

Liderando el conocimiento del mañana

Cardio**Advanced**Forum

Nociones básicas de genética para el cardiólogo clínico

Dr Javier Limeres Freire

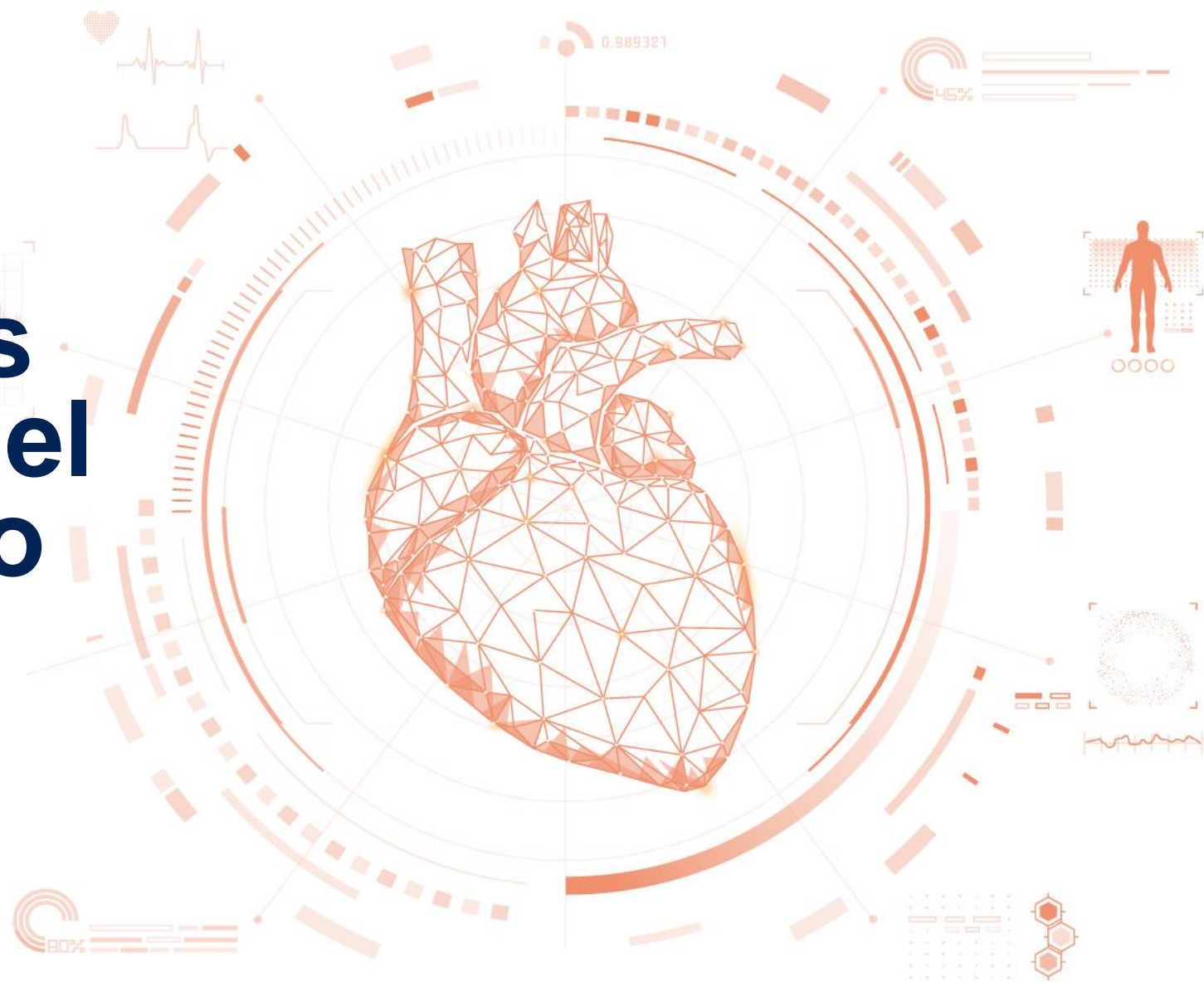
Unidad de Cardiopatías Familiares y

Genética Cardiovascular (CSUR/ERN GUARD-Heart)

Hospital Universitario Vall d'Hebrón

jlimeres@vhebron.net

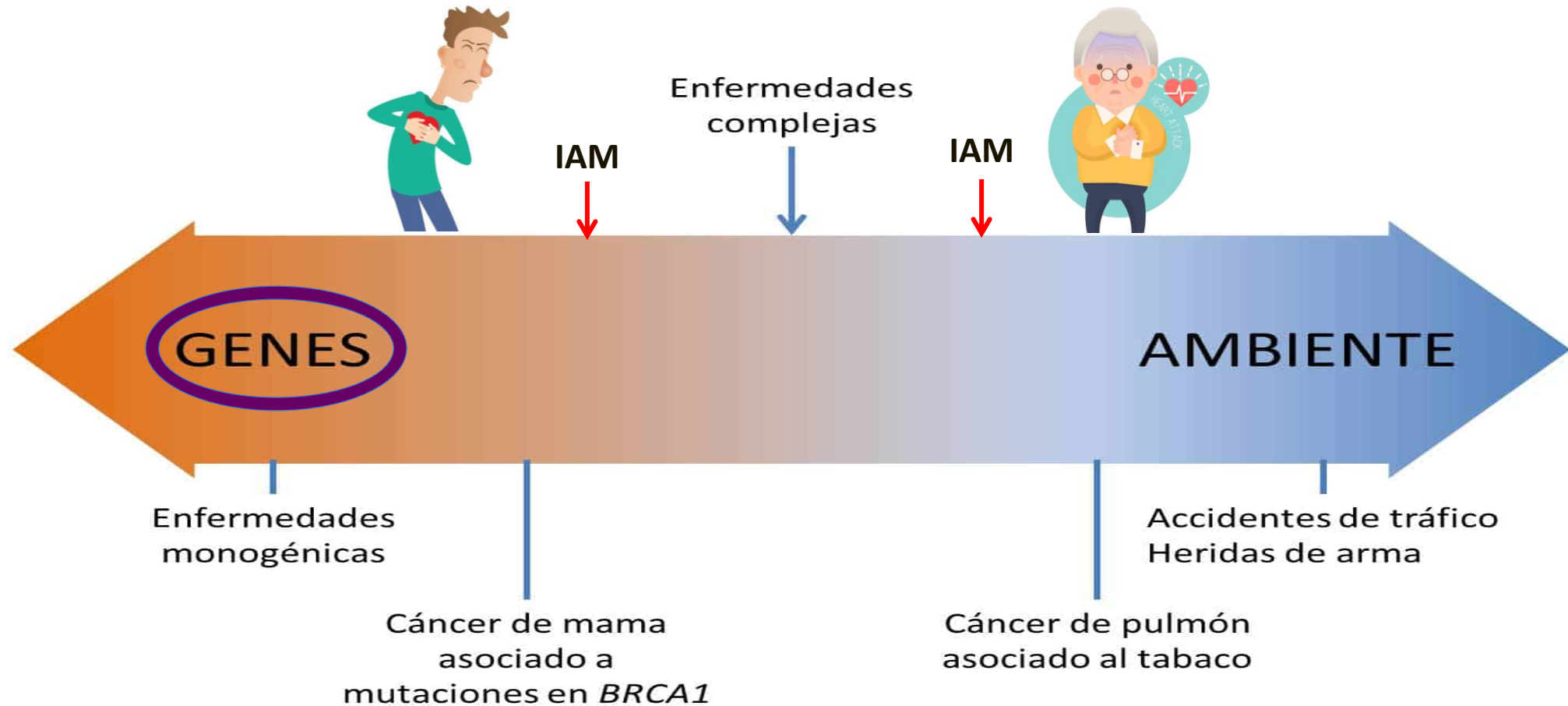
 @JavierLimeres



Índice

- ¿Cómo es la genética en las patologías cardiológicas?
- ¿Qué estudios genéticos han de solicitarse en cardiología?
- ¿Cómo sistematizar el estudio de las enfermedades genéticas en cardiología?

