



Cardiopatías familiares: perspectiva del genetista.

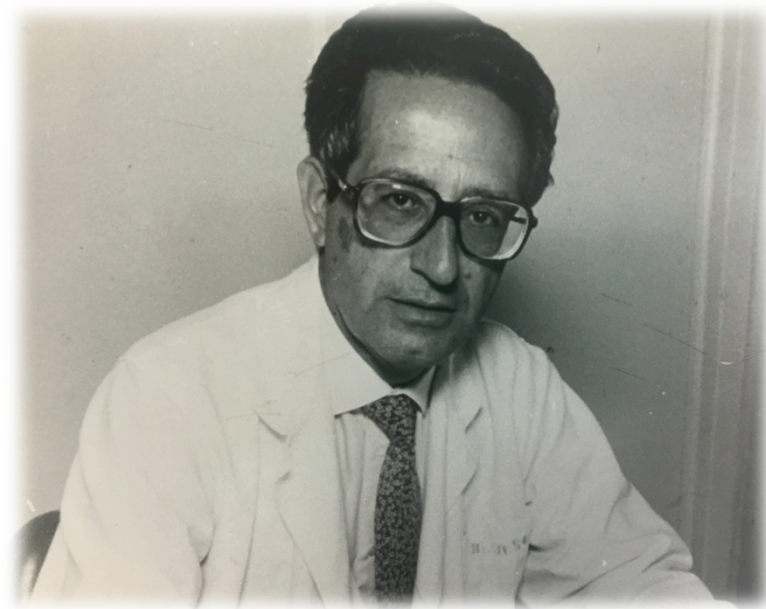
Rosa Riveiro Álvarez
Servicio de Genética
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz



LI Lección Conmemorativa Jiménez Díaz.
Madrid, 16 de Mayo de 2019.

Creación del Servicio de Genética de la FJD

- ✓ 1962: Creación del **1^{er} Servicio de Genética** hospitalario español en el HUFJD
- ✓ Jefe Asociado del **Servicio de Cardiología**
- ✓ 1965: **Cursos de Genética**, publicación de textos científicos
- ✓ 1971: Fundación de la **AEGH** (1^{er} presidente)
- ✓ Actividad **asistencial, docente e investigadora**.



Profesor Andrés Sánchez Cascos

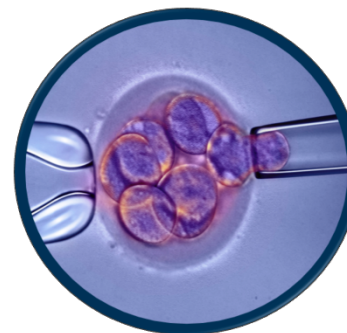
DG posnatal



DG prenatal



DG preimplantatorio



Consulta



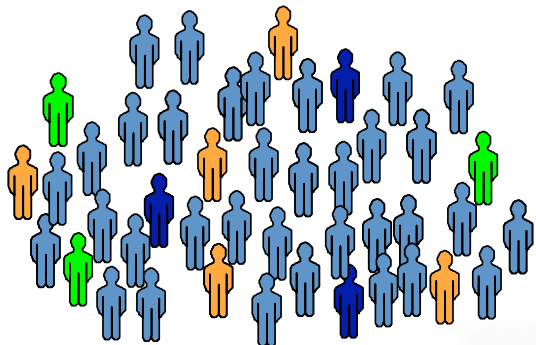
Genética Molecular



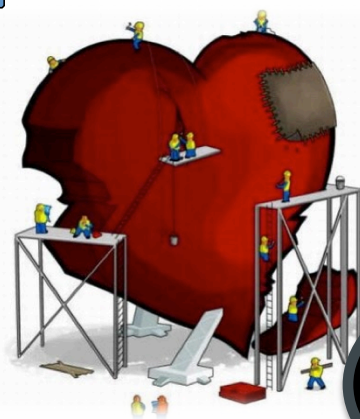
Citogenética



✓ Incidencia: 1:1.000 = **40.000 fallecimientos/año** en España



✓ Individuos **jóvenes** (<30 años)



