

Uso de marcadores genéticos en cardiopatías hereditarias

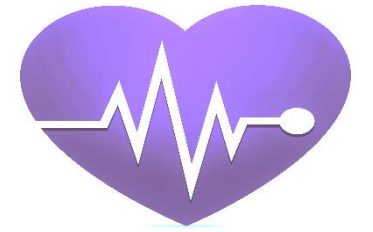


Lic. Guadalupe Méjico
Líder Biología Molecular
Cibic-Héritas
gmejico@cibic.com.ar



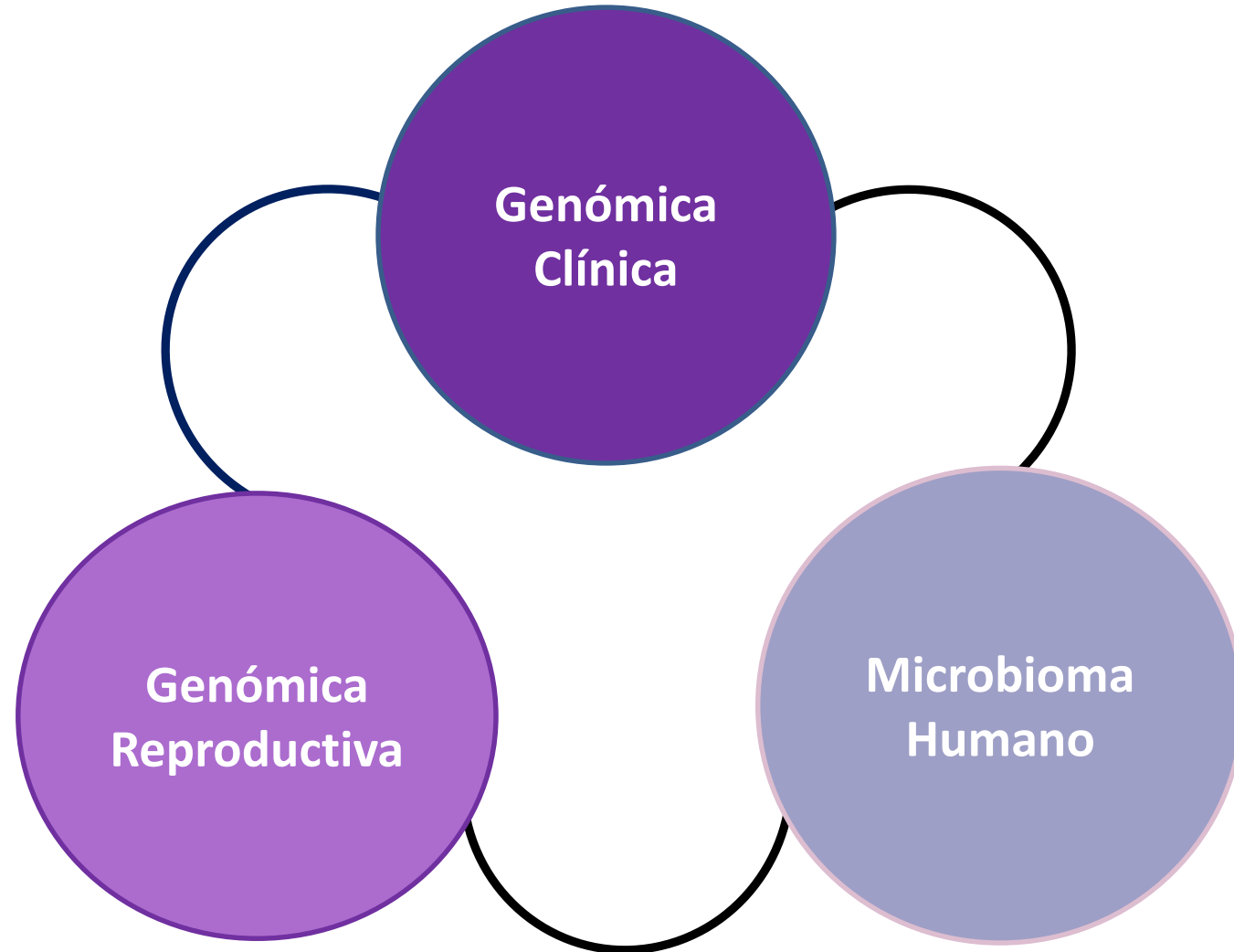
13/06/2017

Objetivos



1. Qué se está haciendo localmente en CMH? Cómo?
- 2.Cuál es la ventaja de la tecnología NGS en CMH?
3. Para que sirve el ensayo genético en CMH?
4. Casos clínicos

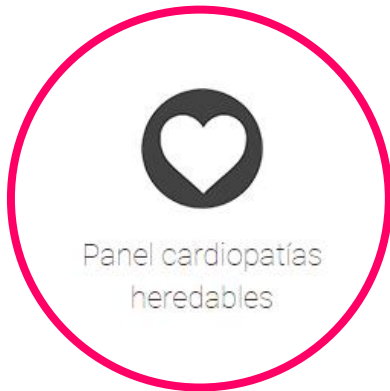






INSTITUTO
CARDIOVASCULAR
DE ROSARIO

Proyecto Cardiopatías Héritas - ICR



Panel cardiopatías
heredables



Exoma clínico



Exoma
enfermedades
poco frecuentes



Cáncer hereditario

Cáncer hereditario

Exoma enfermedades poco frecuentes

Exoma clínico

Panel cardiopatías heredables

www.heritas.com.ar



¿En que consistió?



designed by freepik.com

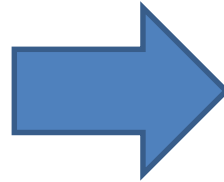
- ❖ 48 pacientes con distintas afecciones cardíacas.
- ❖ Seleccionados por médicos cardiólogos especialistas.
- ❖ Asesorados genéticamente, quien se encargará de seleccionar el caso índice. Y registrar antecedentes familiares, explicar alcances y limitaciones del estudio, beneficios, riesgos.
- ❖ Concepto de caso índice: Individuo en riesgo con la mayor chance de presentar una mutación asociada a la patología a ser evaluada.
- ❖ Secuenciación de nueva generación o secuenciación masiva. Ventaja frente a otros tipos de metodologías de genotipado.
- ❖ Análisis de los resultados: trabajo interdisciplinario (médicos, genétistas, biólogos, bioquímicos, biotecnólogos, bioinformáticos, etc.). Muy importante contar con la historia clínica para una mejor interpretación de los resultados.