Continuum enfermedad

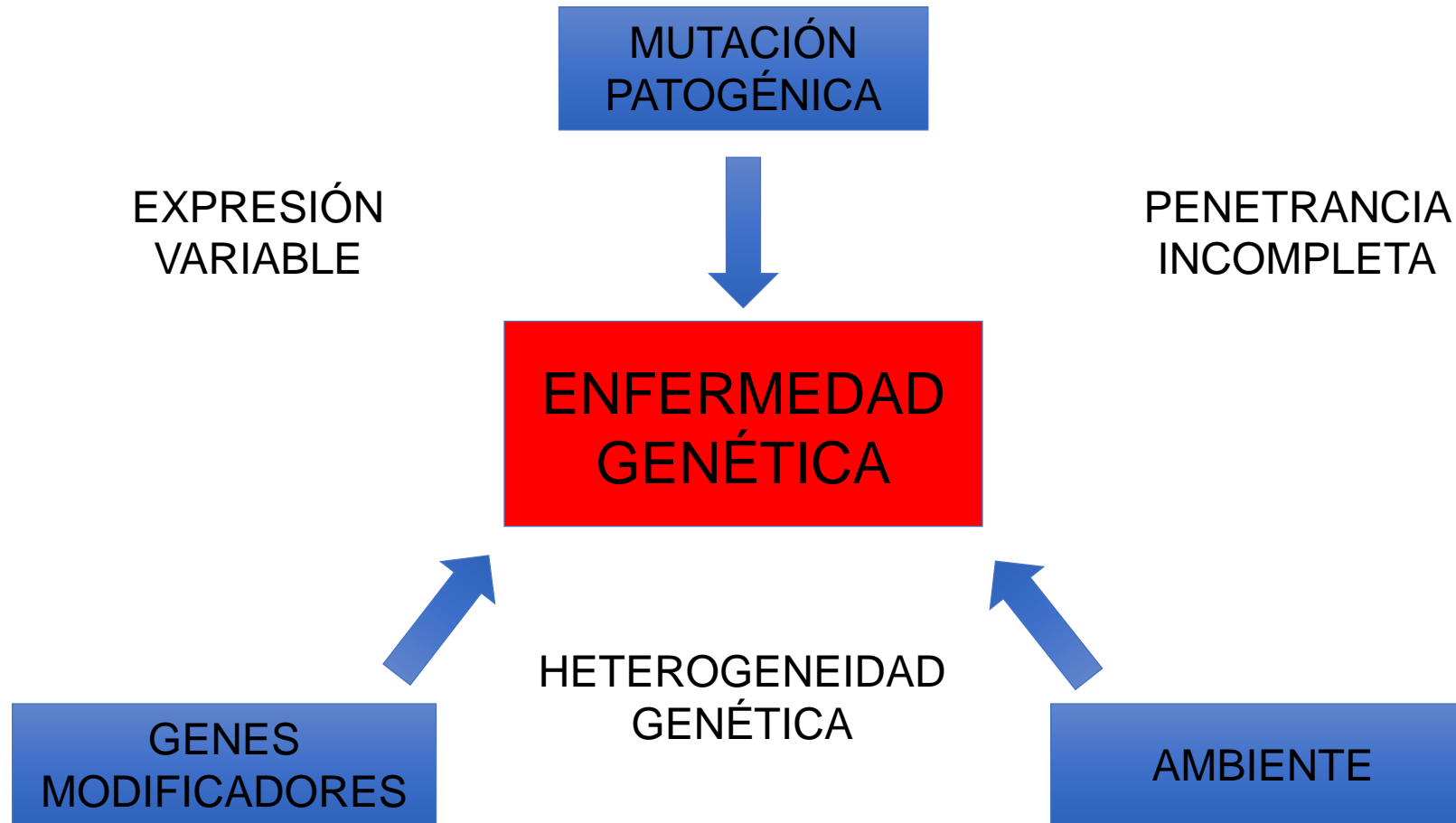


Cardiopatías Familiares

Definición: Son un grupo de enfermedades cardiovasculares que comparten tres características:

1. Tienen una presentación familiar.
2. Tienen una base genética.
3. Pueden ser causa de muerte súbita.

Cardiopatías familiares



Cardiopatías familiares

Miocardiopatías

- MCH
- MCD
- MCA
- MCNC
- MCR
- RASopatias, TTR, Fabry...



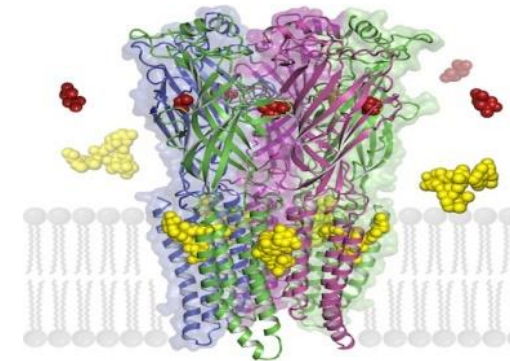
Aortopatías

- Marfan
- Loeys-Dietz
- Ehlers-Danlos IV
- TAAD
- Shprintzen-Goldberg



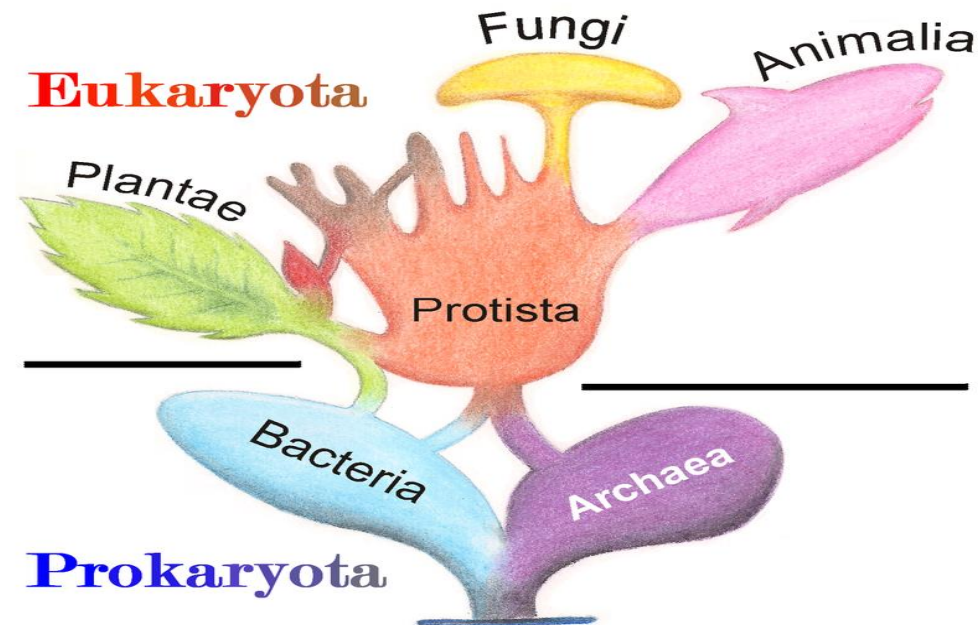
Canalopatías

- QTL
- Brugada
- TVPC
- QTC
- Enf sistema conducción.

