

## Artículo de revisión

## Luces y sombras en el diagnóstico genético de la miocardiopatía hipertrófica

Juan Gómez<sup>a</sup>, Julián R. Reguero<sup>b</sup> y Eliecer Coto<sup>a,c,\*</sup><sup>a</sup> Genética Molecular-Laboratorio de Medicina, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España<sup>b</sup> Cardiología-Fundación Asturcor, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España<sup>c</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

## Historia del artículo:

On-line el 5 de diciembre de 2015

## Palabras clave:

Miocardiopatía hipertrófica

Secuenciación masiva

Variantes de significado incierto

Filamina C

## RESUMEN

La secuenciación masiva (o de nueva generación) del ácido desoxirribonucleico ha revolucionado el diagnóstico genético. Esta tecnología reduce el trabajo y el coste necesarios para el análisis simultáneo de muchos genes, lo que hace que más pacientes puedan acceder a un estudio genético. En el caso de la miocardiopatía hipertrófica, se ha pasado de analizar los tres genes principales (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI2*) a secuenciar más de veinte genes. A pesar de las ventajas que esto representa en términos de información, muchos pacientes presentan variantes de significado incierto (fundamentalmente cambios de aminoácido) que están también en al menos uno de los controles cuyo genoma se ha secuenciado. Esta situación aboca a un «callejón sin salida» en caso de que no se pueda demostrar que esas variantes segregan con la enfermedad en la familia del paciente. En ausencia de evidencia clara de que sean realmente patogénicas, no se podrán emplear para un consejo genético fiable a los familiares del paciente. Finalmente, la secuenciación masiva también permite identificar nuevos genes candidatos pero, una vez más, el problema de las variantes de significado incierto limita el éxito de estos estudios. © 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## The Ups and Downs of Genetic Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy

## ABSTRACT

Massive DNA sequencing, also known as next-generation sequencing, has revolutionized genetic diagnosis. This technology has reduced the effort and cost needed to analyze several genes simultaneously and has made genetic evaluation available to a larger number of patients. In hypertrophic cardiomyopathy, genetic analysis has increased from the 3 main genes implicated in the disease (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI2*) to sequencing of more than 20 related genes. Despite the advantages of acquiring this additional information, many patients show variants of uncertain significance (mainly amino acid changes), which may also be present in at least 1 healthy control undergoing genome sequencing. This will be a dead-end situation unless the variant can be demonstrated to be associated with the disease in the patient's family. In the absence of clear evidence that these variants are truly pathogenic, they cannot be used for reliable genetic counselling in family members. Massive sequencing also enables identification of new candidate genes, but again, the problem of variants of uncertain significance limits the success of these assessments.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Keywords:

Hypertrophic cardiomyopathy

Massive sequencing

Variant of uncertain significance

Filamin C

## Abreviaturas

MCH: miocardiopatía hipertrófica

VSI: variante de significado incierto

## INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la forma primaria de hipertrofia del ventrículo izquierdo<sup>1-3</sup>. En el caso de la MCH, el desarrollo de la hipertrofia sería consecuencia de una «presión» contra el músculo cardíaco para incrementar su actividad contráctil, a fin de compensar una reducción de esta capacidad por motivos endógenos<sup>4</sup>. De estos, el más común sería la presencia de una isoforma anormal de alguna de las proteínas contráctiles, pero

\* Autor para correspondencia: Hospital Universitario Central de Asturias, Avda. Roma s/n, 33011 Oviedo, Asturias, España.  
Correo electrónico: [eliecer.coto@sespa.es](mailto:eliecer.coto@sespa.es) (E. Coto).

también pueden estar en el origen de la MCH alteraciones en los mecanismos de producción energética y reguladores de la contracción miocárdica<sup>5</sup>. Tratándose de una enfermedad esencial, es lógico que tras la MCH se hallen mutaciones en alguno de los genes que codifican proteínas de la contracción miocárdica<sup>6</sup>. Al ser una causa frecuente de muerte súbita cardiaca de jóvenes adultos, el conocimiento de la base genética de esta enfermedad es de gran interés social<sup>7</sup>.

Desde el descubrimiento de que muchos casos presentaban mutaciones en *MYH7* y *MYBPC3*, otros genes mutados en un porcentaje menor de pacientes se han incorporado al arsenal diagnóstico<sup>7-12</sup>. En el aspecto práctico, en los últimos años se ha producido una revolución tecnológica con la introducción de nuevas técnicas de secuenciación del ácido desoxirribonucleico (ADN) (secuenciación masiva o *next generation sequencing*), que permiten analizar todos estos genes al mismo tiempo y con menor coste<sup>13-16</sup>. A pesar de la ventaja que representa acceder a más información sobre la variación genética, esto no siempre permite responder de manera definitiva a la cuestión de si el paciente tiene alguna mutación que explique la enfermedad.

El objetivo de esta revisión es aportar una visión de las ventajas y los inconvenientes que la secuenciación masiva ha introducido en el diagnóstico genético de la MCH.

