicto de intereses

Juan A. Mazzei ha recibido apoyos para viajes y reuniones relacionadas con la hipertensión pulmonar de Biotoscana Argentina, Laboratorios Bagó SA, Bayer Schering Pharma Argentina, Laboratorios Raffo SA, y pago de honorarios por conferencias de Biotoscana Argentina, Laboratorios Raffo SA y GlaxoSmithKline.

Referencias bibliográficas

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119.
2. Tuder RM, Stacher E, Robinson J, Kumar R, Graham BB. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2013; 34(4): 639-650.
3. Humbert M, Morrell NW, Archer SL. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): 13S-24S.
4. Aldred MA, Vijayakrishnan J, James V, Soubrier F, Gomez-Sanchez MA, Martensson G, Galie N, Manes A, Corris P, Simonneau G, Humbert M, Morrell NW, Trembath RC. *BMPR2* gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27(2): 212-213.
5. Mazzei JA, Caneva JO, Perrone SV, Mello MJ, Scali JJ, Bortman G. Update in the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Medicina (Buenos Aires)* 2011; 71(Supl. 1): 1-48.
6. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Kumar K, Landzberg M, Machado RF, Olshchewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 63(7): 34-41.
7. Chelladurai P, Seeger W, Pullamsetti SS. Epigenetic mechanisms in pulmonary arterial hypertension: the need for global perspectives. *Eur Respir Rev* 2016; 25(140): 135-140.
8. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(9): 1023-1030.
9. Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D, Reichart N, Fink G, Priel I, Schwartz Y, Richman P, Picard E, Goldman S, Kramer MR. Primary pulmonary hypertension in Israel: a National Survey. *Chest* 2001; 119(6): 1801-1806.
10. Hyduk A, Croft JB, Ayala C, Zheng K, Zheng ZJ, Mensah GA. Pulmonary hypertension surveillance-United States, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ* 2005; 54(5): 1-28.
11. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Pulido T, Rich S, Rosenkranz S, Suissa S, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 suppl): 51-59.
12. Docherty CK, Harvey KY, Mair KM, Griffin S, Denver N, MacLean MR. The Role of Sex in the Pathophysiology of Pulmonary Hypertension. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1065: 511-528.
13. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14(10): 603-614.
14. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012; 142(2): 448-456.
15. Mazzei JA, Caneva J y col. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. Guías Argentinas de Consenso en Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar. *Rev Am Med Respir* 2017; 17(4): 266-336.
16. Mazzei JA, Caneva J, Khoury M, Melero MJ. Mortalidad por hipertensión arterial pulmonar idiopática en la Argentina. *Insuf Card* 2015; 10(3): 111-118.
17. Ghataorhe P, Rhodes CJ, Harbaum L, Attard M, Wharton J, Wilkins MR. Pulmonary arterial hypertension - progress in understanding the disease and prioritizing strategies for drug development. *J Intern Med* 2017; 282(2): 129-141.
18. Galie N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, Preston IR, Pulido T, Safdar Z, Tamura Y, McLaughlin VV. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1801889.
19. Coons JC, Pogue K, Kolodziej AR, Hirsch GA, George MP. Pulmonary Arterial Hypertension: a Pharmacotherapeutic Update. *Curr Cardiol Rep* 2019;21(11): 141.
20. Dresdale DT, Michtom RJ, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hypertension, including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. *Bull NY Acad Med* 1954; 30(3): 195-207.
21. Girerd B, Lau E, Montani D, Humbert M. Genetics of pulmonary hypertension in the clinic. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23(5):386-391.
22. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, Kalachikov S, Cayanis E, Fischer SG, Barst RJ, Hodge SE, Knowles JA. Familial primary pulmonary hypertension (gene *PPH1*) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67(3): 737-744.
23. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA 3rd, Loyd JE, Nichols WC, Trembath RC. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF- β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; 26(1): 81-84.
24. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, Ward K, Yacoub M, Mikhail G, Rogers P, Newman J, Wheeler L, Higenbottam T, Gibbs JS, Egan J, Crozier A, Peacock A, Alcock R, Corris P, Loyd JE, Trembath RC, Nichols WC. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding *BMPR-II*, a receptor member of the TGF- β family. *J Med Genet* 2000; 37(10): 741-745.