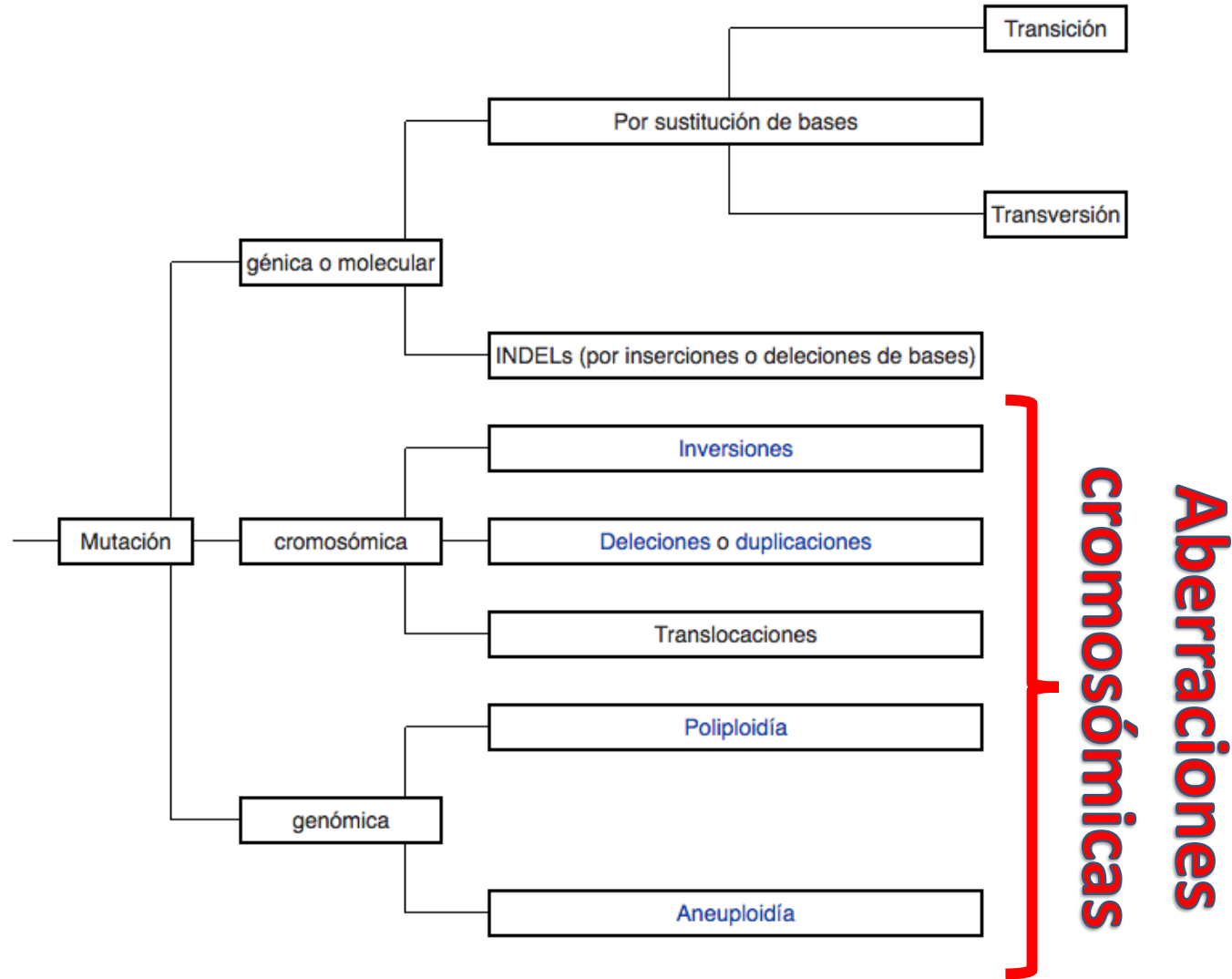


Mutación

- Cualquier cambio en la secuencia de un nucleótido o en la organización del ADN (genotipo) de un ser vivo, que produce una variación en las características de este y que no necesariamente se transmite a la descendencia.



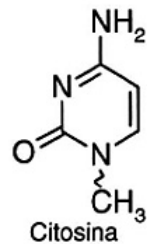
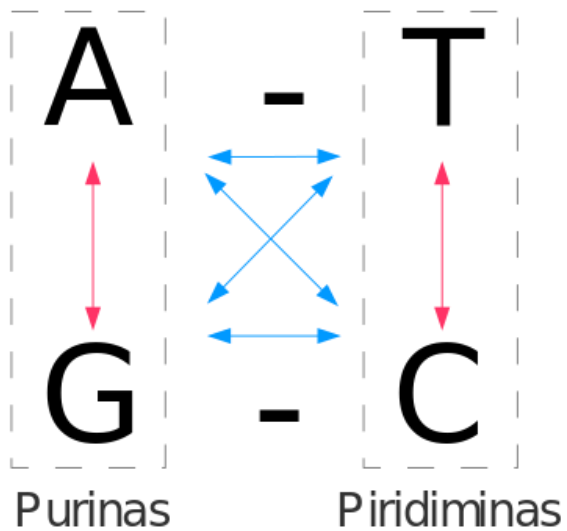
Clasificación mutaciones



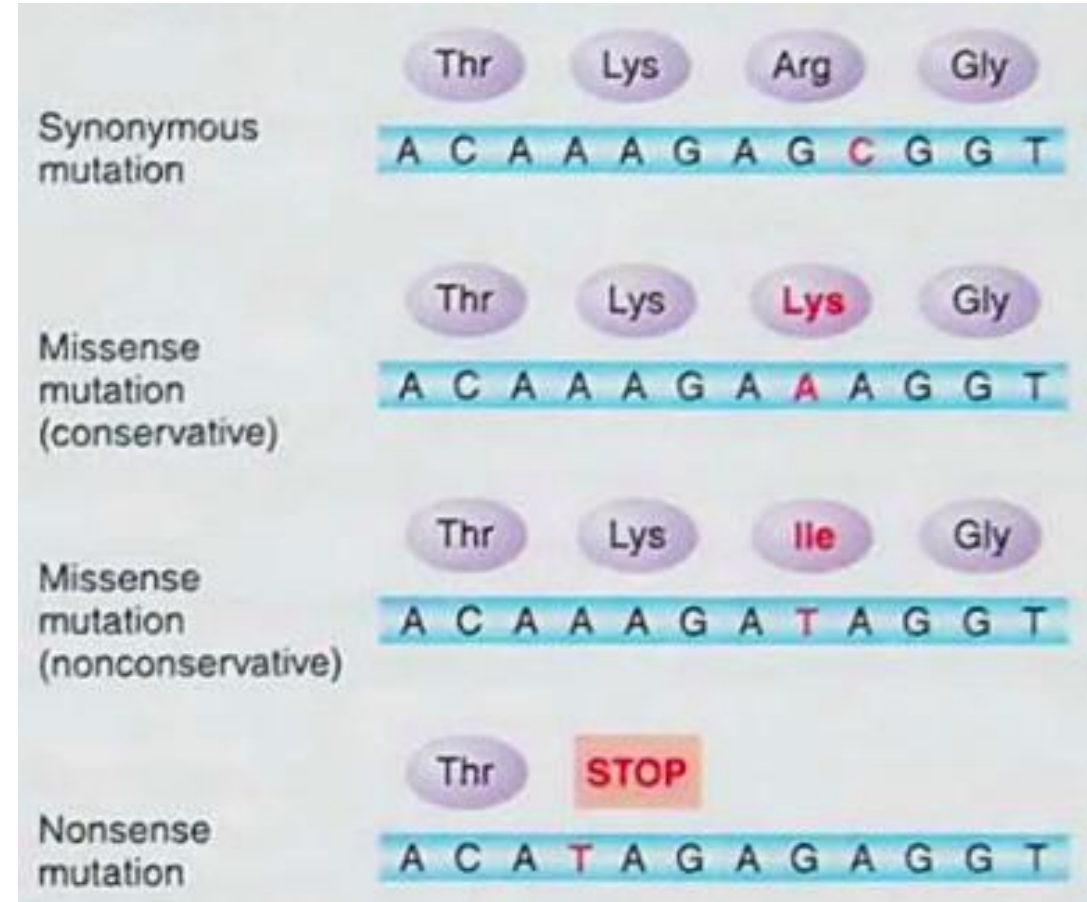
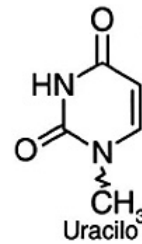
Mutaciones moleculares

