Diagnòstic de la Cardiopatia Hereditària a les Illes Balears

II JORNADA DE L´ESTRATÈGIA DE MALALTIES MINORITÀRIES I COMPLEXES DE LES ILLES BALEARS

23 de maig de 2024

Dra. Laura Torres Juan
Unitat de Diagnòstic Molecular
i Genètica Clínica

Son Espases
hospital universitari

01 Importància de la genètica en la malaltia cardíaca

02 Flux de treball actual a la UDMGC per a l'estudi de cardiopaties hereditàries

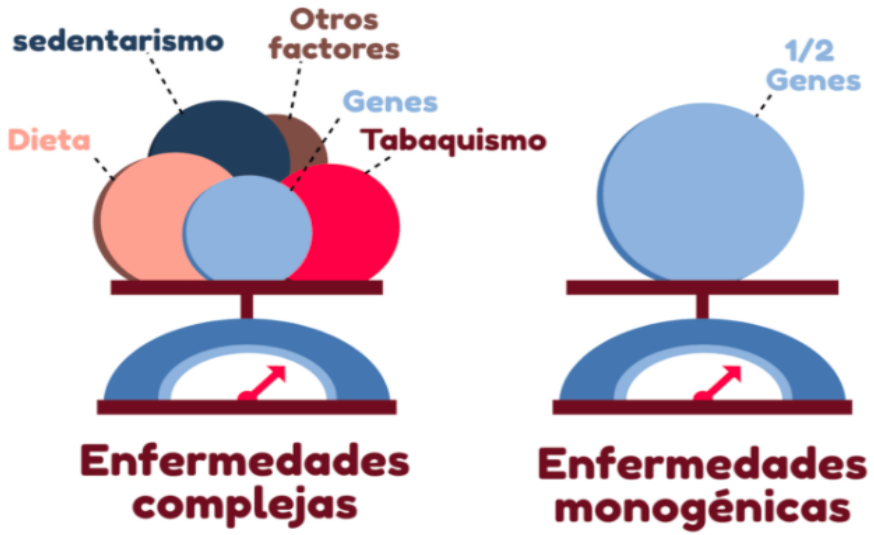
03 Resultats

04 Take home messages

01

Importància de la genètica en la malaltia cardíaca

1. Millores amb les tecnologies de seqüenciació i anàlisi ----> Descobriment de nous gens associats als trastorns cardiovasculars i les vies en les quals participen
2. Gens que determinen el desenvolupament del cor a l'embrió i participen en nombrosos processos necessaris per al seu funcionament i el seu manteniment com:
   - ✓ la contracció muscular
   - ✓ l'elasticitat dels vasos sanguinis
   - ✓ la comunicació entre les cèl·lules del teixit cardíac
3. Les alteracions en aquests gens poden influir en el desenvolupament i l'aparició de múltiples malalties cardiovasculars



Amparo Tolosa, *Genotipia. Imagen: Rubén Megía González, vía Piktochart.*

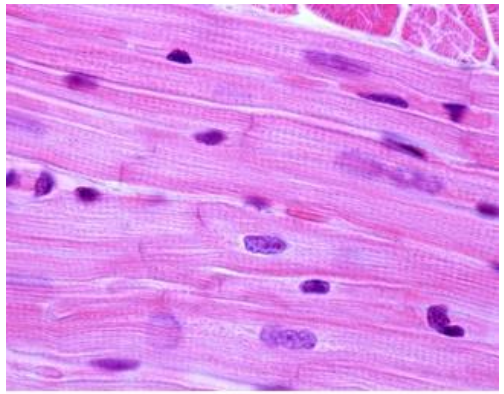
Cardiopaties hereditàries

Són aquelles que estan causades per alteracions en un o molt pocs gens

- ✓ Són les principals causes de mort sobtada, sobretot joves
- ✓ Poden ser esporàdiques, però la majoria són familiars
- ✓ Poden manifestar-se de manera diferent a cada persona. Expressivitat variable
- ✓ És difícil fer un diagnòstic precoç, ja que de vegades, la mort sobtada és el primer indici de l'existència de la malaltia

Classificació de les cardiopaties hereditàries

Miocardiopaties



- Miocardiopatia hipertròfica
- Miocardiopatia dilatada
- Miocardiopatia arritmogènica
- Miocardiopatia restrictiva
- No compactació del VI

Canalopaties

- Síndrome de QT llarg
- Síndrome de QT curt
- Síndrome de Brugada
- Taquicàrdia ventricular polimòrfica catecolaminèrgica

Patologia de l' aorta

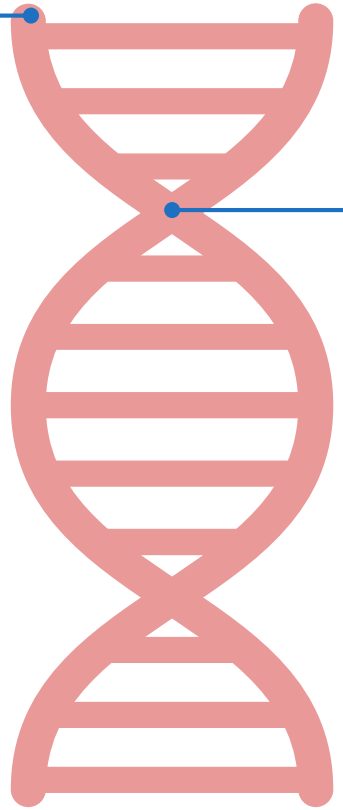
- Dilatació / Aneurisme d' aorta
- Síndrome de Marfan
- Síndrome de Loeys-Dietz
- Síndrome de Ehlers-Danlos