### ¿QUÉ SABEMOS DE LA GENÉTICA DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA?

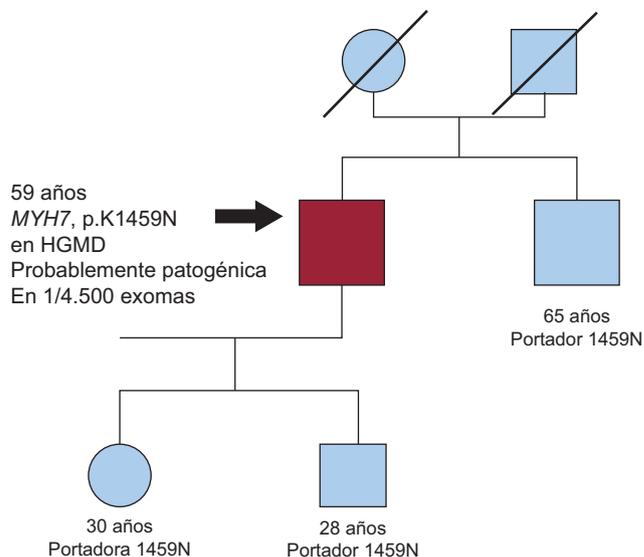
Antes de disponer de técnicas de secuenciación masiva, para determinar la presencia de mutaciones había que amplificar cada gen en múltiples fragmentos y leer cada uno por separado mediante el método de Sanger<sup>17,18</sup>. Esto requiere gran esfuerzo técnico y económico, por lo que la mayoría de los laboratorios se limitaban a secuenciar los genes más frecuentemente mutados (*MYH7*, *MYBPC3* y *TNNT2*), y en los casos negativos se podía estudiar otros<sup>11,12</sup>. A partir de estos estudios se puede extraer varias conclusiones:

1. Un 40-60% de los pacientes tendrían mutaciones en alguno de los genes ya asociados a la MCH. Los genes *MYH7* y *MYBPC3* son los más frecuentemente mutados y representan alrededor del 50% de las mutaciones identificadas (tabla 1).
2. Es más probable hallar mutaciones en pacientes con antecedentes familiares y con MCH grave y de aparición precoz. Por lo tanto, en casos esporádicos, formas no graves y de manifestación a edad avanzada, será menos probable encontrar mutaciones. En estos casos esporádicos también es más probable hallar variantes que presentan dificultades para

**Tabla 1**

Comparación de los resultados del análisis de los principales genes sarcoméricos en 444 pacientes no emparentados estudiados en el Hospital Universitario Central de Asturias

Gen	Con mutación (n = 188)	Pacientes (%)	Casos mutados (%)
<i>MYBPC3</i>	96	22	51
<i>MYH7</i>	54	12	29
<i>TNNT2</i>	9	2	4,7
<i>TNNI3</i>	8	1,8	4,2
<i>TPM1</i>	3	0,7	1,6
<i>MYL2</i>	4	0,9	2,1
<i>MYL3</i>	0	0	0
<i>ACTC1</i>	2	0,4	1,1
<i>TNNC1</i>	0	0	0
Multiple	12	2,7	6,6



**Figura 1.** Familia con portadores de una variante de significado «incierto» en el gen *MYH7*. El caso índice (flecha) era un varón diagnosticado a los 69 años con una hipertrofia de 19 mm. Tras secuenciar los nueve genes sarcoméricos, resultó ser portador del cambio p.K1459N en *MYH7*. Se ha hallado en otros pacientes con miocardiopatía hipertrófica y la predicción informática lo clasifica como probablemente patogénico. Está en uno de los exomas secuenciados. Un hermano del paciente era portador de esta variante y permanecía asintomático y sin hipertrofia a la edad de 65 años. Con esta información no se puede concluir que sea una mutación relacionada con la miocardiopatía hipertrófica en lugar de un polimorfismo «raro» (no patogénico). HGMD: Human Gene Mutation Database.

- concluir un papel patogénico, entre otros motivos porque no hay familiares afectados con los que confirmar su transmisión con la enfermedad. Estas variantes se clasifican como de significado incierto (VSI) y constituyen un problema para el consejo genético, dado que no se puede establecer de modo concluyente que sean la causa de la enfermedad en el caso índice (figura 1).
3. En contra de lo que indicaban los primeros estudios, no habría una relación clara entre el gen mutado y la gravedad de la MCH. En general, es mejor hablar del grado de gravedad de una mutación concreta<sup>19</sup>. Ahora bien, para establecer esta relación entre una mutación (genotipo) y el fenotipo, es necesario un número mínimo de pacientes portadores, lo que solo es posible con unas pocas mutaciones como la delección de 25 nucleótidos en *MYBPC3*, p.R453C y p.G716R en *MYH7* o p.R92W en *TNNT2*, todas claramente patogénicas y de mal pronóstico<sup>7,20-23</sup>. Estas mutaciones están distribuidas por todo el mundo, pero hay otras que son exclusivas de regiones concretas y también puede haber pacientes suficientes para analizar su relación con el fenotipo. Por ejemplo, en Asturias el 8% de los casos (no emparentados) son portadores de un codón de parada en *MYBPC3* (p.G263X) asociado a un fenotipo generalmente benigno<sup>24</sup>. En Islandia, el 58% de los pacientes serían portadores de la mutación *MYBPC3* c.927-2A > G, relacionada con un fenotipo heterogéneo<sup>25</sup>. Una mutación en la primera base del intrón 23 de *MYBPC3* es frecuente en los pacientes españoles, y se caracterizaría por una MCH a mediana edad y mal pronóstico con alto riesgo de muerte súbita cardiaca<sup>26</sup>.
  4. Muchas variantes clasificadas como posibles mutaciones son exclusivas de un paciente y su familia (mutaciones privadas). En estos casos, puede ser imposible establecer una relación genotipo-fenotipo, y es uno de los motivos de que las guías clínicas desaconsejen emplearlas para definir el riesgo y tomar decisiones terapéuticas para los portadores<sup>3,8,27,28</sup>. Un obstáculo para la interpretación de los resultados es que para la MCH no hay actualmente una base de datos que recoja todas las

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3012654>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3012654>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)