**Miocardiopatías
&
Canalopatías**

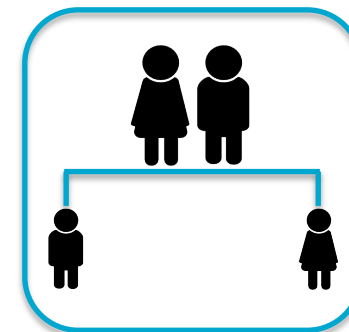


✓ Altamente **tratables**



✓ Riesgo potencial de **muerte súbita cardiaca (MSC)**

✓ Herencia **AD**





✓ **DGP:**
variante patogénica en la familia

S. Ginecología



S. Cardiología



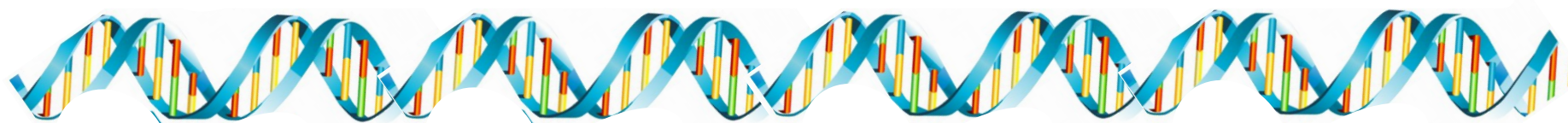
S. Pediatría



Servicio de Genética



- ✓ **Consulta pretest:** HC, AF, est. genéticos
- ✓ **Laboratorio:** prueba, interpretación, informe
- ✓ **Consulta posttest:** comunicación de resultados



2.014

2.015

2.016

2.017

2.018

2.019



NGS



ILMN



SG



IIS-FJD



Canalopatías



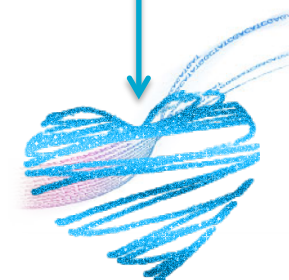
Miocardopatías



Síndromes con afectación cardiovascular



Cardiopatías congénitas



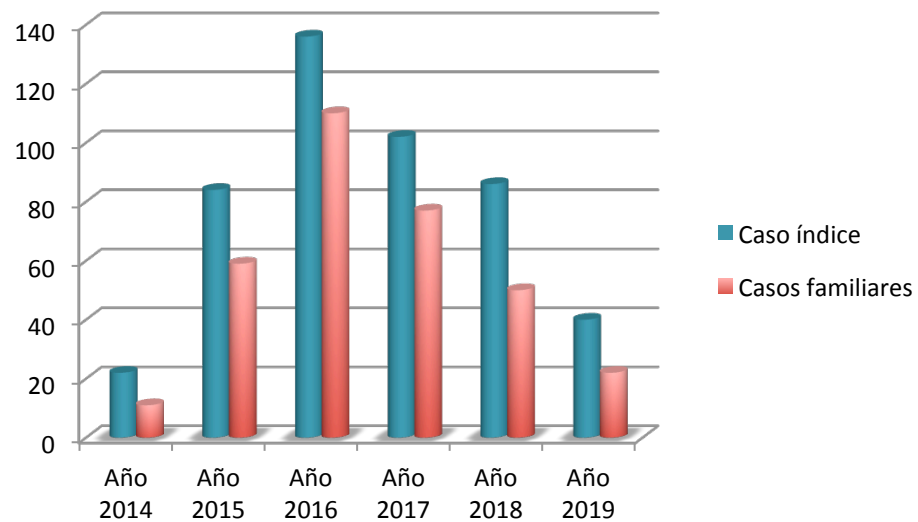
Exoma clínico filtrado:

- ✓ > nº genes
- ✓ CNVs



The European Molecular Genetics Quality Network

Control de calidad



Tipos de pruebas

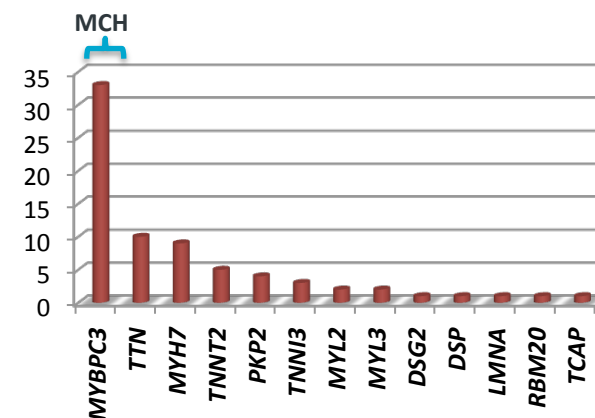
- ✓ Casos estudiados:
 - >600 familias CF
 - >100 MFS

- ✓ pruebas **diagnósticas** (afectos)