25. Stelzer G, Rosen R, Plaschkes I, Zimmerman S, Twik M, Fishilevich S, Iny Stein T, Nudel R, Lieder I, Mazor Y, Kaplan S, Dahary D, Warshawsky D, Guan - Golan Y, Kohn A, Rappaport N, Safran M, Lancet D. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analysis. *Curr Protoc Bioinformatics* 2016; 54:1.30.1-1.30.33.
26. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, Sivertsson A, Kampf C, Sjöstedt E, Asplund A, Olsson I, Edlund K, Lundberg E, Navani S, Szgyarto CA, Odeberg J, Djureinovic D, Takanen JO, Hober S, Alm T, Edqvist PH, Berling H, Tegel H, Mulder J, Rockberg J, Nilsson P, Schwenk JM, Hamsten M, von Feilitzen K, Forsberg M, Persson L, Johansson F, Zwahlen M, von Heijne G, Nielsen J, Pontén F. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015; 347(6220): 1260419.
27. David L, Mallet C, Mazerbourg S, Feige JJ, Bailly S. Identification of BMP9 and BMP10 as functional activators of the orphan activin receptor-like kinase 1 (ALK1) in endothelial cells. *Blood* 2007; 109(5): 1953-1961.
28. Upton PD, Davies RJ, Trembath RC, Morrell NW. Bone morphogenetic protein (BMP) and activin type II receptors

- balance BMP9 signals mediated by activin receptor-like kinase-1 in human pulmonary artery endothelial cells. *J Biol Chem* 2009; 284(23): 15794-15804.
29. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grünig E, Aldred M, Geraci M, Loyd JE, Elliott CG, Trembath RC, Newman JH, Humbert M. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D13-D21.
 30. Machado RD, Southgate L, Eichstaedt CA, Aldred MA, Austin ED, Best DH, Chung WK, Benjamin N, Elliott CG, Eyries M, Fischer C, Gräf S, Hinderhofer K, Humbert M, Keiles SB, Loyd JE, Morrell NW, Newman JH, Soubrier F, Trembath RC, Viales RR, Grünig E. Pulmonary Arterial Hypertension: A Current Perspective on Established and Emerging Molecular Genetic Defects. *Hum Mutat* 2015; 36(12): 1113-1127.
 31. Evans JD, Girerd B, Montani D, Wang XJ, Galiè N, Austin ED, Elliott G, Asano K, Grünig E, Yan Y, Jing ZC, Manes A, Palazzini M, Wheeler LA, Nakayama I, Satoh T, Eichstaedt C, Hinderhofer K, Wolf M, Rosenzweig EB, Chung WK, Soubrier F, Simonneau G, Sitbon O, Gräf S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Humbert M, Morrell NW. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4(2): 129-137.
 32. Southgate L, Machado RD, Gräf S, Morrell NWN. Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(2): 85-95.
 33. Cogan JD, Vnencak-Jones CL, Phillips JA 3rd, Lane KB, Wheeler LA, Robbins IM, Garrison G, Hedges LK, Loyd JE. Gross BMPR2 gene rearrangements constitute a new cause for primary pulmonary hypertension. *Genet Med* 2005; 7(3): 169-174.
 34. Cogan JD, Pauciulo MW, Batchman AP, Prince MA, Robbins IM, Hedges LK, Stanton KC, Wheeler LA, Phillips JA 3rd, Loyd JE, Nichols WC. High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(5): 590-598.
 35. Upton PD, Morrell NW. The transforming growth factor- β -bone morphogenetic protein type signaling pathway in pulmonary vascular homeostasis and disease. *Exp Physiol* 2013; 98(8): 1262-1266.
 36. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, Trembath RC, Loyd JE. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1801899.
 37. Larkin EK, Newman JH, Austin ED, Hemnes AR, Wheeler L, Robbins IM, West JD, Phillips JA 3rd, Hamid R, Loyd JE. Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(9): 892-896.
 38. Austin ED, Cogan JD, West JD, Hedges LK, Hamid R, Dawson EP, Wheeler LA, Parl FF, Loyd JE, Phillips JA 3rd. Alterations in oestrogen metabolism: implications for higher penetrance of familial pulmonary arterial hypertension in females. *Eur Respir J* 2009; 34(5): 1093-1099.