¿Cómo se hace?

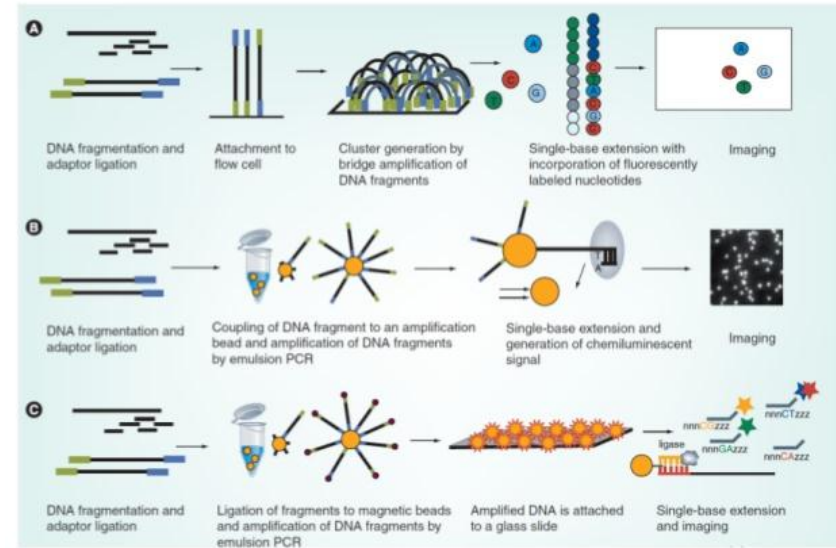
Sangre, cepillado de mucosa bucal, saliva



Extracción de ADN



NGS workflow



Secuenciación de nueva generación o NGS (Next Generation Sequencing)

- Tecnología de amplio espectro, versátil.
- Tiempo de obtención del diagnóstico molecular
- Costo-beneficio alto



¿Qué es lo que se estudia?



13 PATOLOGÍAS
147 GENES

¡¡EN
SIMULTÁNEO!!



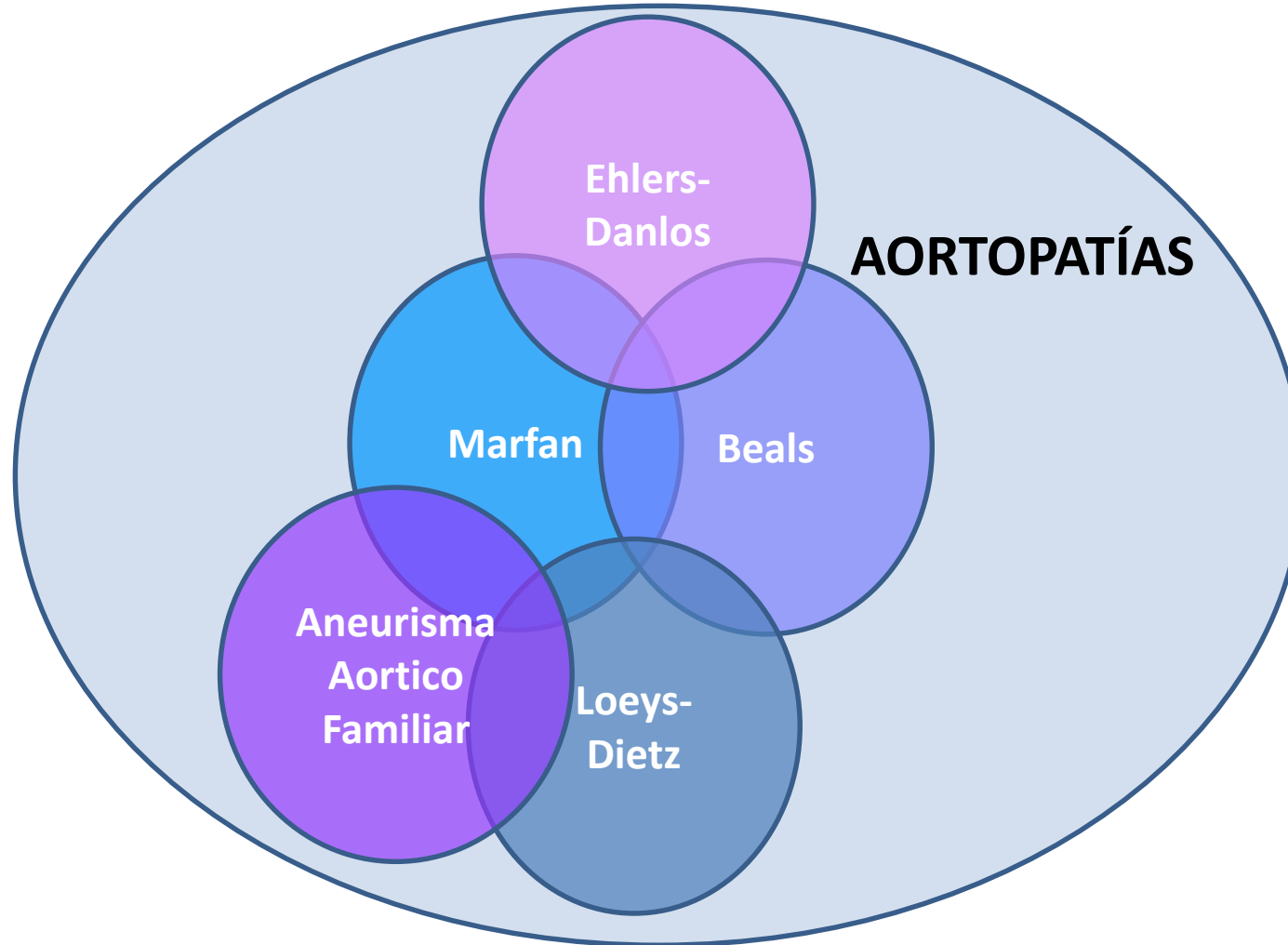
CARDIOMIOPATÍA	Nº de genes asociados
1. Cardiomiopatía hipertrófica	47
2. Cardiomiopatía dilatada	59
3. Cardiomiopatía restrictiva	9
4. Cardiomiopatía no-compactada	10
5. Cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	11
6. Síndrome de Noonan	11
CANALOPATÍAS	
7. Síndrome de QT largo	15
8. Síndrome del QT corto	4
9. Síndrome de Brugada	13
10. Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica	6
SÍNDROMES CON AFECTACIÓN VASCULAR	
11. Síndrome de Marfan	3
12. Síndrome de Loeys-Dietz	4
13. Aneurisma aórtico familiar	16

¿Por qué ensayo genético?