La genètica, una disciplina imprescindible en l' àmbit clínic

És una eina de suport al diagnòstic

La genètica, una disciplina imprescindible en l' àmbit clínic

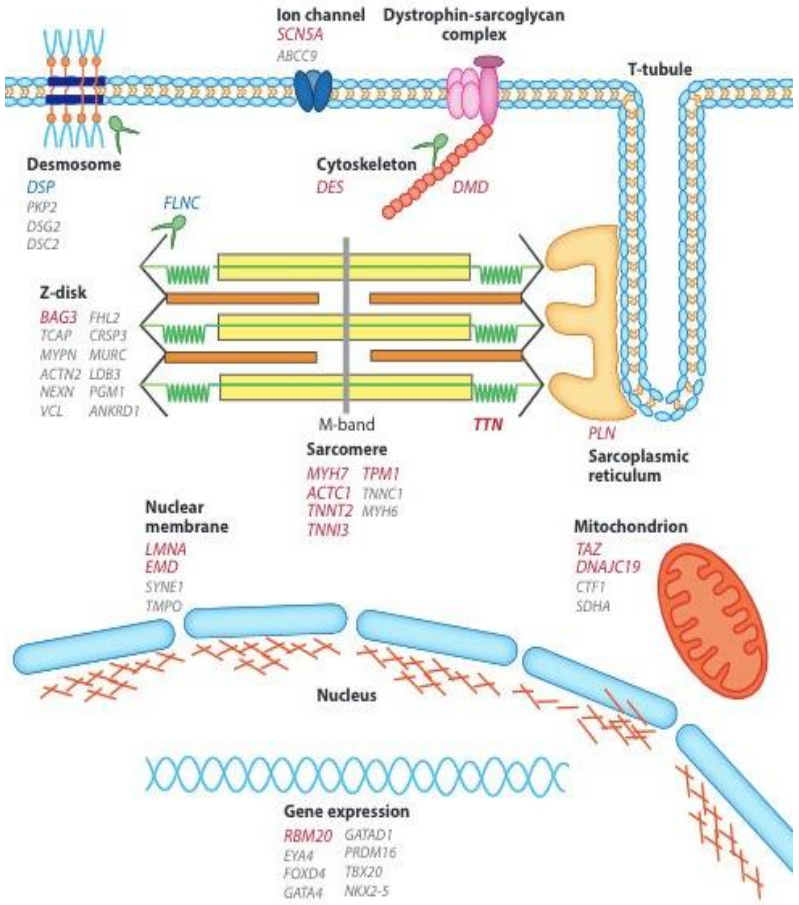
És una eina de suport al diagnòstic



Facilita el coneixement de les causes i mecanismes de com es produeix la malaltia

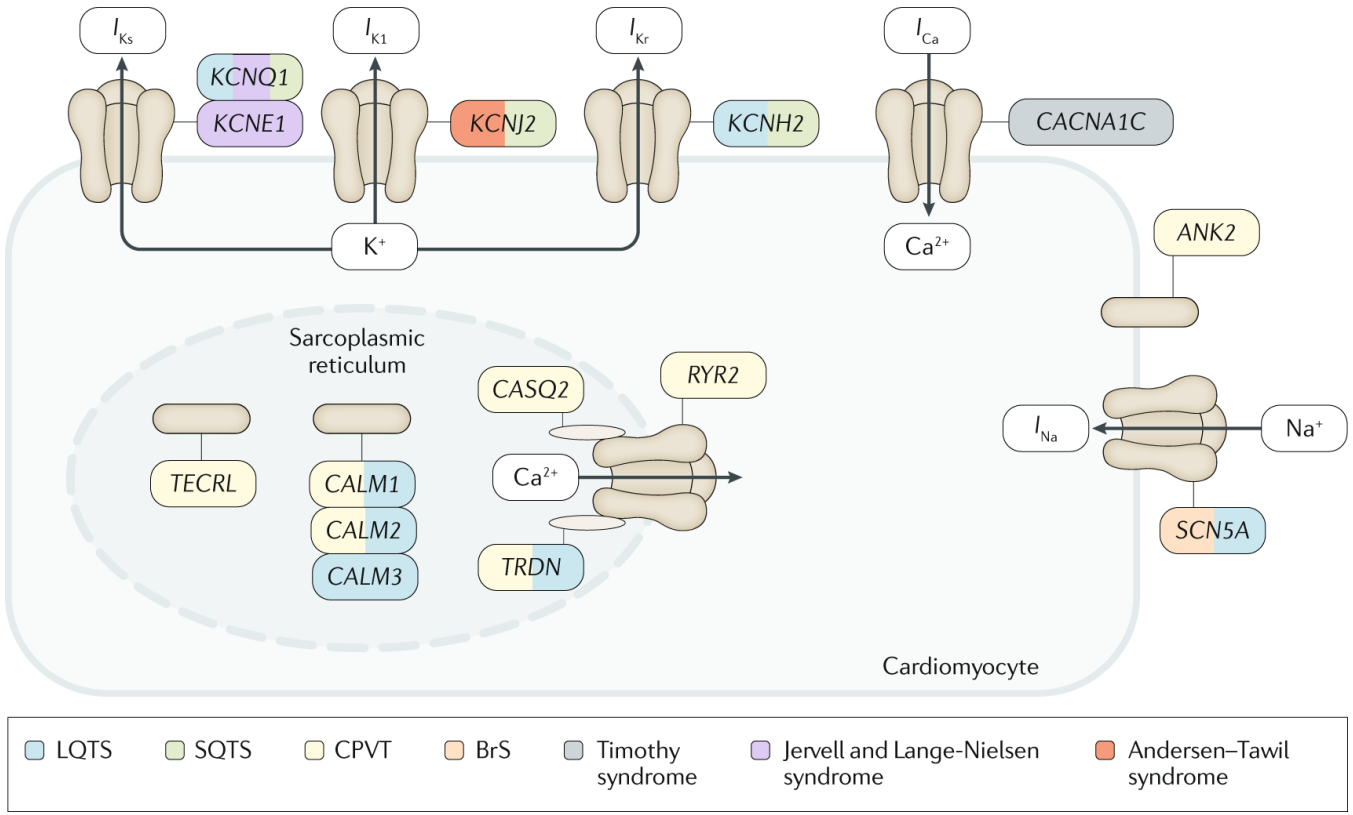
La genètica facilita el coneixement de les causes i mecanismes de com es produeix la malaltia