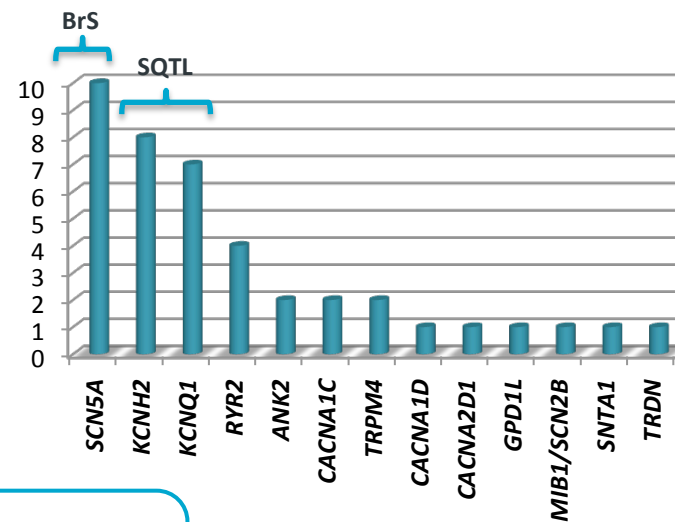
- ✓ pruebas **predictivas** (asintomáticos)

- ✓ Criterios de inclusión:
 - **Casos esporádicos (edad)**
 - **Casos familiares**

Miocardiopatías	Tasa diagnóstica (Clase IV, Clase V)	HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing
MC hipertrófica	29,5%	60% familiar; 30% esporádica
MC dilatada	30%	15-25%
MC no compactada	16,6%	15-20%
DAVD	44,4%	30-70%
MC restrictiva	0%	5%



Canalopatías	Tasa diagnóstica (Clase IV, Clase V)	HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing
Sd. QT largo	26%	75% (KCNQ1, KCNH2 & SCN5A)
Sd. Brugada	16,6%	25% (SCN5A)
TVCP	0%	65% (RYR2 & CASQ2)
CCD	0%	5%
Sd. QT corto	0%	<5%
FA	0%	<5%

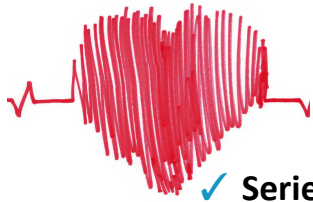


Selección de los casos:

- ✓ Diagnóstico clínico preciso ("QT en el límite...")
- ✓ Componente familiar (vs. casos esporádicos)

Estudios genéticos:

- ✓ Análisis de CNVs (SQTL)



Cardiopatías Familiares

- ✓ **Serie de pacientes:** >600 casos (NGS)
- ✓ **Panel personalizado:** 141 genes
- ✓ **Criterios de inclusión:**
 - casos esporádicos (<50 años)
 - casos familiares
- ✓ **Tasas de detección:**
 - **26%** Sd. QT largo [75%]
 - **16,6%** Sd. Brugada [25%]

Cáncer Familiar

- ✓ **Serie de pacientes:** >1700 (NGS)
=> 860 cáncer de mama (50%)
- ✓ **Panel comercial:** 94 genes
- ✓ **Criterios de inclusión:**
 - casos esporádicos (<40 años, bilateral, TN, CO)
 - casos familiares (SEOM)
- ✓ **Tasas de detección:**
 - **7%** cáncer de mama [5-10%]
 - **62%** genes *BRCA1&BRCA2* [50%]





Cardiopatías Familiares & Cáncer Familiar



Análisis bioinformático: pipeline comercial vs. pipeline IIS-FJD; N=140

- ✓ 4 variantes patogénicas (FN) => **2,8% tasa de detección**
- ✓ 2 pipelines por paciente => **100% concordancia**
- ✓ análisis de CNVs => **validación** mediante MLPA
- ✓ análisis retrospectivo IIS-FJD => **en proceso**



Revisión de las VUS: NO incluidas en la tasa de detección

- ✓ VUS reclasificadas => **100% clase 1 & clase 2**



Estratificar la tasa de detección: casos familiares vs. casos esporádicos

- ✓ ¿Diferencias significativas? > **en proceso**



✗ DTCs (*Direct-to-costumer tests*):

- **Directo** al paciente
- Ancestros, **riesgo** de enfermedad, portadores enf AR, respuesta a fármacos, etc.
- No HF, coste...



✓ **Ambry Genetics:**

- Validación: reanálisis del *raw data* DTCs
- N=49

2 de cada 5 muestras presentan FP!!