**Síntomas y
fenotipos
superpuestos**

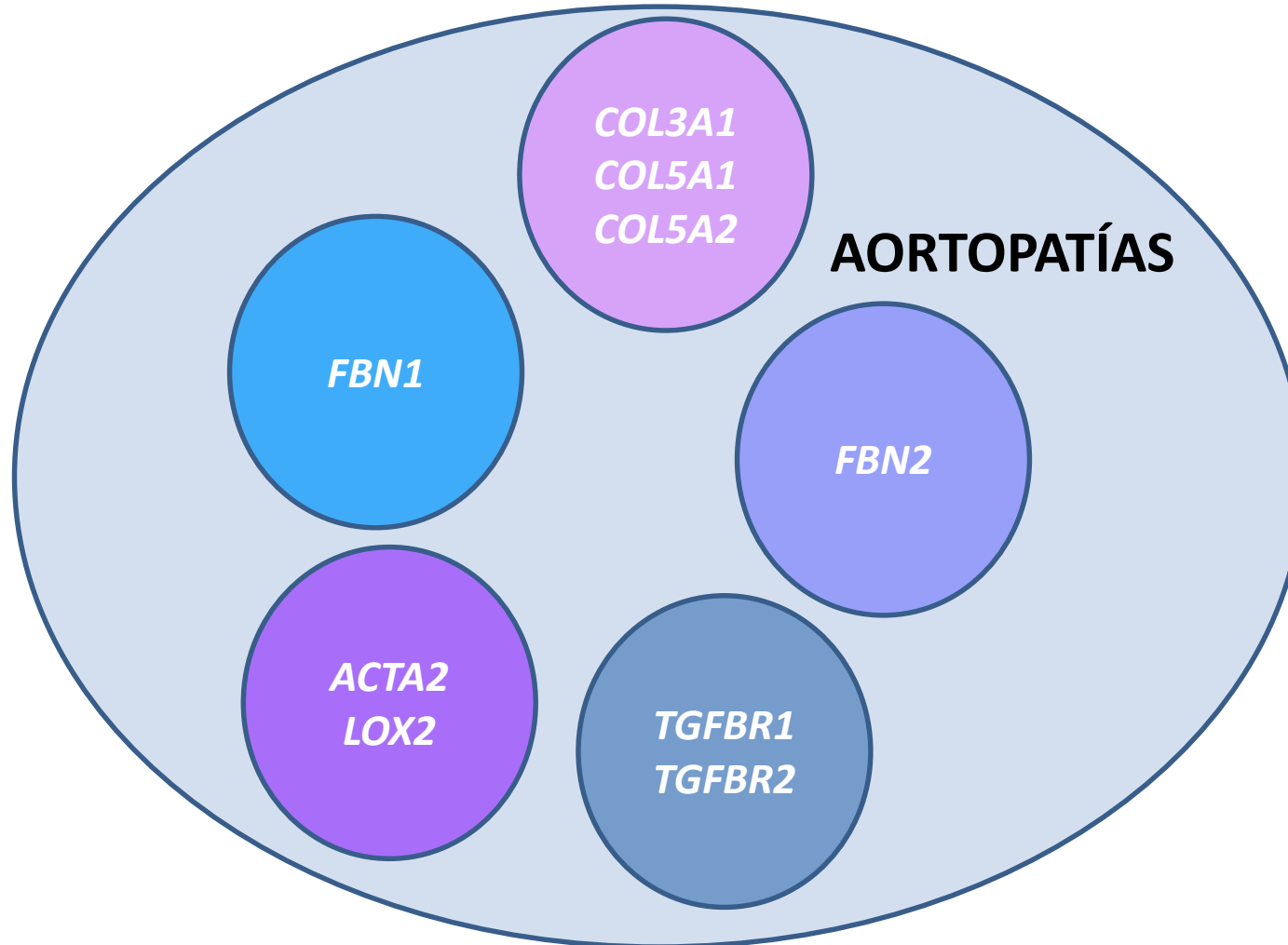
¿tratamiento?



¿Por qué ensayo genético?



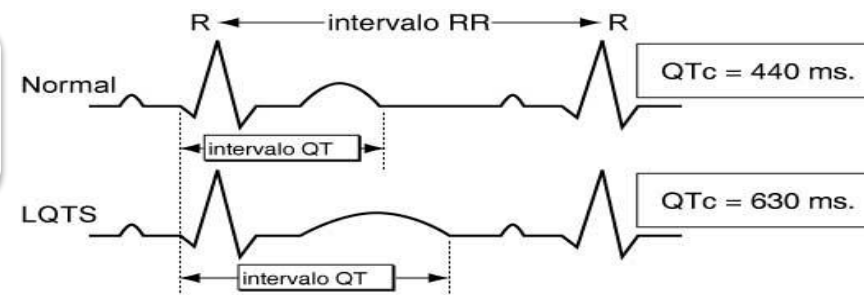
Los genes me dan
una identidad al
diagnóstico



¿Por qué ensayo genético?