Miocardiopaties



Yotti R et al. Advances in the Genetic Basis and Pathogenesis of SarcomereCardiomyopathies. Annu. Rev. Genom. Hum. Genet. 2019

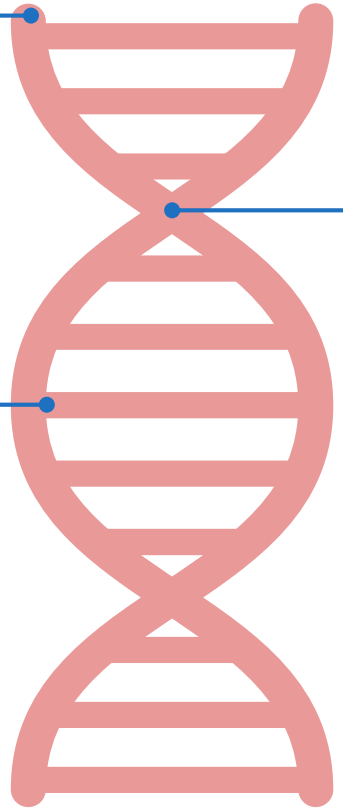
Canalopaties



Schwartz, P.J., Ackerman, M.J., Antzelevitch, C. et al. Inherited cardiac arrhythmias. Nat Rev Dis Primers 6, 58 (2020)

La genètica, una disciplina imprescindible en l' àmbit clínic

És una eina de suport al diagnòstic



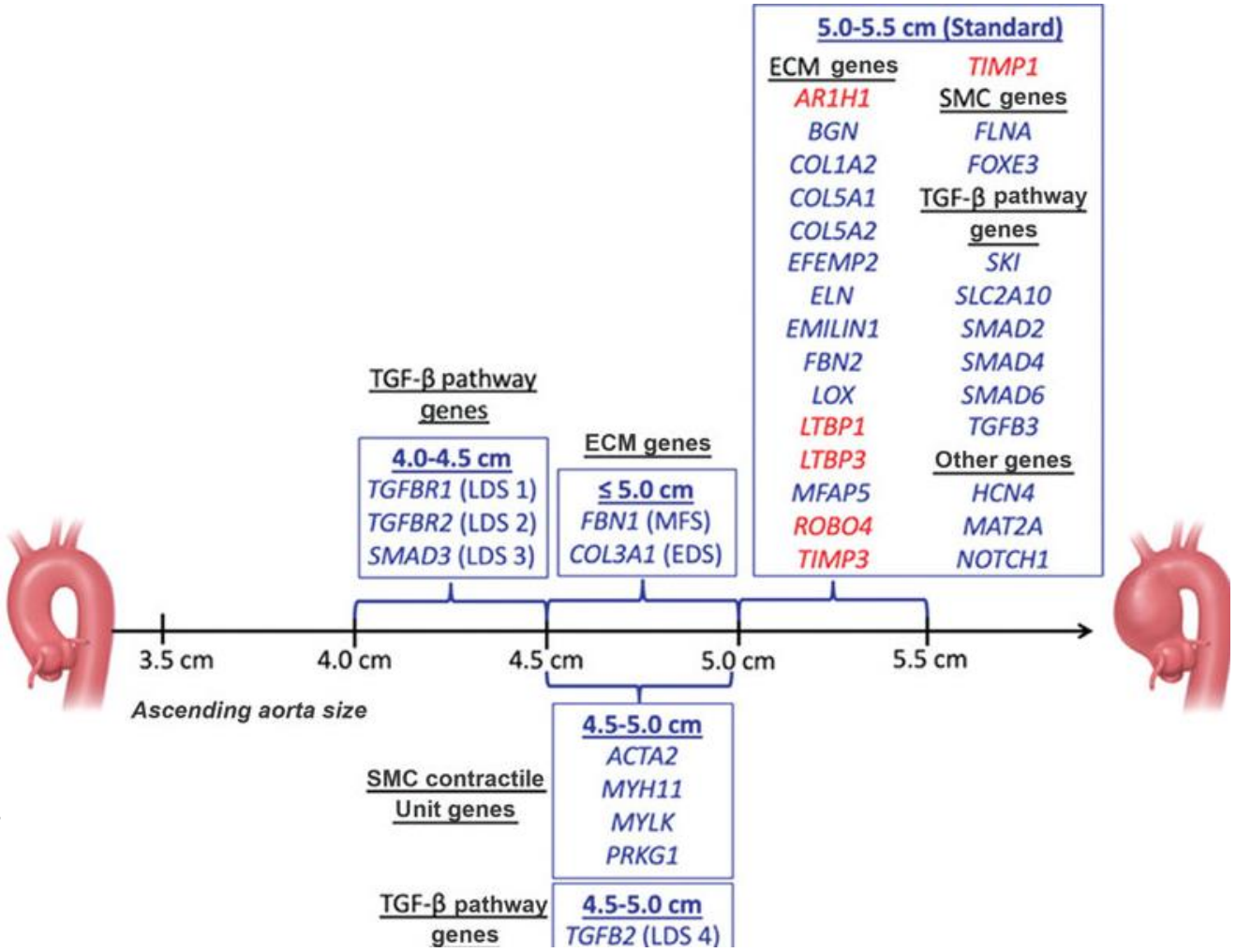
Facilita el coneixement de causes i mecanismes de com es produeix la malaltia