 39. Atkinson C, Stewart S, Upton PD, Machado R, Thomson JR, Trembath RC, Morrell NW. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. *Circulation* 2002; 105(14): 1672-1678.
 40. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, Simonneau G, Galiè N, Loyd JE, Humbert M, Nichols WC, Morrell NW, Berg J, Manes A, McGaughran J, Pauciulo M, Wheeler L. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2001; 345(5): 325-334.
 41. Chaouat A, Coulet F, Favre C, Simonneau G, Weitzenblum E, Soubrier F, Humbert M. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004; 59(5): 446-448.
 42. Shintani M, Yagi H, Nakayama T, Saji T, Matsuoka R. A new nonsense mutation of SMAD8 associated with pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2009; 46(5): 331-33.
 43. Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, Randall R, Chowdhury HM, Snape KM, Bradshaw TY, Southgate L, Lee GJ, Jackson I, Lord GM, Gibbs JS, Wilkins MR, Ohta-Ogo K, Nakamura K, Girerd B, Coulet F, Soubrier F, Humbert M, Morrell NW, Trembath RC, Machado RD. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2011; 32(12): 1385-1389.
 44. Austin ED, Ma L, LeDuc C, Berman Rosenzweig E, Borczuk A, Phillips JA 3rd, Palomero T, Sumazin P, Kim HR, Talati MH, West J, Loyd JE, Chung WK. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5(3): 336-343.
 45. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F, Germain M, Tréguët DA, Borczuk A, Rosenzweig EB, Girerd B, Montani D, Humbert M, Loyd JE, Kass RS, Chung WK. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(4): 351-361.
 46. Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthoof MT, Leter EM, Douwes JM, Van Dijk A, Vonk-Noordegraaf A, Dijk-Bos KB, Hoefsloot LH, Hoendermis ES, Gille JJ, Sikkema-Raddatz B, Hofstra RM, Berger RM. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2013; 50: 500-506.
 47. Levy M, Eyries M, Szezepanski I, Ladouceur M, Nadaud S, Bonnet D, Soubrier F. Genetic analyses in a cohort of children with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48(4): 1118-1126.
 48. Zhu N, Gonzaga-Jauregui C, Welch CL, Ma L, Qi H, King AK, Krishnan U, Rosenzweig EB, Ivy DD, Austin ED, Hamid R, Nichols WC, Pauciulo MW, Lutz KA, Sawle A, Reid JG, Overton JD, Baras A, Dewey F, Shen Y, Chung WK. Exome sequencing in children with pulmonary arterial hypertension demonstrates differences compared with adults. *Circ Genom Precis Med* 2018; 11(4): e001887.
 49. Best DH, Sumner KL, Austin ED, Chung WK, Brown LM, Borczuk AC, Rosenzweig EB, Bayrak-Toydemir P, Mao R, Cahill BC, Tazelaar HD, Leslie KO, Hemnes AR, Robbins IM, Elliott CG. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest* 2014; 145(2): 231-236.
 50. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, Chelghoum N, Coulet F, Bonnet D, Dorfmueller P, Fadel E, Sitbon O, Simonneau G, Tregouët DA, Humbert M, Soubrier F. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease. *Nat Genet* 2014; 46(1): 65-69.
 51. Gräf S, Haimel M, Bleda M, Hadinnapola C, Southgate L, Li W, Hodgson J, Liu B, Salmon RM, Southwood M, Machado RD, Martin JM, Treacy CM, Yates K, Daugherty LC, Shamardina O, Whitehorn D, Holden S, Aldred M, Bogaard HJ, Church C, Coghlan G, Condliffe R, Corris PA, Danesino C, Eyries M, Gall H, Ghio S, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Girerd B, Houweling AC, Howard L, Humbert M, Kiely DG, Kovacs G, MacKenzie Ross RV, Moledina S, Montani D, Newnham M, Olschewski A, Olschewski H, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Prokopenko I, Rhodes CJ, Scelsi L, Seeger W, Soubrier F, Stein DF, Suntharalingam J, Swietlik EM, Toshner MR, van Heel DA, Vonk Noordegraaf A, Waisfisz Q, Wharton J, Wort SJ, Ouweland WH, Soranzo N, Lawrie A, Upton PD, Wilkins MR, Trembath RC, Morrell NW. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun* 2018; 9(1): 1416.