- Substitución de bases.
 1. Transiciones (+frec)
 2. Transversiones

Transición Transversión



Desaminación



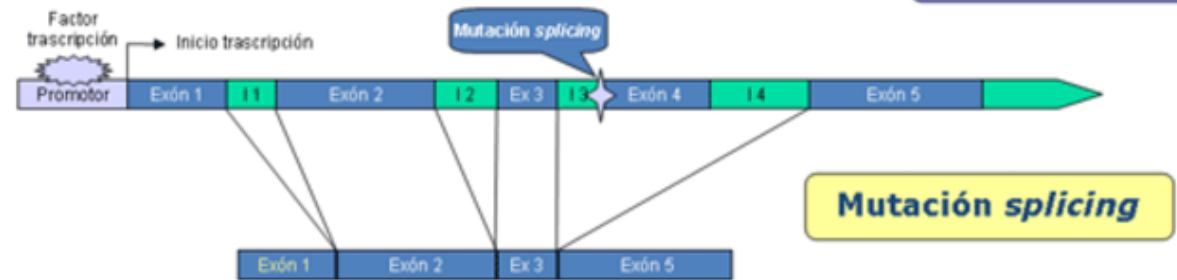
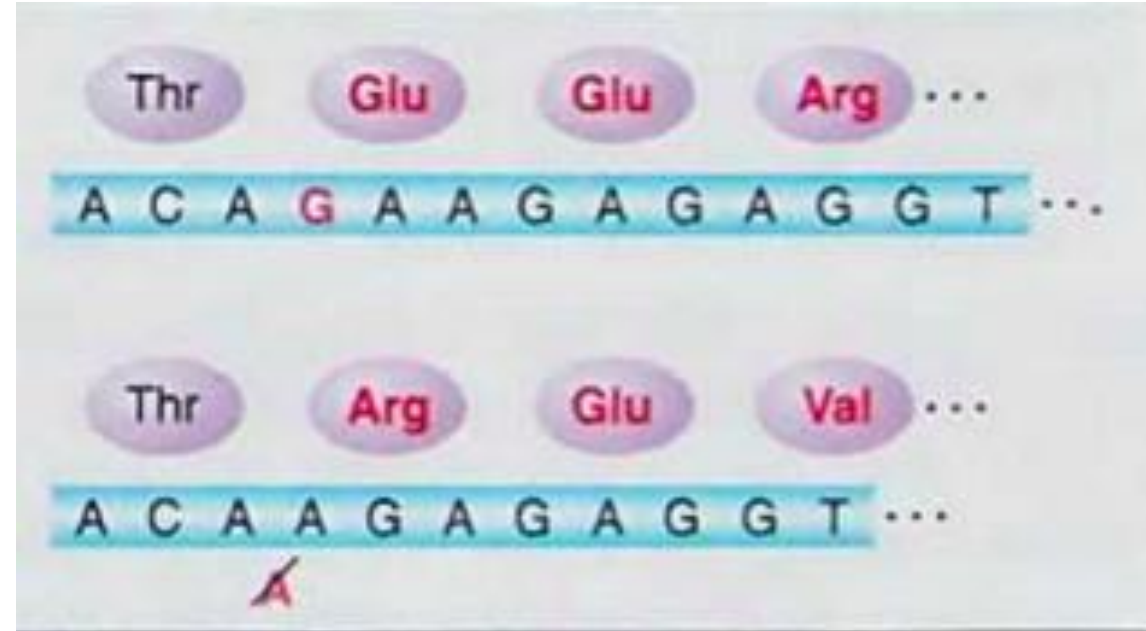
Tipos de mutaciones

- Mutaciones **marco de lectura**.

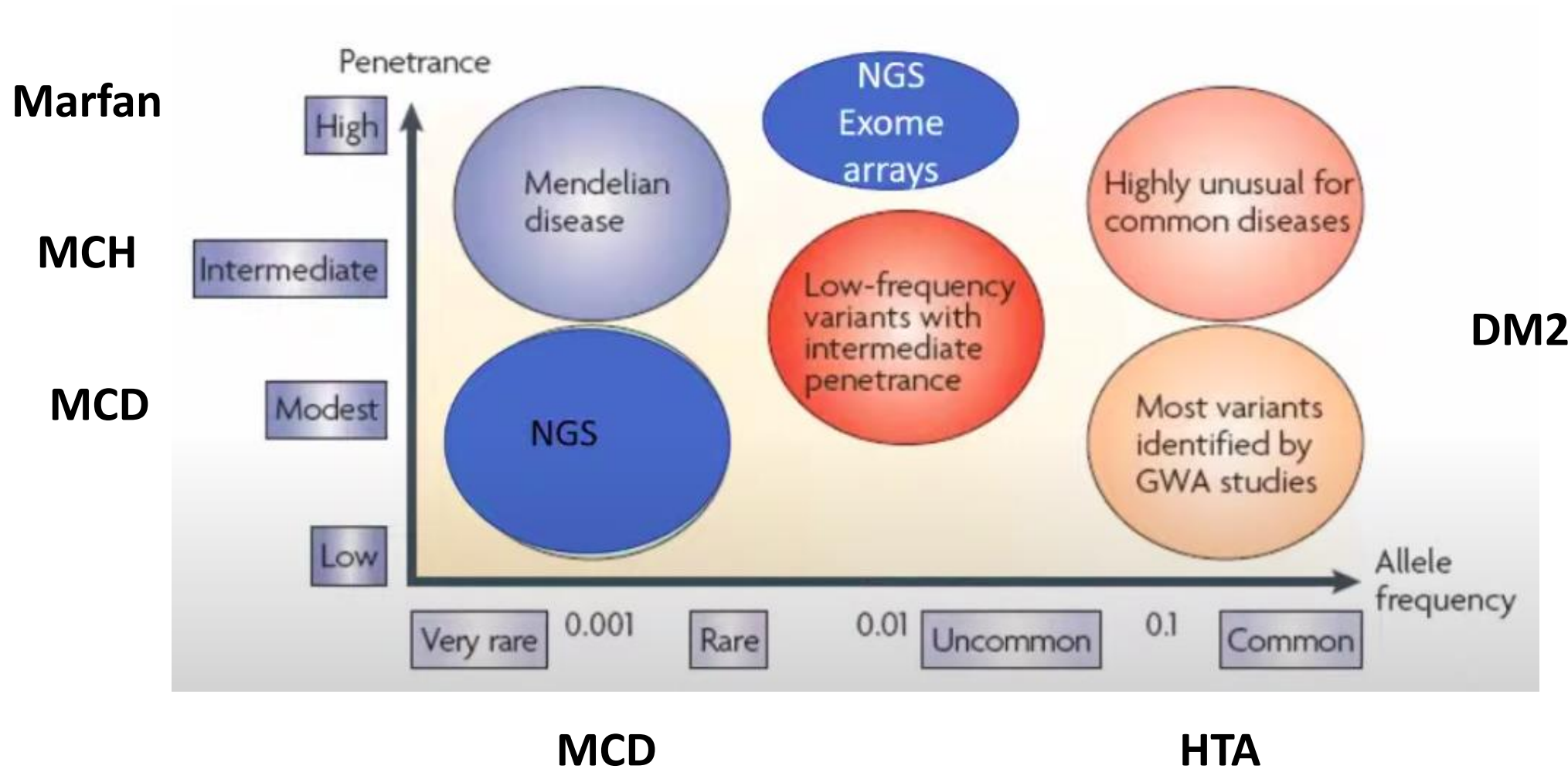
1. Inserciones
2. Delecciones.

■ Mutaciones **nulas**.