Pot servir per establir mesures preventives o pot tenir un valor pronòstic

La genètica pot servir per establir mesures preventives o pot tenir un valor pronòstic

Patologia de l'aorta

El perfil genètic de cada pacient pot orientar sobre les dimensions aòrtiques recomanades per a la intervenció quirúrgica profilàctica.



- ✓ Gens de la matriu extracel·lular
- ✓ Gens que afecten a la musculatura llisa
- ✓ Gens de la via de senyalització TGF-β

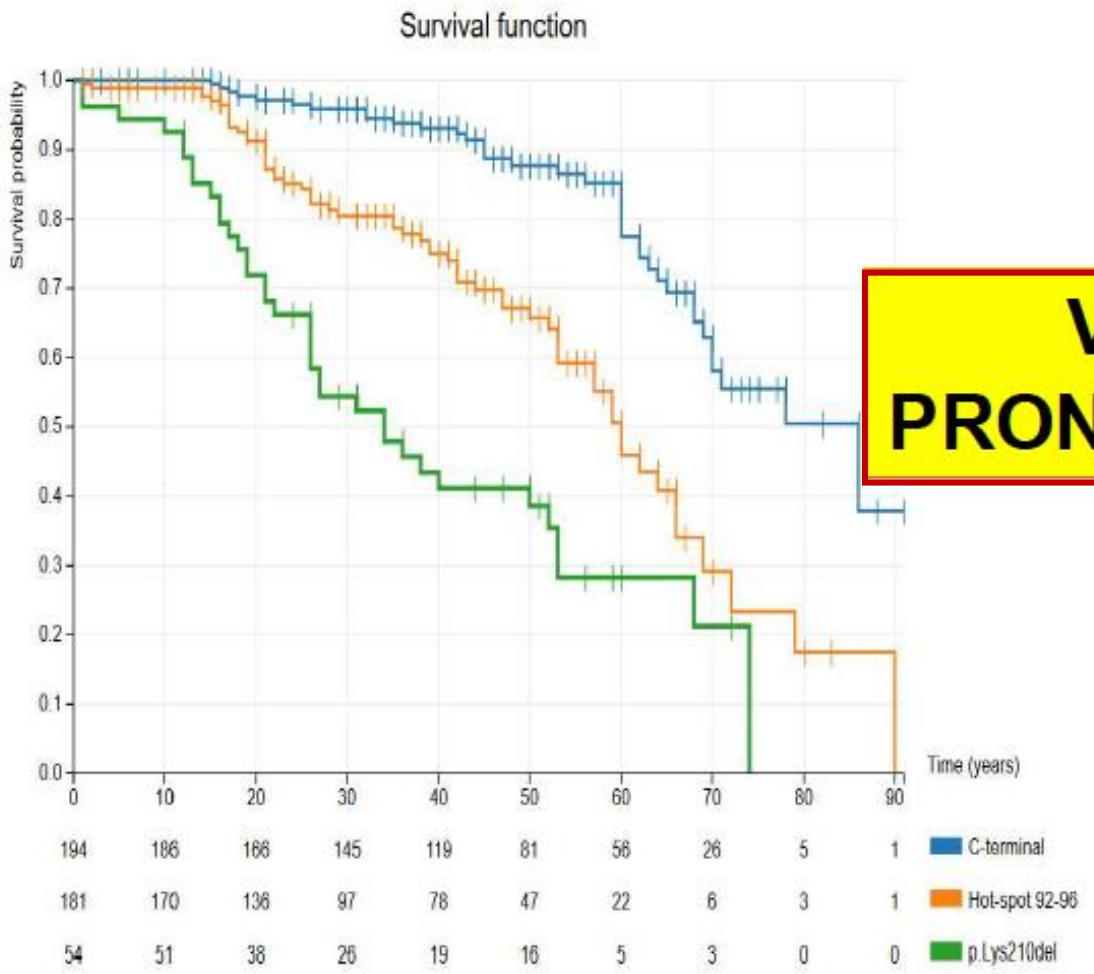
Vinholo TF et al. Genes associatedwith thoracic aortic aneurysm and dissection: 2019 update and clinical implications. Aorta (Stamford) 2019;7(04):99–107

Mutacions en el gen *TNNT2* (troponina T)

Table 5 Impact of genetic testing for the proband

Disease	Diagnostic	Prognostic	Therapeutic
Arrhythmia syndromes			
Long QT syndrome	+++	+++	+++
CPVT	+++	+	+
Brugada syndrome	+	+	+
Progressive cardiac conduction disease	+	+	+
Short QT syndrome	+	+	+
Sinus node disease	−	+	−
Atrial fibrillation	−	+	−
Early repolarization syndrome	−	−	−
Cardiomyopathies			
Hypertrophic cardiomyopathy	+++	++	++
Dilated cardiomyopathy	++	+++	++
Arrhythmogenic cardiomyopathy	+++	++	++
Left ventricular non-compaction	+	+	−
Restrictive cardiomyopathy	+	+	+
Congenital heart disease			
Syndromic CHD	+++	+	−
Non-syndromic CHD	+	−	−
Familial CHD	++	−	−

+++: is recommended/is indicated or useful.
++: can be recommended/can be useful.
+: may be considered/may be useful.
−: is not recommended/is not indicated nor useful.