 52. Zhu N, Pauciulo MW, Welch CL, Lutz KA, Coleman AW, Gonzaga-Jauregui C, Wang J, Grimes JM, Martin LJ, He H, PAH Biobank Enrolling Centers' Investigators, Shen Y, Chung WK, Nichols WC. Novel risk genes and mechanisms implicated by exome sequencing of 2572 individuals with pulmonary arterial hypertension. *Genome Med* 2019; 11(1): 69.

53. Germain M, Eyries M, Montani D, Montani D, Poirier O, Girerd B, Dorfmueller P, Coulet F, Nadaud S, Maugendre S, Guignabert C, Carpentier W, Vonk-Noordegraaf A, Lévy M, Chaouat A, Lambert JC, Bertrand M, Dupuy AM, Letenneur L, Lathrop M, Amouyel P, de Ravel TJ, Delcroix M, Austin ED, Robbins IM, Hemnes AR, Loyd JE, Berman-Rosenzweig E, Barst RJ, Chung WK, Simonneau G, Tréguët DA, Humbert M, Soubrier F. Genome-wide association analysis identifies a susceptibility locus for pulmonary arterial hypertension. *Nat Genet* 2013; 45(5): 518-521.
54. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Demarco T, Frost AE, Torbicki A, Langleben D, Pulido T, Correa-Jaque P, Passineau MJ, Wiener HW, Tamari M, Hirota T, Kubo M, Tiwari HK. Endothelin-1 pathway polymorphisms and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(11): 1345-1354.
55. Sekine A, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Nishimura R, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Polymorphism of the G Protein $\beta 3$ Subunit Gene Influences the Efficacy of Sildenafil in Patients with Pulmonary Hypertension. *Intern Med* 2014; 53(4): 291-297.
56. Nishimura R, Tanabe N, Sekine A, Kasai H, Suda R, Kato F, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi. Synergistic Effects of ACE Insertion/Deletion and GNB3 C825T Polymorphisms on the Efficacy of PDE-5 Inhibitor in Patients with Pulmonary Hypertension. *Respiration* 2016; 91(2):132-140.
57. Rhodes CJ, Batai K, Bleda M, Haimel M, Southgate L, Germain M, Pauculo MW, Hadinnapola C, Aman J, Girerd B, Arora A, Knight J, Hanscombe KB, Karnes JH, Kaakinen M, Gall H, Ulrich A, Harbaum L, Cebola I, Ferrer J, Lutz K, Swietlik EM, Ahmad F, Amouyel P, Archer SL, Argula R, Austin ED, Badesch D, Bakshi S, Barnett C, Benza R, Bhatt N, Bogaard HJ, Burger CD, Chakinala M, Church C, Coghlan JG, Condliffe R, Corris PA, Danesino C, Debette S, Elliott CG, Elwing J, Eyries M, Fortin T, Franke A, Frantz RP, Frost A, Garcia JGN, Ghio S, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Harley J, He H, Hill NS, Hirsch R, Houweling AC, Howard LS, Ivy D, Kiely DG, Klinger J, Kovacs G, Lahm T, Laudes M, Machado RD, MacKenzie Ross RV, Marsolo K, Martin L, Moledina S, Montani D, Nathan SD, Newnham M, Olschewski A, Olschewski H, Oudiz RJ, Ouwehand WH, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Rehman Z, Robbins I, Roden DM, Rosenzweig EB, Saydain G, Scelsi L, Schilz R, Seeger W, Shaffer CM, Simms RW, Simon M, Sitbon O, Suntharalingam J, Tang H, Tchourbanov AY, Thenappan T, Torres F, Toshner MR, Treacy CM, Vonk Noordegraaf A, Waisfisz Q, Walsworth AK, Walter RE, Wharton J, White RJ, Wilt J, Wort SJ, Yung D, Lawrie A, Humbert M, Soubrier F, Tréguët DA, Prokopenko I, Kittles R, Gräf S, Nichols WC, Trembath RC, Desai AA, Morrell NW, Wilkins MR; UK NIHR BioResource Rare Diseases Consortium; UK PAH Cohort Study Consortium; US PAH Biobank Consortium. Genetic determinants of risk in pulmonary arterial hypertension: international genome-wide association studies and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7(3): 227-238.