Síndrome de QT Largo (1/2000)



75%

10%

15%

Desconocido

LQT1
(KCNQ1)

LQT2
(KCNH2)

LQT3
(SCN5A)

- ANK-sme (ANK2)
- Andersen-Tawil sme (KCNJ2)
- Timothy sme (CACNA1C)
- LQT5 (KCNE1)
- LQT6 (KCNE2)
- 8 genes más

+++

+/-

+/-

+++

++

+

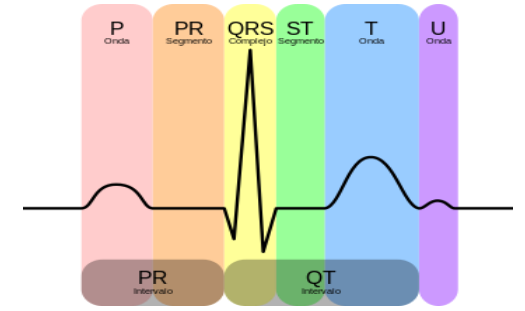
beta-blocker

Mexiletina
Flecainida

Estratificación genética:

- Gravedad del cuadro
- Eficacia del tratamiento (Según gen/mutación)

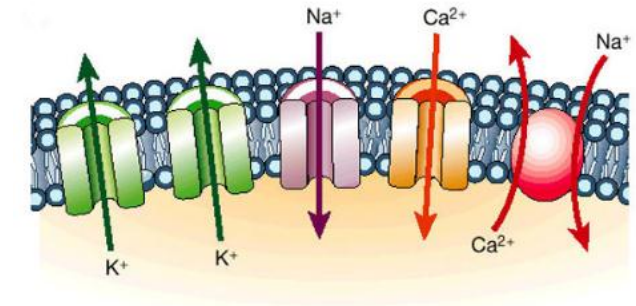
Enfermedades arritmogénicas hereditarias



Enfermedades arritmogénicas hereditarias epidemiológicamente relevantes:

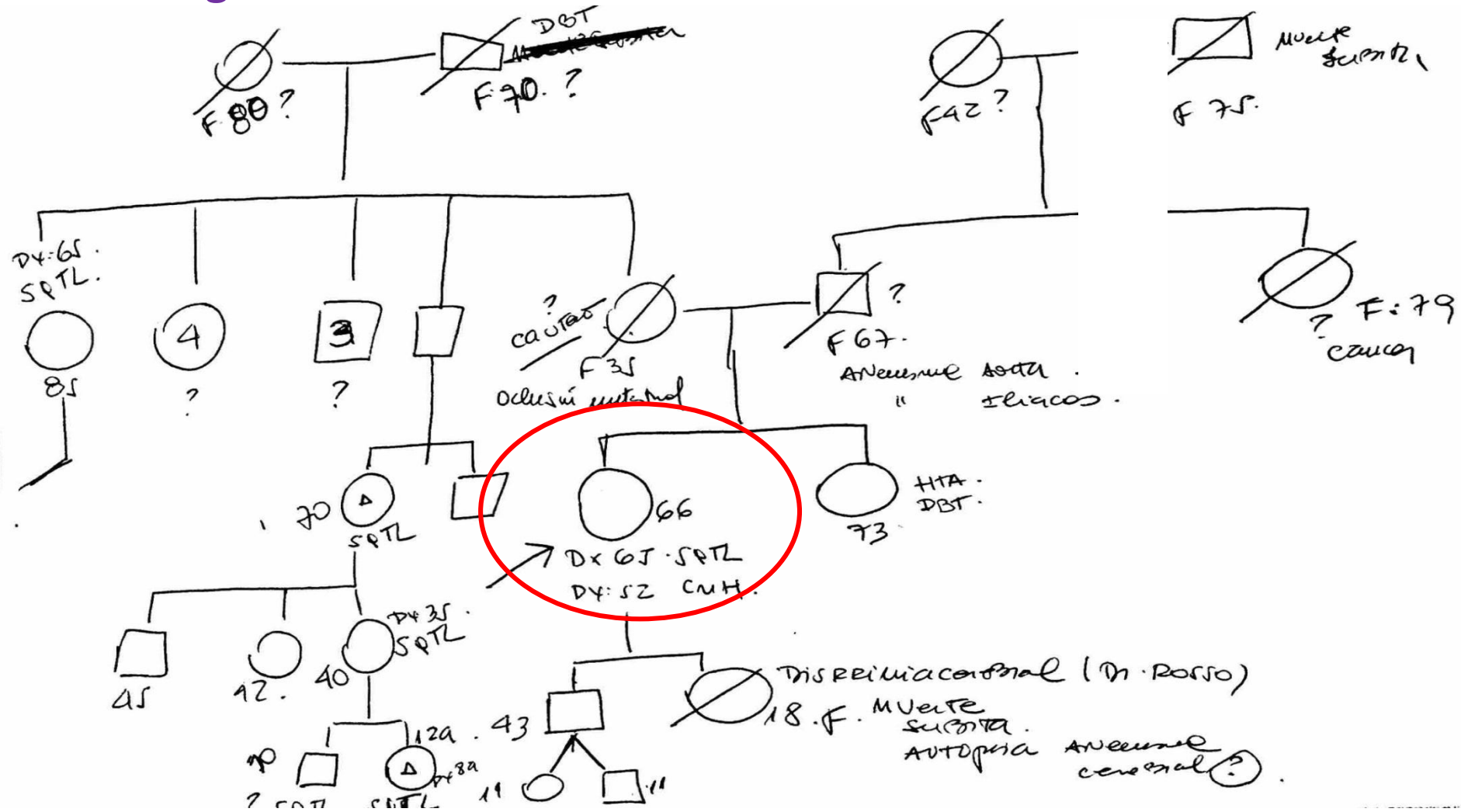
- **Canalopatías:**

- Síndrome de QT largo (SQTL)
- Síndrome de Brugada (SBr)
- Síndrome de QT corto (SQTC)
- Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC)