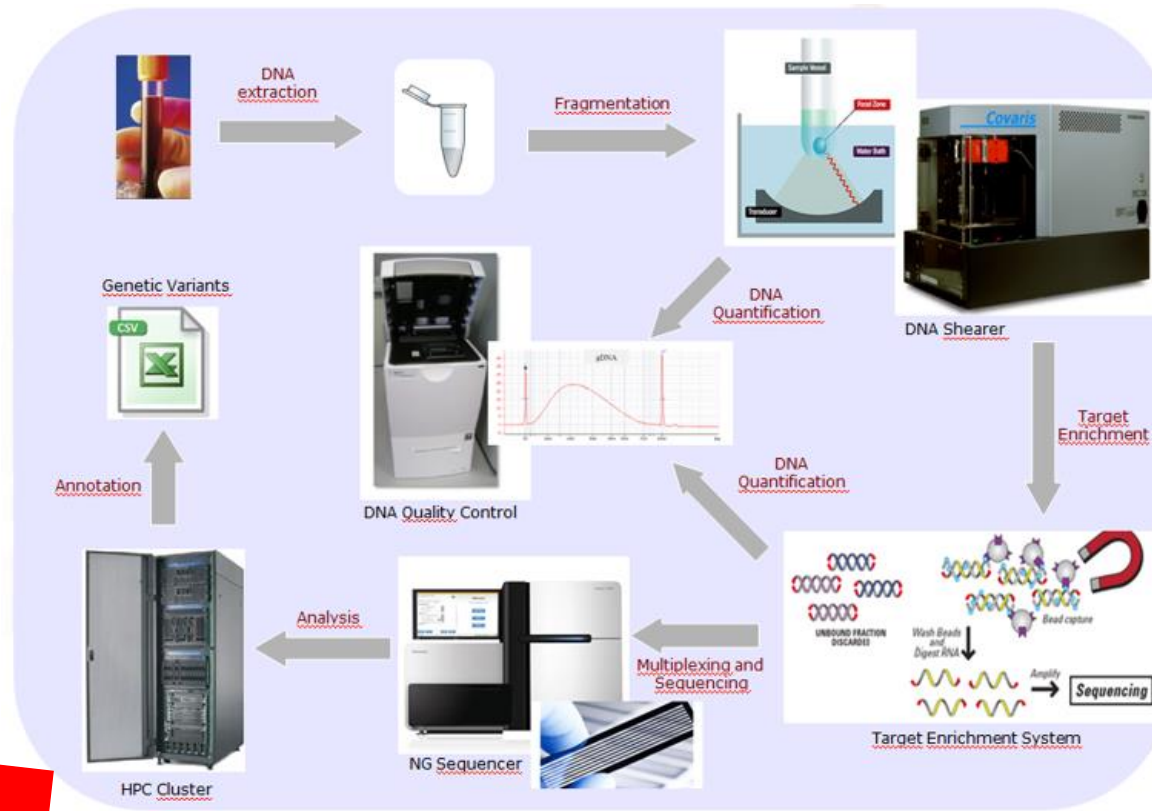
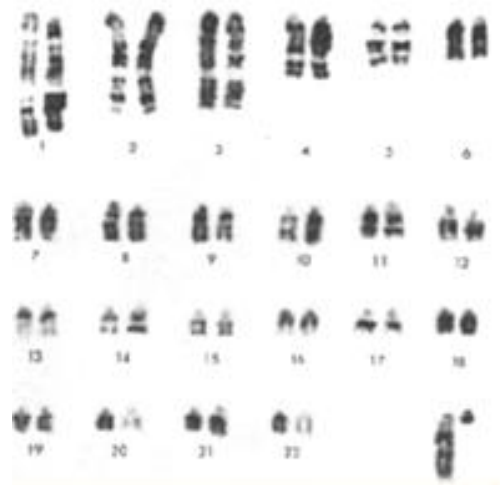
■ Mutaciones **región de splicing**.



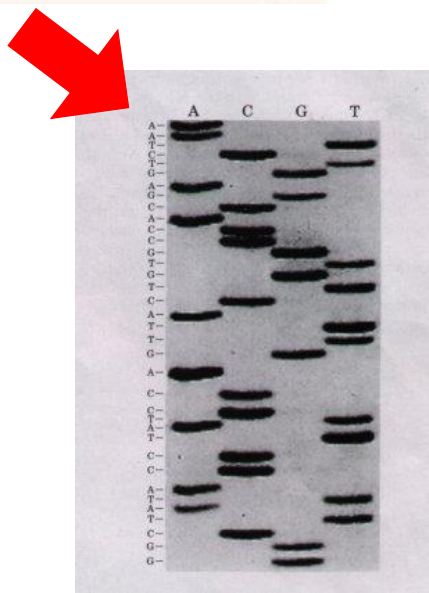
Cómo identificar un rasgo genético



Tipos de estudios genéticos

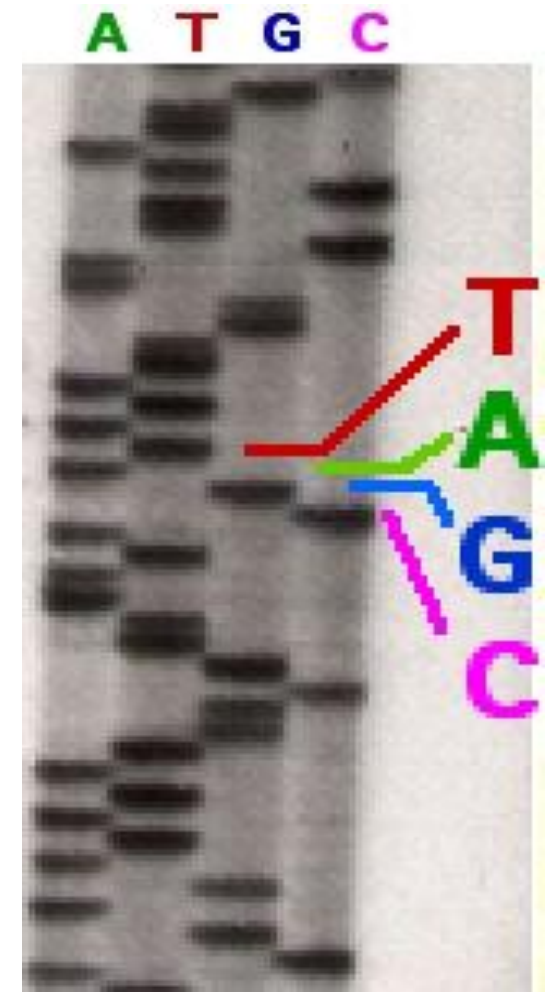
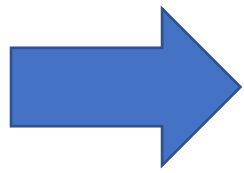
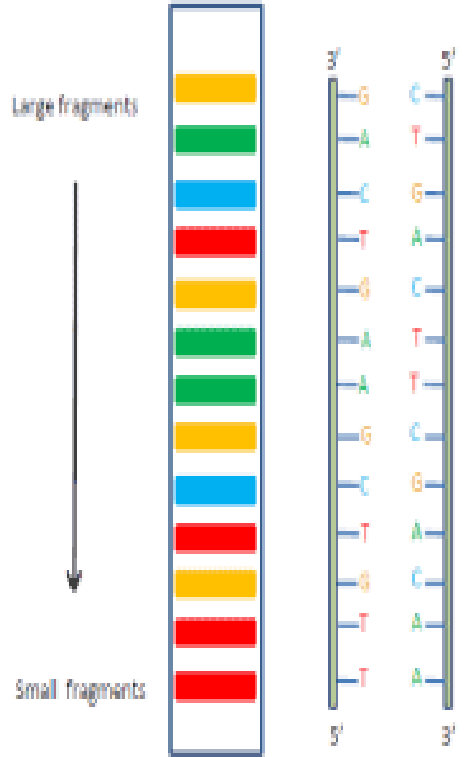
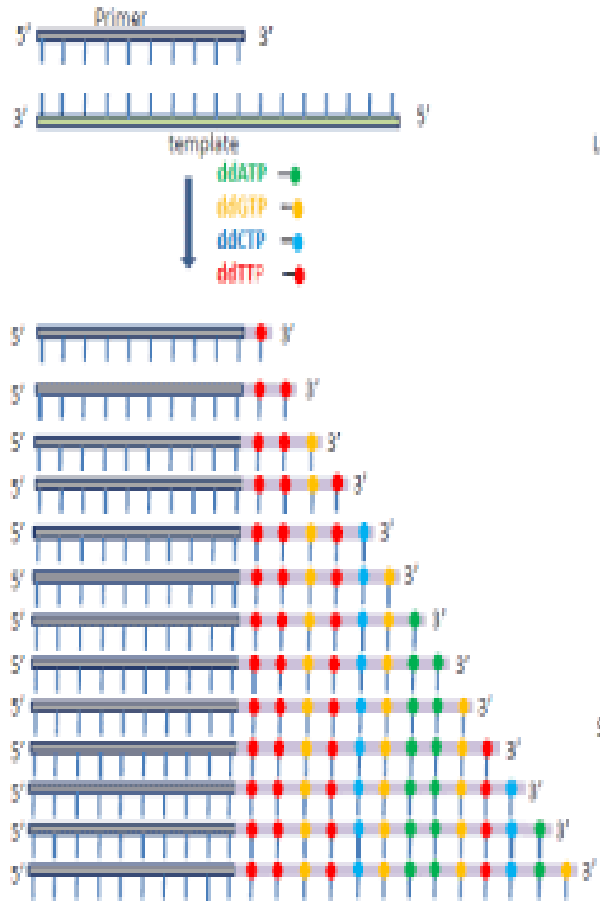


- Cariotipo
- FISH
- Estudio sanger
- Panell NGS
- MLPA
- Exoma (clínico)
- Genoma.