VALOR PRONÓSTICO!!!

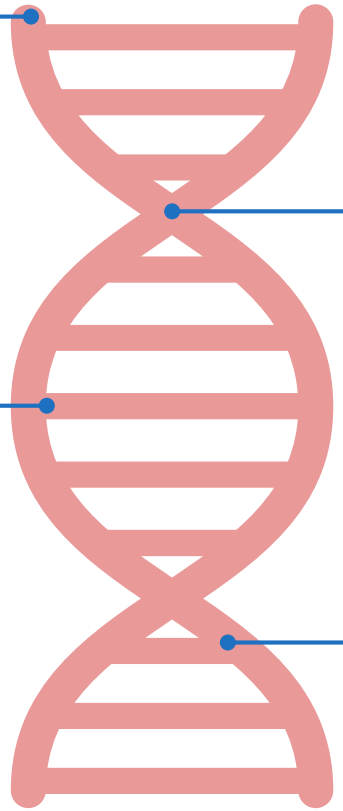
"Actualización en Genética Clínica" (AEGH) 2021

A. Wilde et al. EHRA/HRS/APHRS/LAHRS expert consensus statement on genetic testing (2022)

La genètica, una disciplina imprescindible en l' àmbit clínic

És una eina de suport al diagnòstic

Facilita el coneixement de causes i mecanismes de com es produeix la malaltia



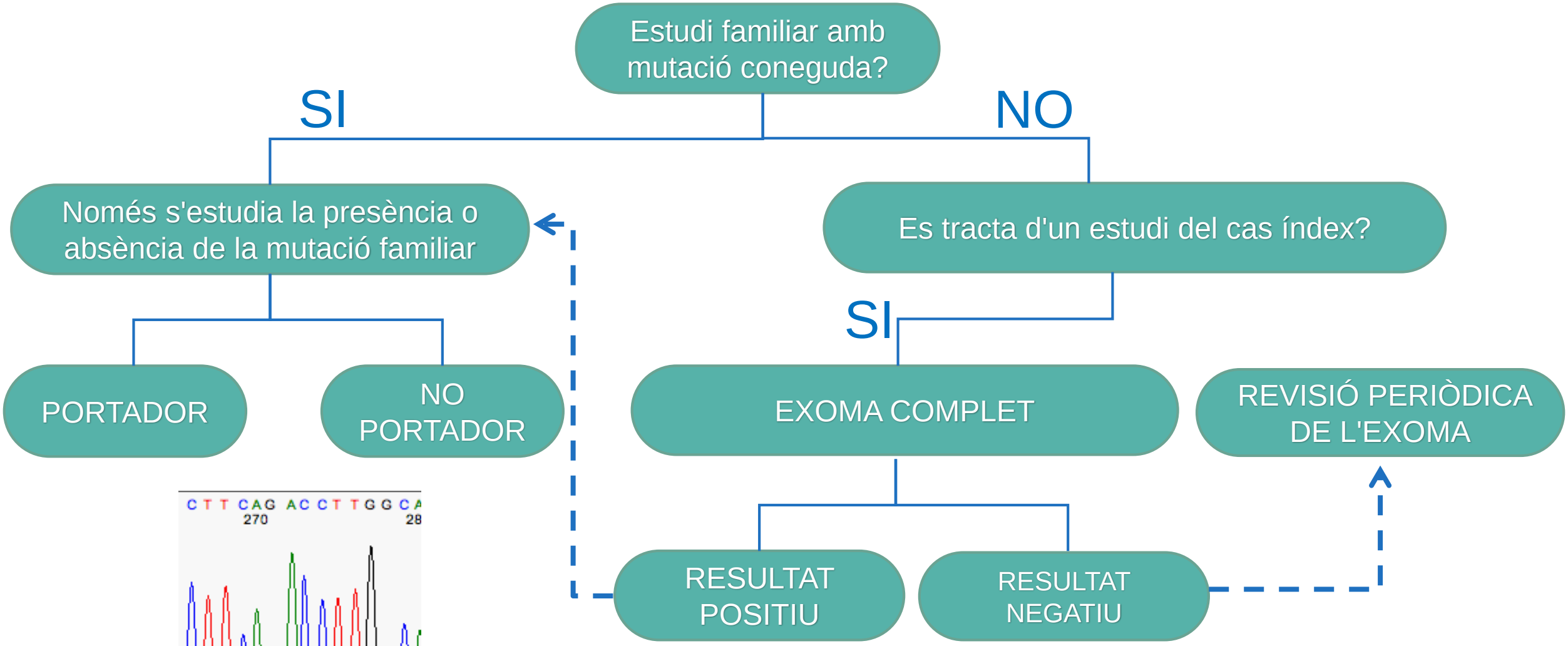
Pot servir per establir mesures preventives o pot tenir un valor pronòstic

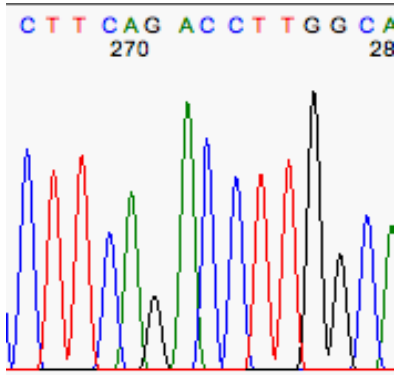
És important per identificar altres familiars que en puguin ser portadors