- **Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD)**

Síndrome de QT largo



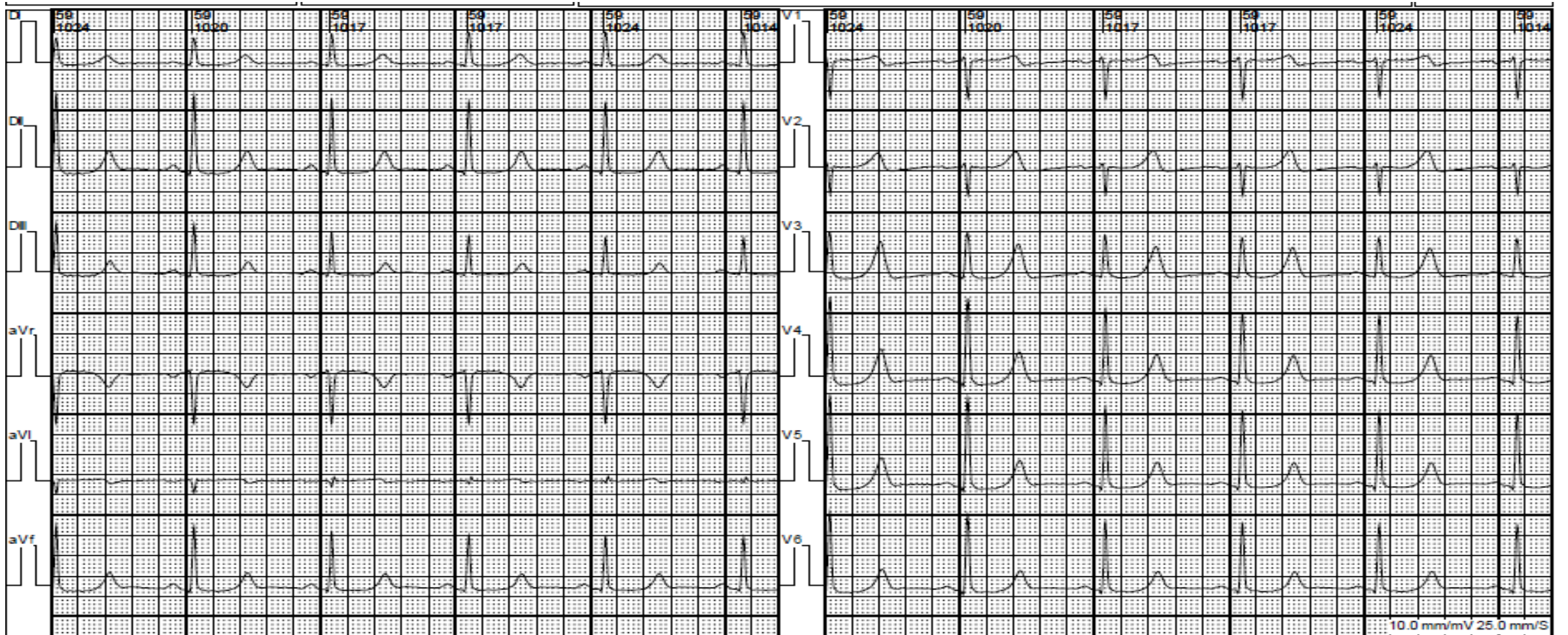
Referencias

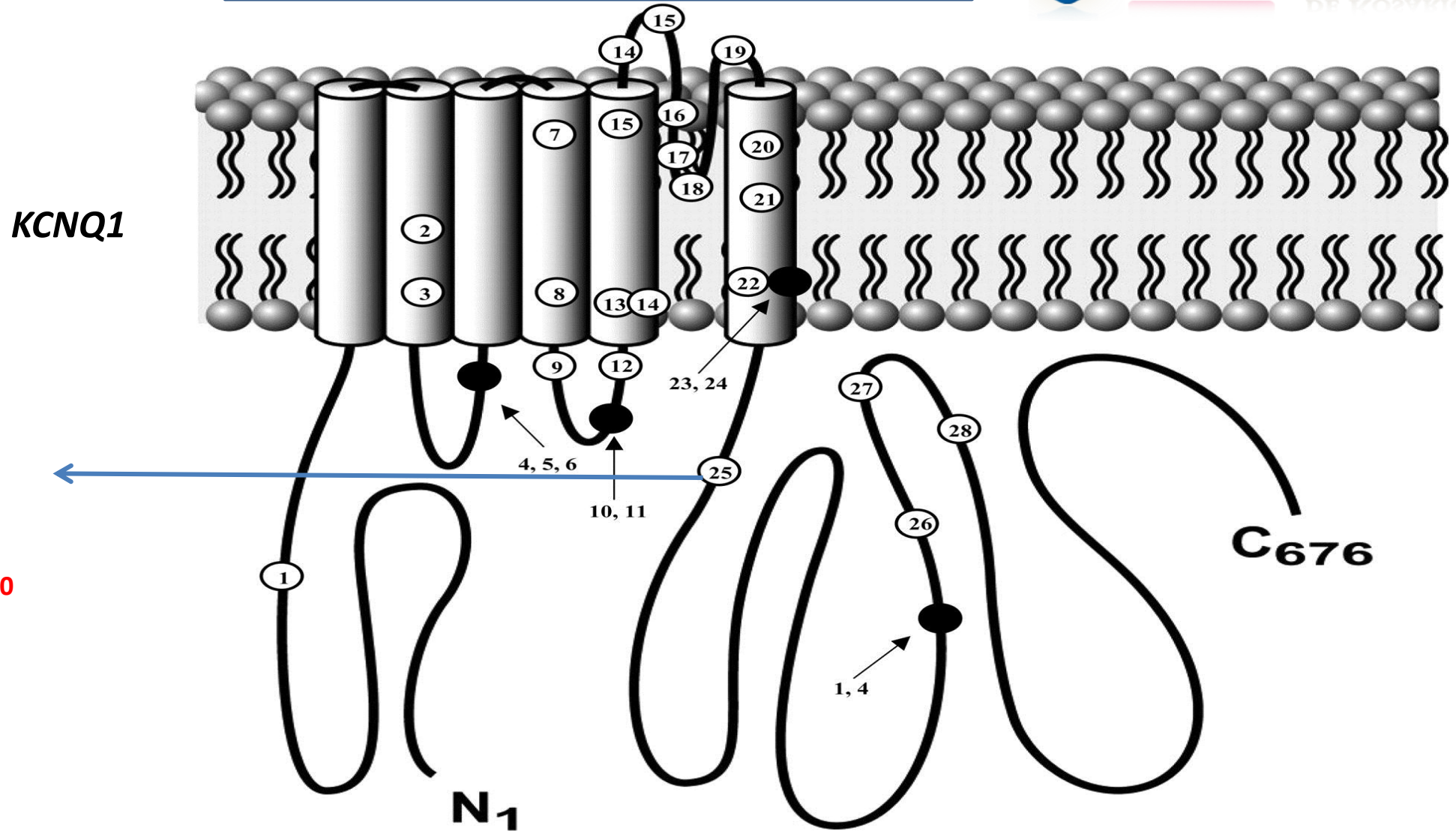
⊠
Causas -
Dx Fmias de

- ❖ Paciente de 66 años de edad, dislipémica, ex-tabaquista, sedentaria
- ❖ Motivo de consulta: cuadro de 10 años de evolución caracterizado por episodios de precordialgia en clase funcional variable y palpitaciones en reposo, sin relación con el esfuerzo, por lo cual realizó numerosas interconsultas en distintos centros en Buenos Aires
- ❖ Antecedentes familiares: hija con MS a 17 años; prima hermana y nieta de su prima portadoras de CDI por SQTl