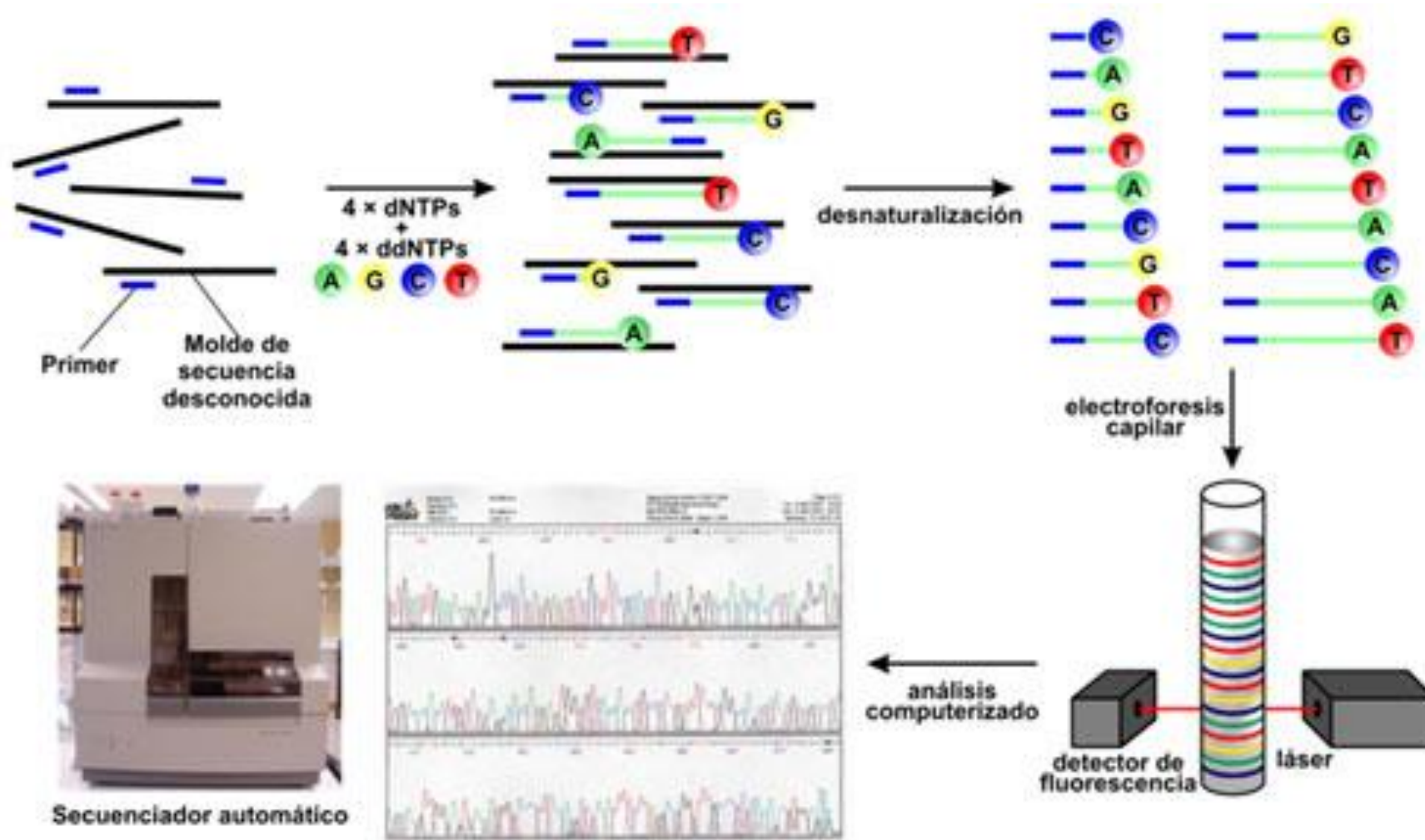


Distintos estudios ⇔ Distinta interpretación

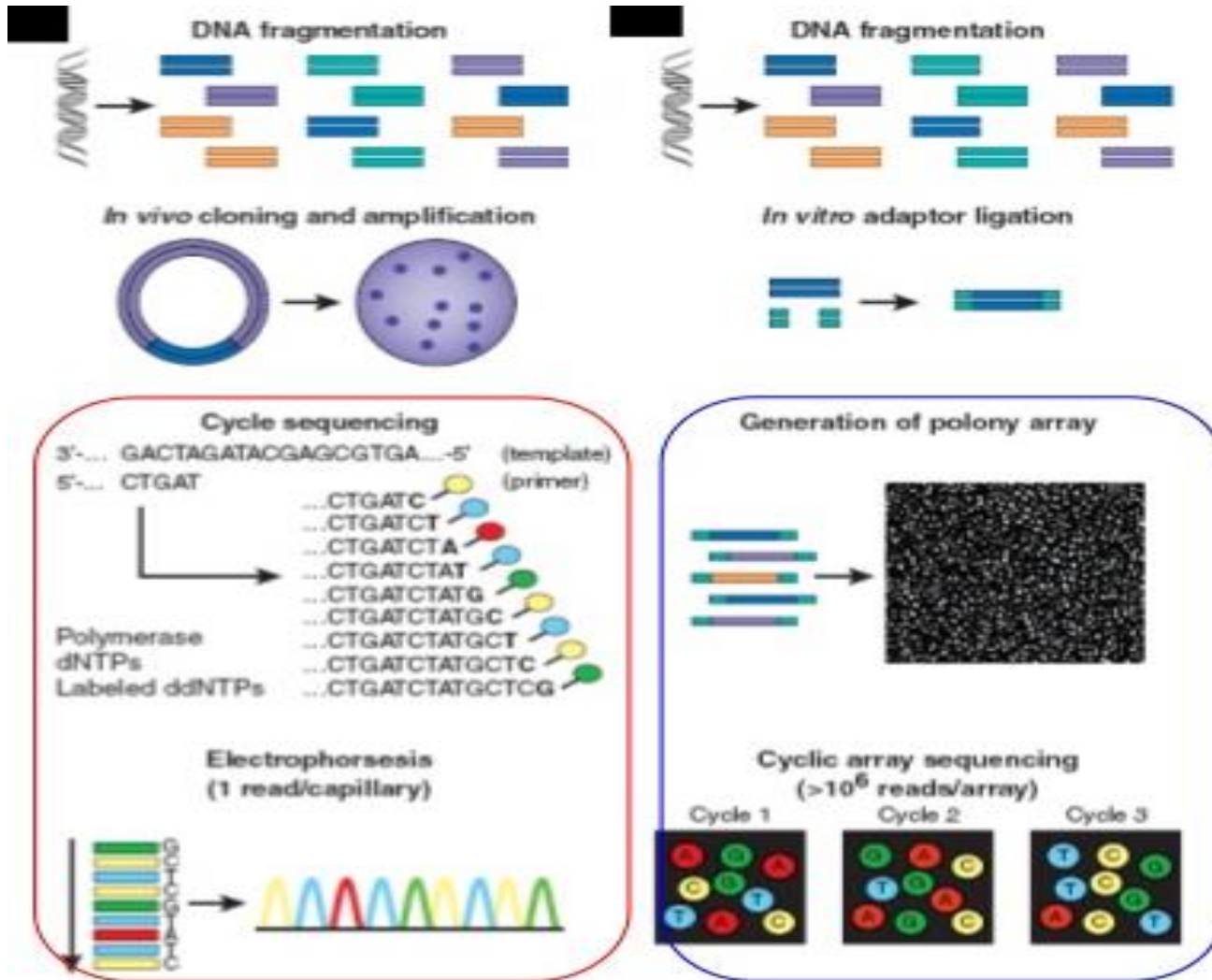
Secuenciación



Secuenciación

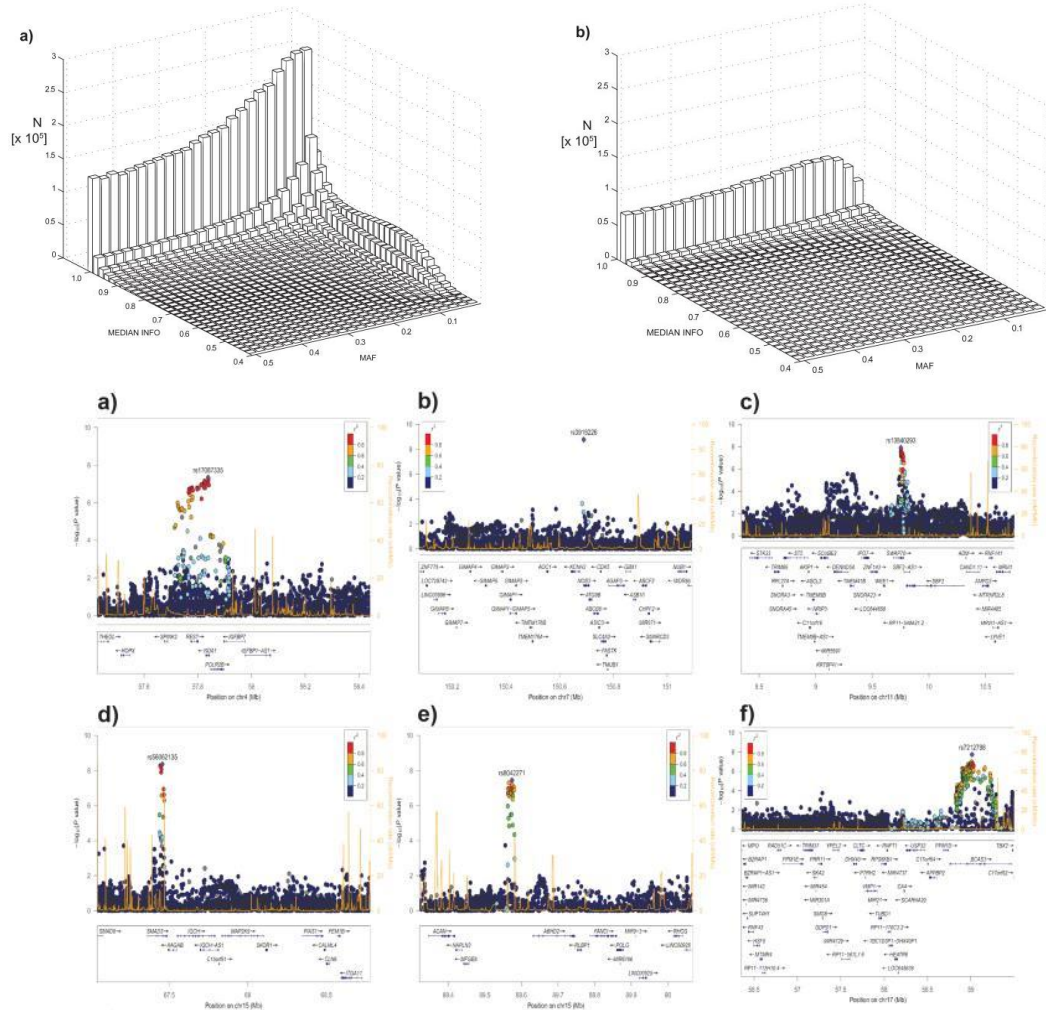


Sanger y NGS

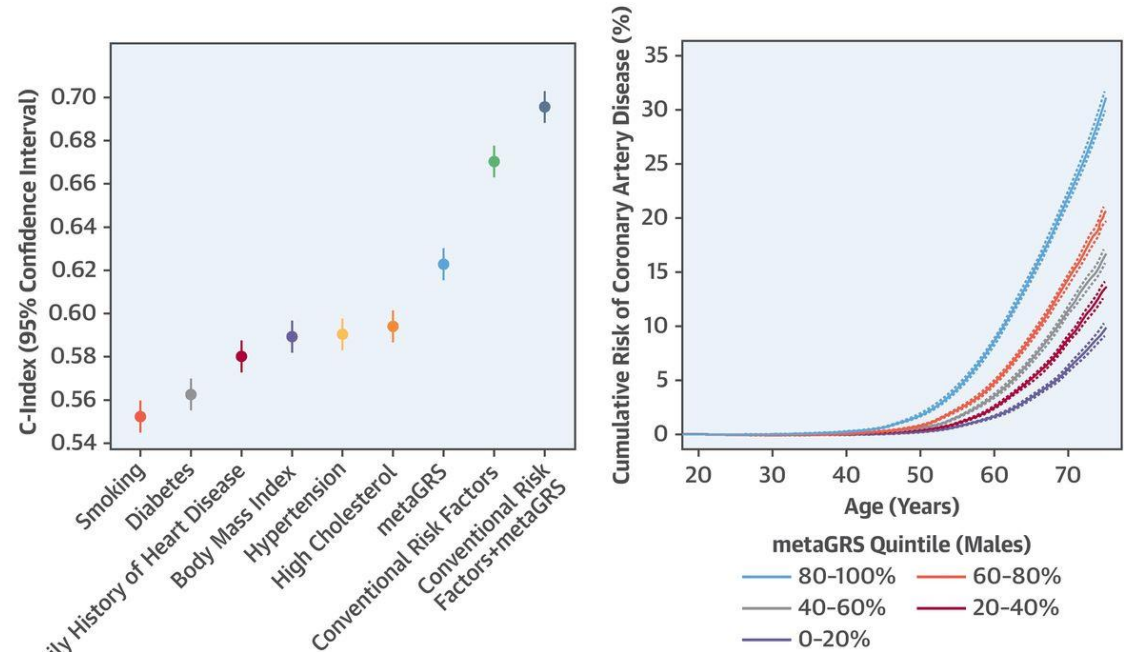


- NGS ofrece la mejor calidad y coste-eficiencia.
- Paneles por NGS mejor opción en el caso índice.
- Sanger opción en estudio familiares.
- MLPA opción en CNVs.
- Exoma en investigación, casos concretos.

Genética en enfermedades complejas



CENTRAL ILLUSTRATION: Genomic Risk Score for Coronary Artery Disease



A genomic risk score for coronary artery disease
 Greater association with future coronary artery disease than any single conventional risk factor
 Independent of yet complements conventional risk factors
 Provides meaningful lifetime risk estimates of coronary artery disease
 Quantifiable at or before birth and shows potential for risk screening in early life

Inouye, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(16):1883-93.

Interpretación estudio genético

Bioinformáticos

Genetistas

Biólogos

Cardiólogos



Interpretación estudio genético

Datos de laboratorio

- Características de la mutación.
- Grado de conservación.
- Magnitud del cambio.
- Predictores bioinformáticos.
- Estudios funcionales.
- Modelos animales.
- Presentación “de novo”.

Información clínica

- Bases de datos poblacionales.
- Bases de datos enfermedades genéticas.
- Prevalencia enfermedad.
- Publicaciones previas.
- Grado de cosegregación.
- Patrón de herencia.