02

Flux de treball actual a la UDMGC per a l'estudi de cardiopaties hereditàries

Estratègia per als estudis de genètica de cardiopaties hereditàries





Flux de treball per a proves genètiques basades en NGS

1.Avaluació clínica

- ✓ Proves d'imatge
- ✓ Història familiar
- ✓ Consentiment informat

↓

- Serveis de Cardiologia
- Genetistes Clínics
- MUSIB. Estudis de mort sobtada

2. Laboratori Genètica Molecular

Proves d'NGS: seqüenciació de l'exoma complet

↓

- Extracció de l'ADN
- Preparació de llibreries
- Seqüenciació

3. Anàlisi de les variants

- ✓ Filtratge de variants
- ✓ Selecció de variants
- ✓ Classificació ACMG
- ✓ Elaboració informe

↓

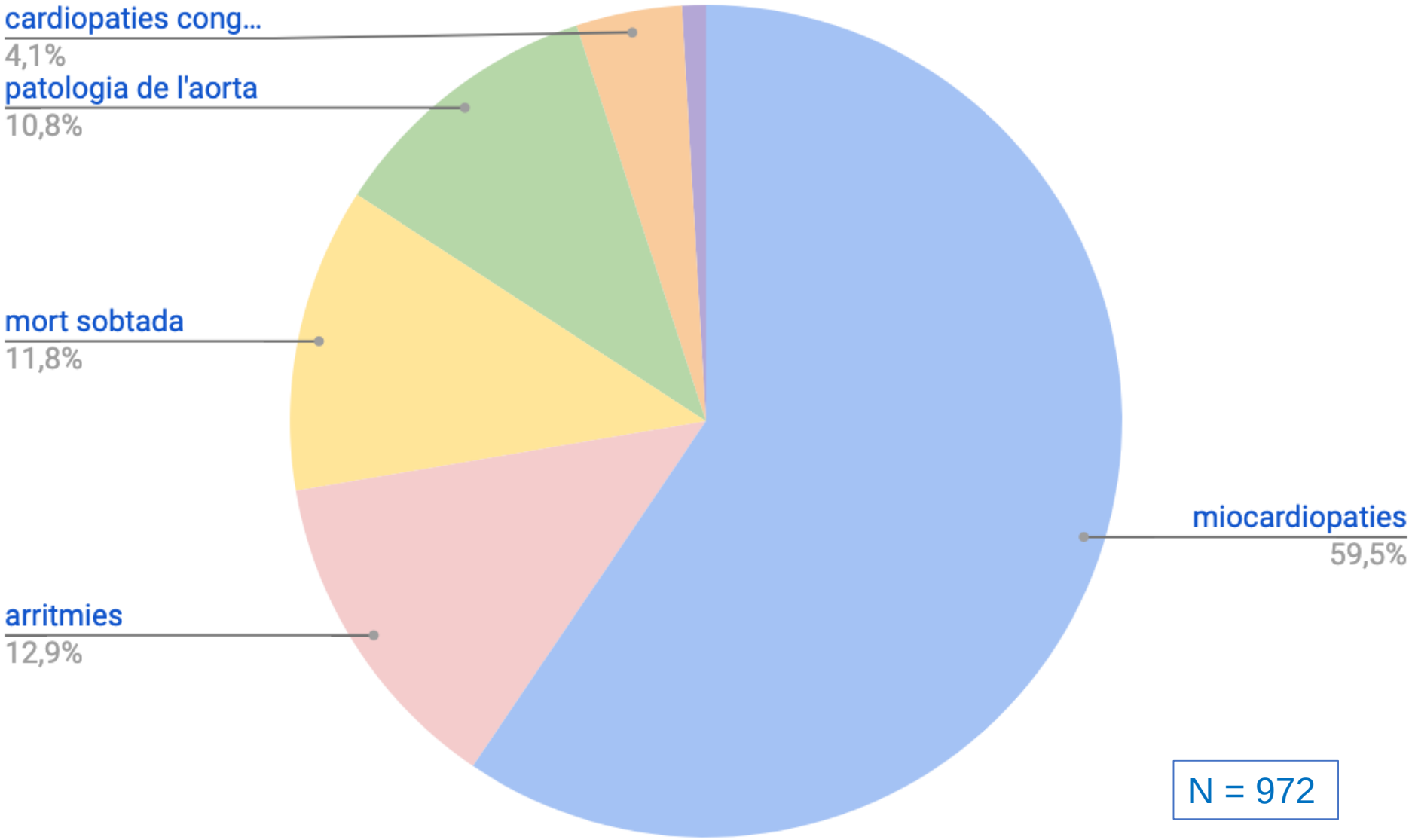
4. Assessorament genètic

- ✓ Informar resultats
- ✓ Estudis familiars
- ✓ Comitè Cardiopaties Hereditàries