- ❖ Evaluada mediante:
- ❖ Holter 24hs (07/2015): RS. 161 EV sin f. repetitivos. QTc máximo 520 msec, asintomática
- ❖ Eco-stress (07/2015): HVl_{zq} a predominio septum basal (15 mm); sin alteraciones segmentarias en motilidad, Al levemente dilatada, IM leve. Negativo para isquemia hasta el DP alcanzado. ITTM 18700
- ❖ Tto actual: metoprolol 75 mg/día

Casos testigo

ID 4008600



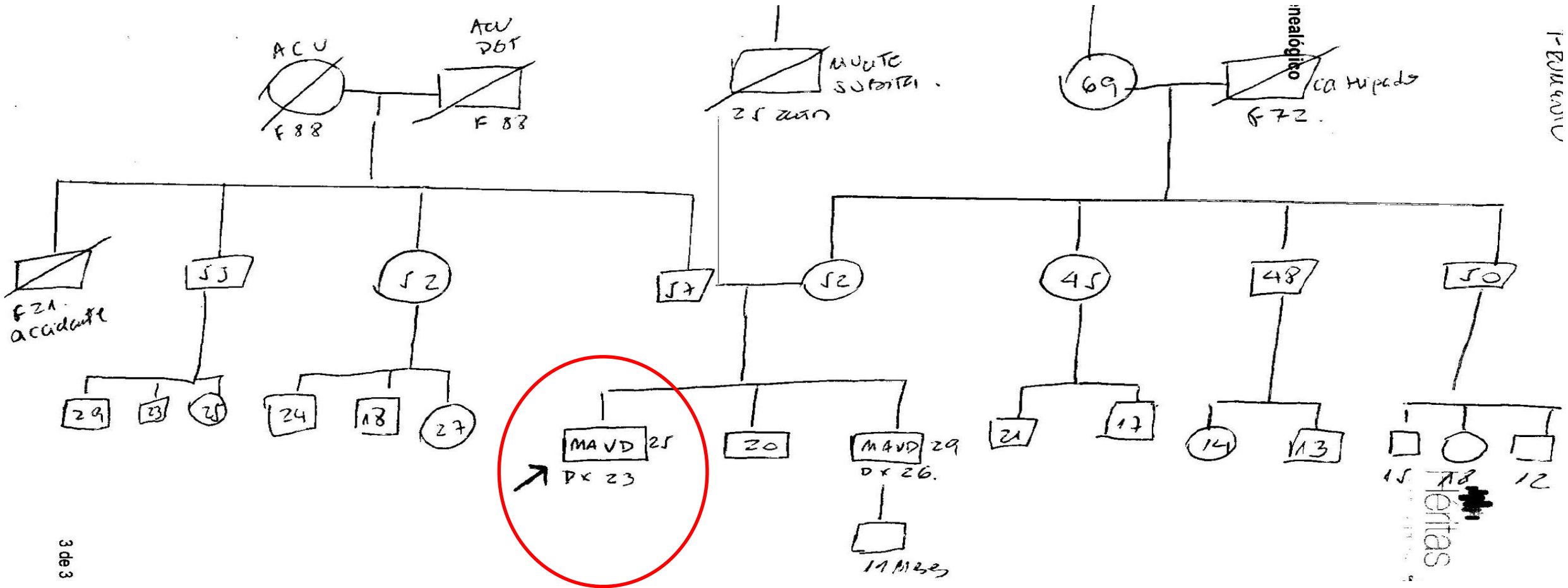


R366W
Mutación
Heterocigota
(138: 81/57)
MAF: 1/120.000





MAVD (Miocardiopatía Arritmogénica del Ventrículo Derecho)