(Tandy Connor *et al.*; *Genet Med.* 2018)

U. Reproducción

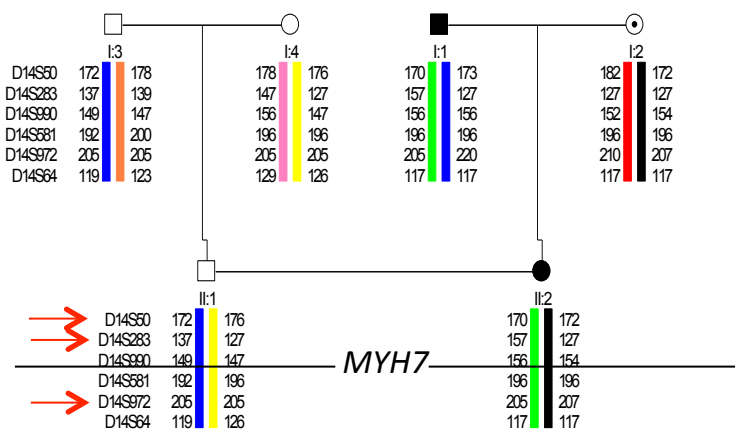
- ✓ Estudio de fertilidad

S. Genética

- ✓ Cariotipo
- ✓ Estudio de informatividad

Cardiogenética = 8% de los DGPs

Enfermedad	Nº familias	Ciclos de FIV	Punciones ováricas	DGPs	Gestaciones	Niños
Sd Marfan	11	25	22	16	4	4
MCH	5	10	7	4	1	X
Sd Alagille	2	2	2	2	1 (en proceso)	
Sd Brugada	1	1 (en proceso)				
Amiloidosis	1	1 (en proceso)				





BrS, SQTL, SQTC, TVCP, FV idiopática



MCH, MCD, MCNC, MCR, DAVD



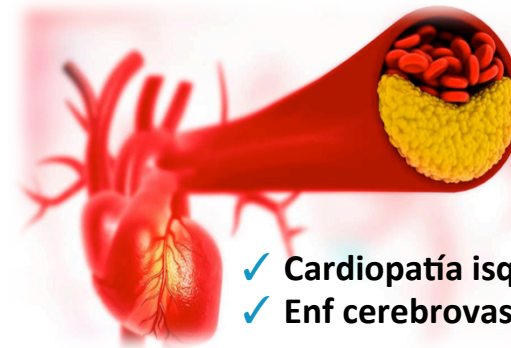
Sd. Marfan, Sd. Loeys-Dietz, TAAD



RASopatías, Sd. Holt-Oram

Abordaje molecular de enfermedades complejas:

- ✓ ADN
- ✓ **Epigenética** (metilación, histonas)
- ✓ Transcriptómica, proteómica, etc.



- ✓ **Cardiopatía isquémica**
- ✓ **Enf cerebrovascular**

Factores de riesgo CV:

HTA
DM
HC

S. Pediatría



Proyecto de investigación:

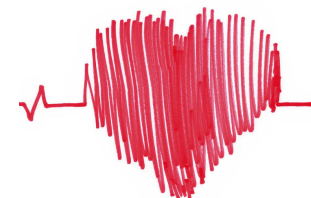
“Estudio de la **etiopatogenia** y análisis de comorbilidades asociadas al **recién nacido pequeño** para la edad gestacional”

- ✓ Cambios en la composición corporal
- ✓ Cambios epigenéticos

Servicio de Genética



- ✓ RN control (nacimiento)
- ✓ RN PEG (nacimiento, 6m, 12m y 24m)



... otras enfermedades complejas...



- ✓ NGS => metilación genoma completo (97% CpG)
- ✓ Genes “on” vs. genes “off”

Para recordar...

El diagnóstico de las
cardiopatías familiares requiere
un abordaje multidisciplinar.



El **rendimiento diagnóstico**
está influido por aspectos
**tecnológicos, clínicos y
genéticos.**



Identificar las variantes
patogénicas proporciona
**opciones preventivas,
terapéuticas y reproductivas**
para los pacientes.



Agradecimientos



H.U. Fundación Jiménez Díaz

S. Genética:	Dra. M^a José Trujillo Dra. Isabel Lorda Dr. Saoud Swafiri Dra. Ana Bustamante Dra. Elvira Rodríguez Pinilla Dra. Fiona Blanco Dr. Pablo Mínguez Miguel Ángel López Jesús Gallego Camilo Vélez Inés García Vara Ionut F. Iancu Lorena de la Fuente Dra. Carmen Ayuso
S. Cardiología:	Dr. José Manuel Rubio Dr. Ángel Miracle Dra. Pepa Sánchez-Borque Dr. Jerónimo Farré
S. Pediatría:	Dra. Nieves Domínguez Dr. Leandro Soriano
S. Ginecología:	Dra. Corazón Hernández



H.U. Rey Juan Carlos



H.U. Infanta Elena



H.Gral. Villalba

S. Cardiología:	Dr. Francisco Herrera Dra. María José Calero
S. Pediatría:	Dra. Olga Carvajal