03

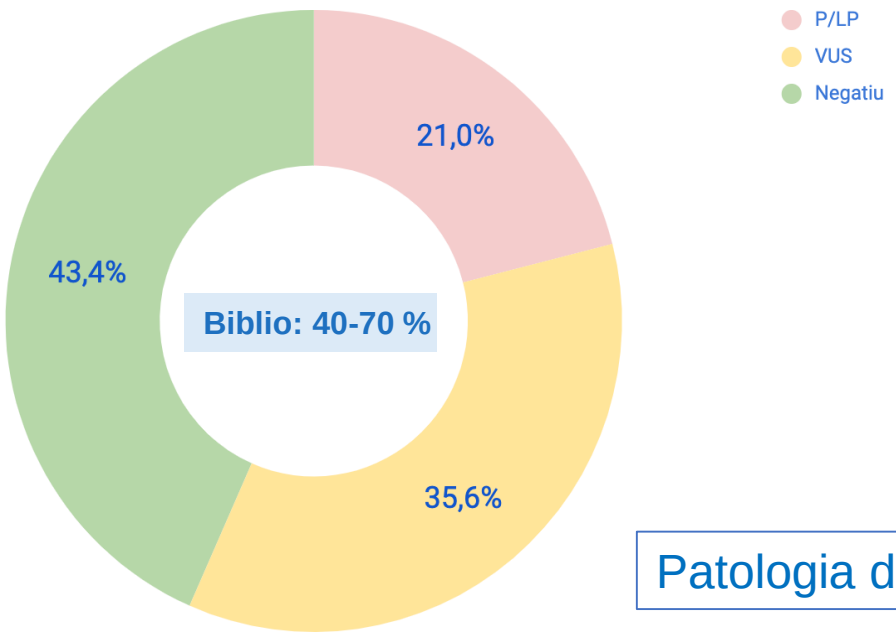
Resultats

Estudis de cardiologia realitzats a la UDMGC des de 2019

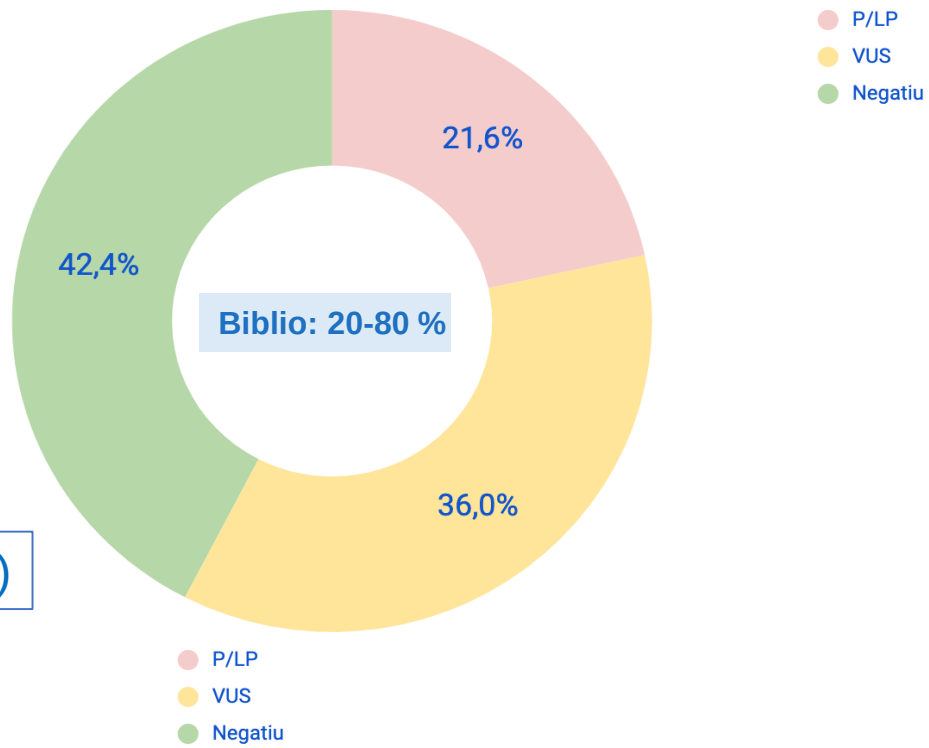


N = 972

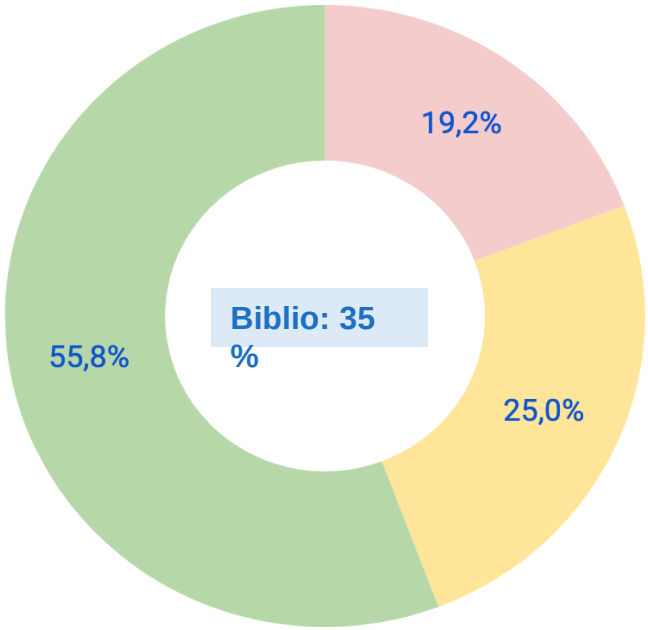
Miocardiopaties (n = 578)



Arritmies (n = 125)



Patologia de l'aorta (n = 105)



Variants endèmiques

Article

Genotype-Phenotype Correlation in Hypertrophic Cardiomyopathy: New Variant p.Arg652Lys in *MYH7*