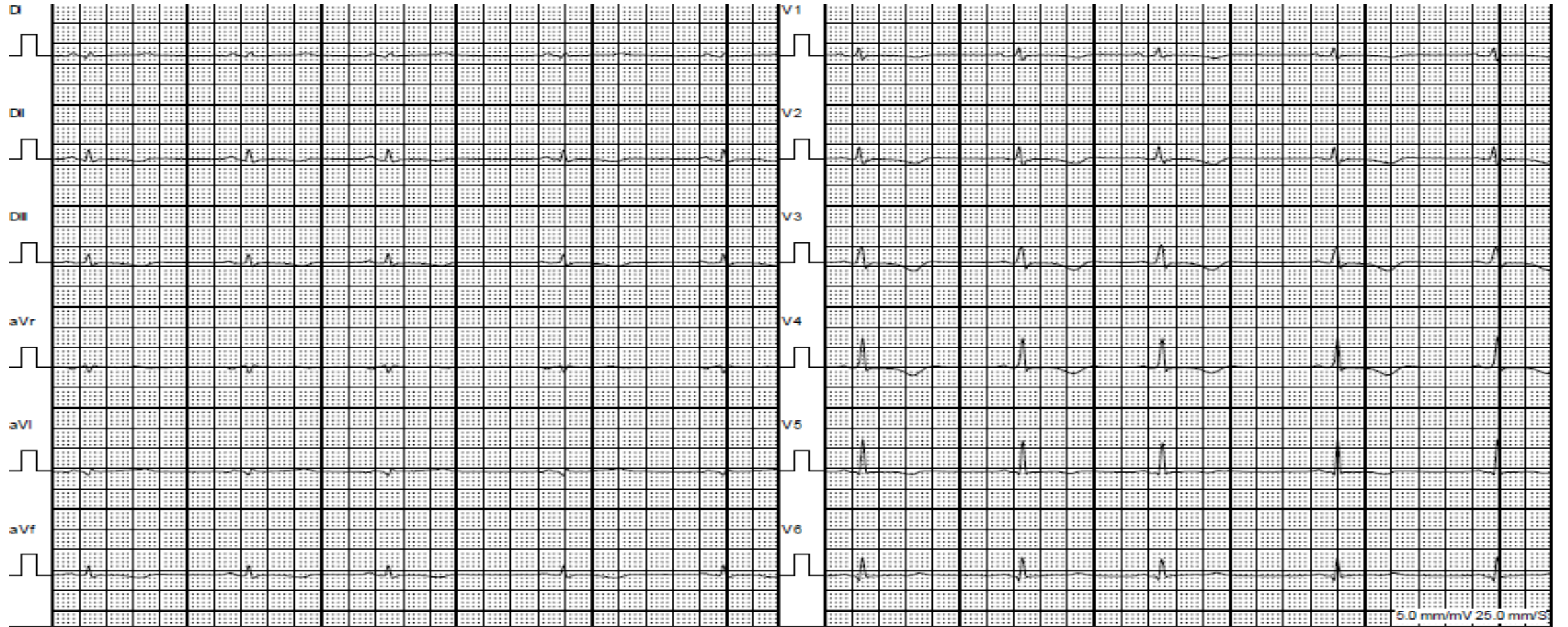


Caso testigo

ID 3887021



- Paciente de 26 años, sin FR cardiovascular
- Motivo de consulta (03/2013): disnea ante moderados esfuerzos ~ 12 m evolución. Palpitaciones, mareos y episodios presincoales, fundamentalmente durante el esfuerzo físico
- Antecedentes familiares: primo segundo MS a 25 años (maratón) (Véneto, Italia)
- Estudios realizados:
 - ✓ Holter 24 hs (03/2013): RS. EV frecuente (6316 EV) y polimorfa, con fenómenos repetitivos: 547 duplas, 412 episodios de TVNS (de hasta 22 latidos)
 - ✓ Doppler cardíaco (05/2013): VI tamaño y FSVI conservada, VD moderado a severamente dilatado; VD con modera a severa hipomotilidad parietal, FEy VD 25-30%, IT e IP leves
 - ✓ RMN cardíaca con gadolinio (05/2013): VI tamaño y función sistólica conservadas; VD moderadamente dilatado con FEy levemente deprimida; AD levemente dilatada; ausencia de signos de reemplazo fibroadiposo; hipoquinesia leve de pared libre de VD
- Se decide implante de CDI. 04/2015: terapia apropiada del CDI - TV rápida (en zona de FV)
- Tto actual: bisoprolol 2.5 mg/día; amiodarona 200 mg/día (lunes a viernes)

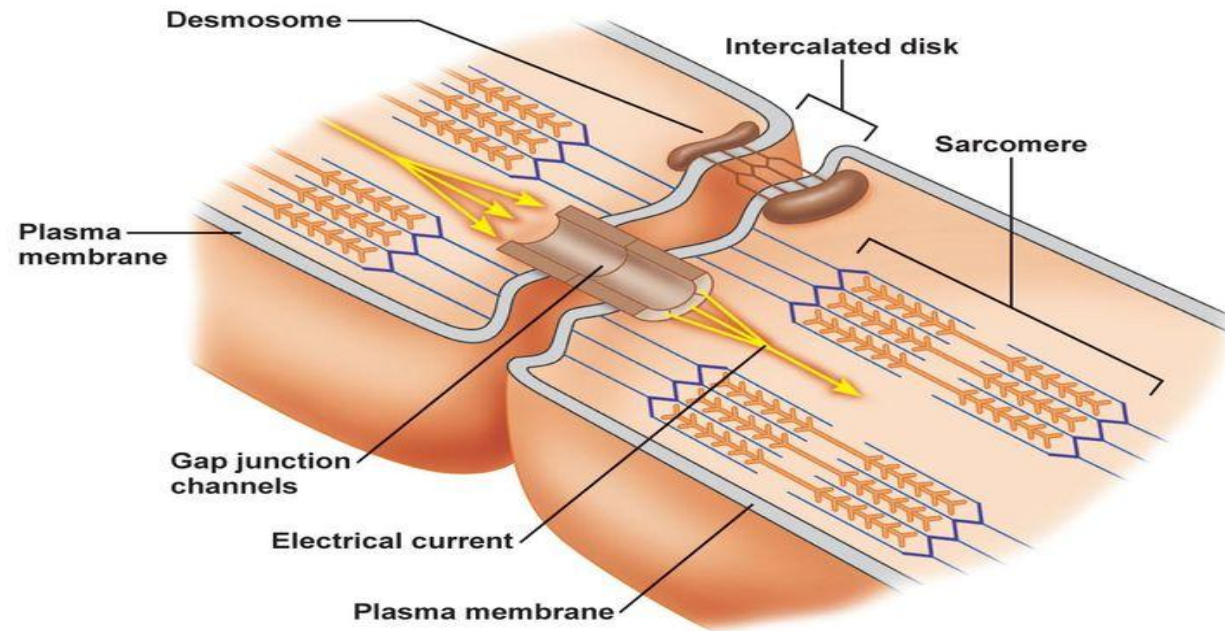




PKP2 - Proteína del Desmosoma



Resiste el estrés mecánico

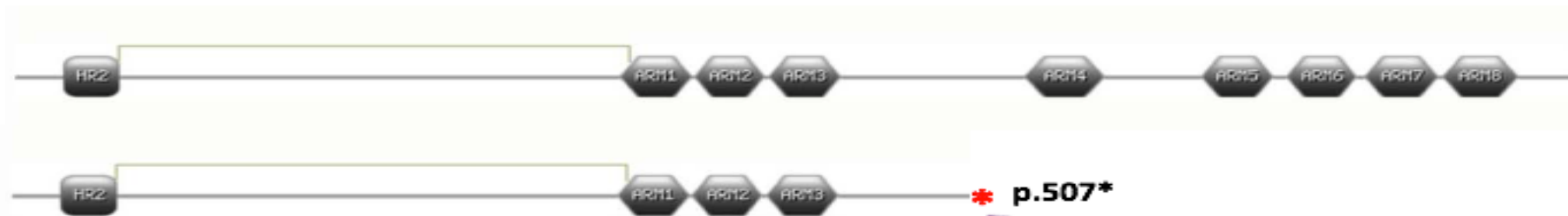


(b)