Informe estudio genético

	Benign		Pathogenic			
	Strong	Supporting	Supporting	Moderate	Strong	Very Strong
Population Data	MAF is too high for disorder <i>BA1/BS1</i> OR observation in controls inconsistent with disease penetrance <i>BS2</i>			Absent in population databases <i>PM2</i>	Prevalence in affecteds statistically increased over controls <i>PS4</i>	
Computational And Predictive Data		Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product <i>BP4</i> Missense in gene where only truncating cause disease <i>BP1</i> Silent variant with non predicted splice impact <i>BP7</i>	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product <i>PP3</i>	Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before <i>PM5</i> Protein length changing variant <i>PM4</i>	Same amino acid change as an established pathogenic variant <i>PS1</i>	Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease <i>PVS1</i>
Functional Data	Well-established functional studies show no deleterious effect <i>BS3</i>		Missense in gene with low rate of benign missense variants and path. missenses common <i>PP2</i>	Mutational hot spot or well-studied functional domain without benign variation <i>PM1</i>	Well-established functional studies show a deleterious effect <i>PS3</i>	
Segregation Data	Non-segregation with disease <i>BS4</i>		Co-segregation with disease in multiple affected family members <i>PP1</i>	Increased segregation data →		
De novo Data				<i>De novo</i> (without paternity & maternity confirmed) <i>PM6</i>	<i>De novo</i> (paternity & maternity confirmed) <i>PS2</i>	
Allelic Data		Observed in <i>trans</i> with a dominant variant <i>BP2</i> Observed in <i>cis</i> with a pathogenic variant <i>BP2</i>		For recessive disorders, detected in <i>trans</i> with a pathogenic variant <i>PM3</i>		
Other Database		Reputable source w/out shared data = benign <i>BP6</i>	Reputable source = pathogenic <i>PP5</i>			
Other Data		Found in case with an alternate cause <i>BP5</i>	Patient's phenotype or FH highly specific for gene <i>PP4</i>			

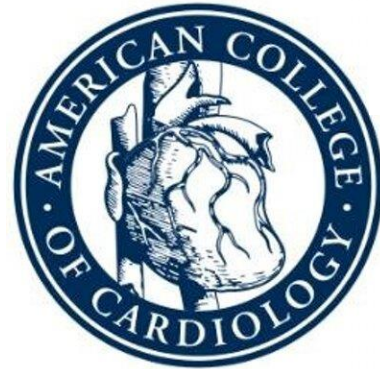


Protocolos en cardiopatías familiares

- Múltiples guías.



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY



Canadian
Cardiovascular
Society

Leadership. Knowledge. Community.



ESC

Working Group
Myocardial &
Pericardial Diseases

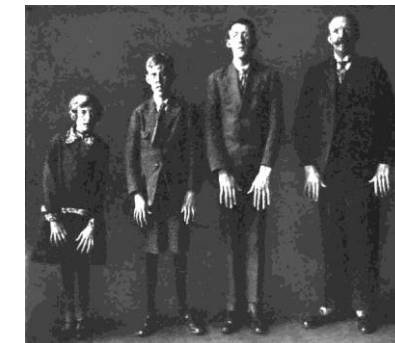
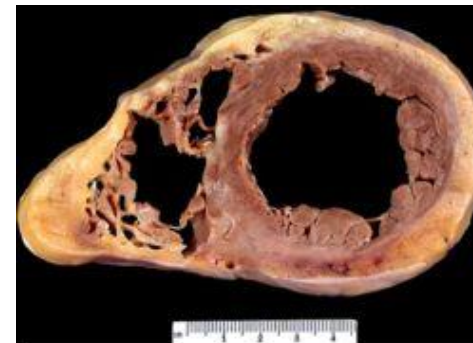


SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGÍA



Vall
d'Hebron

- Múltiples patologías.



Liderando el conocimiento del mañana

CardioAdvancedForum

Protocolo de actuación en cardiopatías familiares



Artículo especial

Protocolo de actuación en las cardiopatías familiares:
síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación

Roberto Barriaes-Villa^{a,*}, Juan Ramón Gimeno-Blanes^b, Esther Zorio-Grima^c, Tomás Ripoll-Vera^d,
Artur Evangelista-Masip^{e,f}, Àngel Moya-Mitjans^{e,g}, Luis Serratosa-Fernández^{h,i},
Dimpna C. Albert-Brotons^{j,k}, José Manuel García-Pinilla^{l,m} y Pablo García-Pavía^{n,o}

Unidades
multidisciplinares
“centros de referencia”

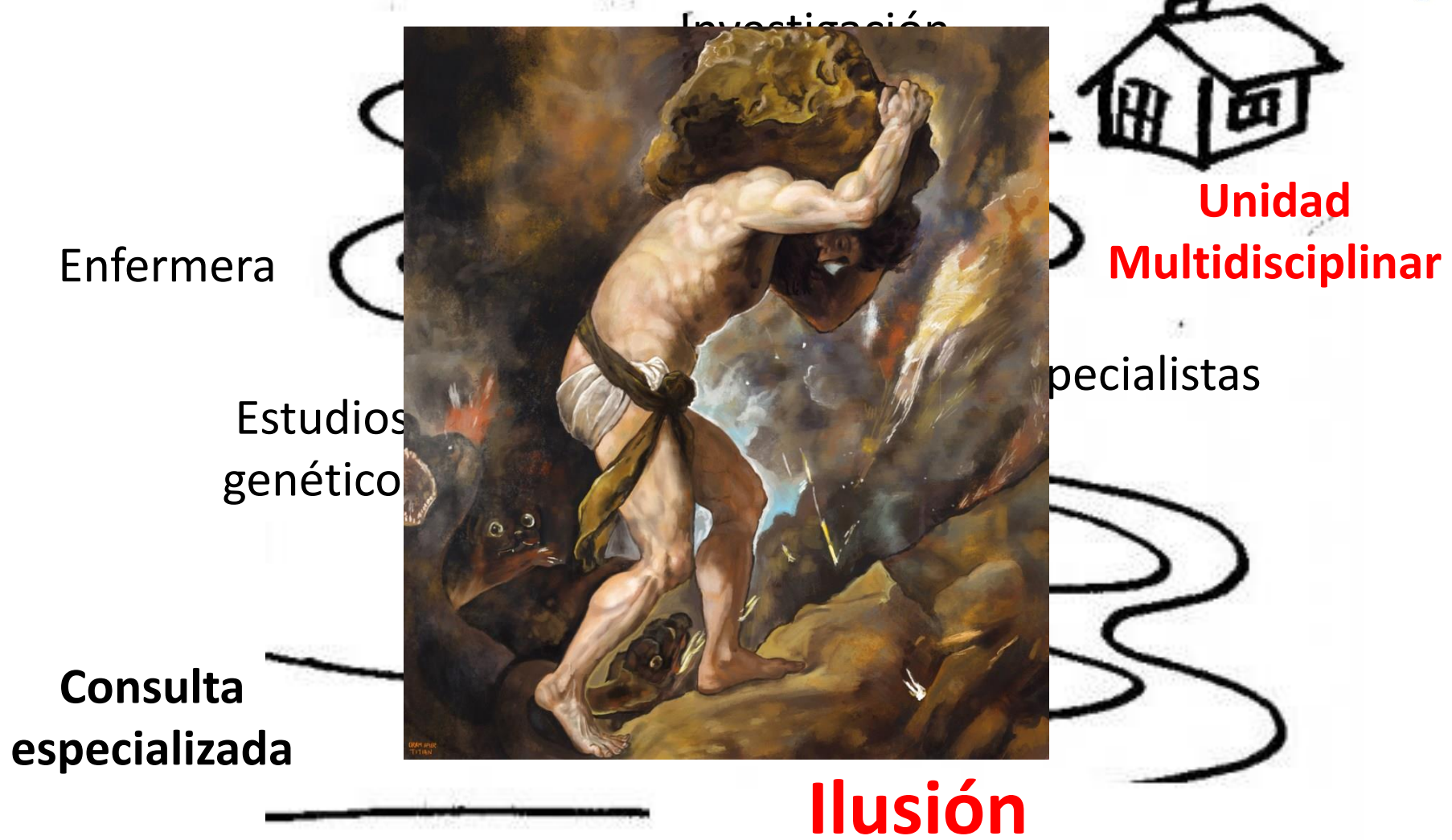


Estudio
familiar



Realización
estudios
genéticos

Proceso continuo



Conclusiones

- Hoy en día tanto las enfermedades genéticas clásicas como las comunes son tributarias de realización de estudios genéticos en cardiología.
- Los paneles NGS, sanger y técnicas de análisis de polimorfismos son las técnicas más empleadas en cardiología.
- Debe extenderse y generalizarse el uso y la interpretación de técnicas de diagnóstico genético básico pese a la existencia de unidades de cardiogenética hiperespecializadas.



0.989321