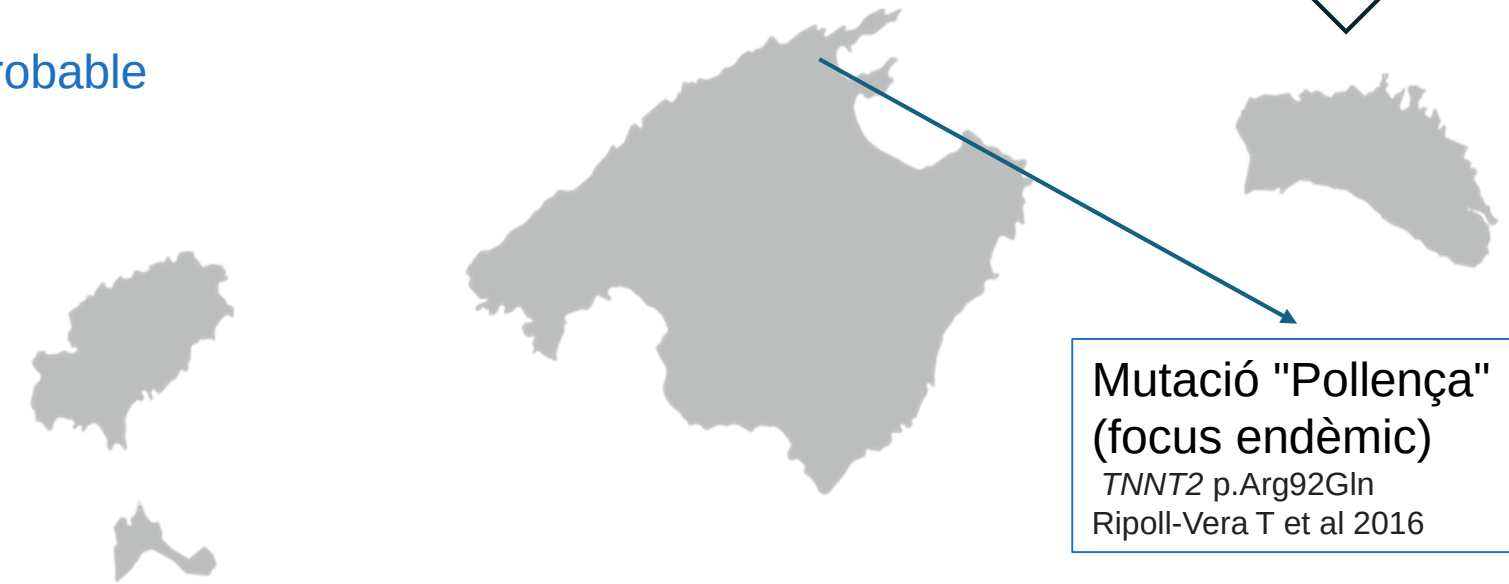
Guido Antoniutti [1], Fiama Giuliana Caimi-Martinez [1], Jorge Álvarez-Rubio [1,2], Paula Morlanes-Gracia [3], Jaume Pons-Llinares [2,4], Blanca Rodríguez-Picón [5], Elena Fortuny-Frau [2,4], Laura Torres-Juan [2,6], Damian Heine-Suner [2,6] and Tomas Ripoll-Vera [1,2,7,*]

- ✓ Afecta un aminoàcid molt conservat
- ✓ Segrega amb MCH a 12 famílies de les Illes Balears
- ✓ No present en bases de dades de la població general
- ✓ Mutació "missense" amb probable alteració de l'splicing

L'anàlisi de datació va revelar que l'origen d'aquest al·lel es troba 96 generacions enrere, que correspon a fa 1900-2400 anys

Variant p.Val300Gly al gen *ACTC1*

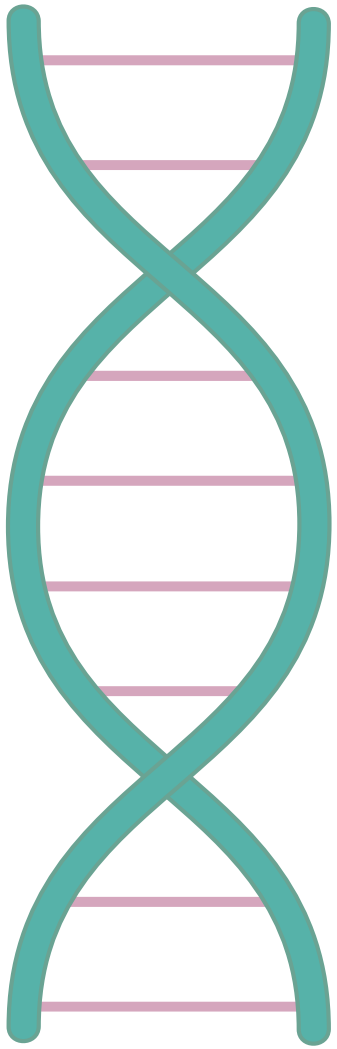
- ✓ Afecta un domini important
- ✓ Segrega amb MCH a 3 famílies de Menorca
- ✓ No present en bases de dades de la població general



Mutació "Pollença" (focus endèmic)
TNNT2 p.Arg92Gln
Ripoll-Vera T et al 2016

04

Take home messages



1. El desenvolupament del coneixement i de la tecnologia en genètica en els darrers 20 anys l'ha convertit en una eina imprescindible de suport al diagnòstic

2. La genètica facilita el coneixement de les causes de la cardiopatia hereditària, pot servir per establir mesures preventives i pot tenir un valor pronòstic

3. A la UDMGC tenim implementada en la rutina diagnóstica la secuenciació de l' exoma complet (WES) per les CH amb un rendimient aproximat del 45-55%

4. S'han detectat dues variants exclussives de families de les Illes Balears que podrien haver aparegut per un efecte fundador

Moltes gràcies!

Diagnòstic Molecular i Genètica Clínica

som un equip

Plantilla de la presentació obtinguda i modificada de www.slidesgo.com