PKP2 - Proteína del Desmosoma



Stop vs missense mutaciones

- Gravedad
- Penetrancia incompleta
- Sub-diagnosticado



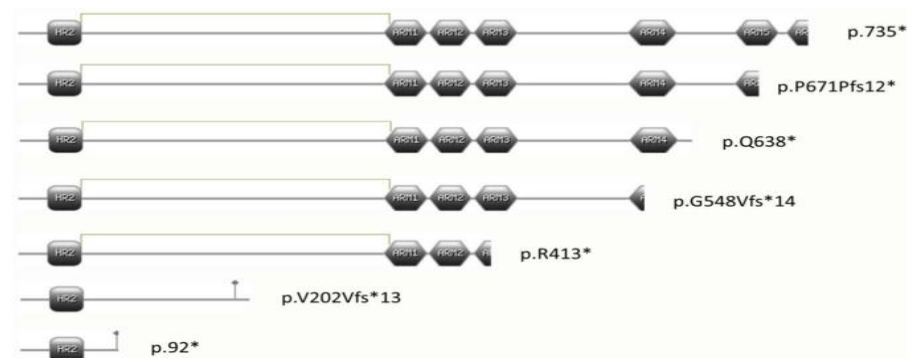
Mutación heterocigota codón STOP
507 W/*
(472:230,242) Exac MAF=0
Variación nueva

OPEN ACCESS Freely available online



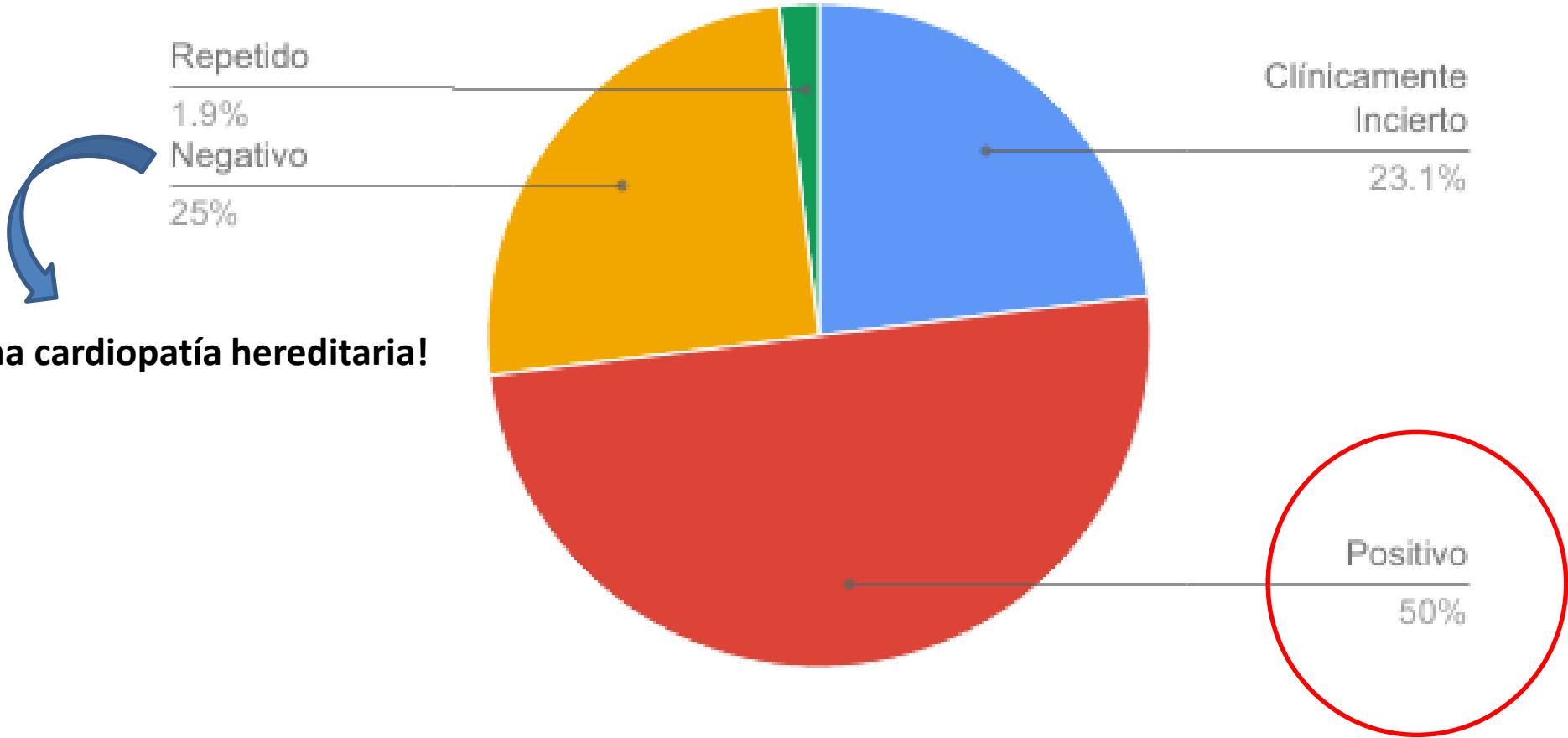
Stop-Gain Mutations in PKP2 Are Associated with a Later Age of Onset of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy

Mireia Alcalde¹, Oscar Campuzano¹, Paola Berne², Pablo García-Pavía³, Ada Doltra², Elena Arbelo², Georgia Sarquella-Brugada⁴, Anna Iglesias¹, Luis Alonso-Pulpon³, Josep Brugada², Ramon Brugada^{1*}



Estadísticas

48 Casos testigo



No excluye una cardiopatía hereditaria!

Conclusiones



1. Qué se está haciendo localmente en CMH? **Realizamos paneles de genes asociados a distintas afecciones cardíacas mediante NGS.**
- 2.Cuál es la ventaja de la tecnología NGS en CMH? **Me permite evaluar gran cantidad de genes en simultáneo, haciendo más costo-efectivo el camino hacia el diagnóstico.**
3. Para que sirve el ensayo genético? **Definir con certeza la entidad clínica que presenta el paciente, evaluar riesgos, tratamientos, prevención y asesoramiento familiar.**

