



Revista Colombiana de
Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – REVISIÓN DE TEMAS

Abordaje de las cardiopatías familiares desde la Medicina genómica

Juan Pablo Trujillo-Quintero ^{a,b,*}, Julián Palomino-Doza ^{c,1},
Ivonne Cárdenas-Reyes ^{a,b}, Juan Pablo Ochoa ^{a,b} y Lorenzo Monserrat ^{a,b}

^a Instituto de investigación Biomédica de A Coruña. INIBIC, A Coruña, España

^b Departamento clínico Health in Code, A Coruña, España

^c Unidad de cardiopatías familiares. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 14 de julio de 2017; aceptado el 18 de enero de 2018

PALABRAS CLAVE

Miocardiopatías;
Muerte súbita
cardiaca;
Asociación
genotipo-fenotipo;
Secuenciación masiva

KEYWORDS

Cardiomyopathies;
Sudden cardiac
death;
Genotype-phenotype
association;
Massive sequencing

Resumen Las cardiopatías familiares son un grupo de enfermedades con alta heterogeneidad clínica y genética. Debido a que pueden heredarse y a su asociación con la muerte súbita, se recomienda efectuar un estudio clínico y genético del individuo afectado y su familia a través de una unidad especializada. Con la implementación de la secuenciación masiva se ha facilitado el acceso a los estudios genéticos en la práctica clínica de forma más rutinaria. Sin embargo, dada la gran cantidad de información obtenida se hacen necesarios el análisis y la interpretación adecuada de los resultados para garantizar un diagnóstico correcto. Este nuevo modelo de medicina amplía nuestra comprensión sobre estas patologías, gracias a que optimiza el diagnóstico, da una mejor aproximación pronóstica de los pacientes e identifica individuos asintomáticos en riesgo. Este artículo pretende realizar una revisión de la arquitectura genética de las enfermedades cardíacas hereditarias y proporcionar un enfoque práctico acerca de la utilidad de la Medicina genómica en el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el estudio familiar en pacientes con este tipo de patologías.

© 2018 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Approach to familial heart diseases from Genomic Medicine

Abstract The familial heart diseases are a group of diseases with high clinical and genomic heterogeneity. As they can be inherited and are associated with sudden death, it is recommended to perform a clinical and genetic study of the individual affected, as well as the family, in a specialised unit. The implementation of massive sequencing has meant that access to genetic studies is available in the most routine clinical practice. However, due to the large amount of

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jpatruj@hotmail.com, pablo.trujillo@healthincode.com (J.P. Trujillo-Quintero).

¹ Los autores han contribuido en igual medida en este trabajo.

<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.01.004>

0120-5633/© 2018 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Trujillo-Quintero JP, et al. Abordaje de las cardiopatías familiares desde la Medicina genómica. Rev Colomb Cardiol. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.01.004>

information obtained, the results have to be analysed and interpreted to ensure a correct diagnosis. This new medicine model widens the understanding of these diseases, as due to the diagnosis being optimised, it provides a more accurate prognosis for the patients, and identifies asymptomatic individuals at risk. A review is presented on the genetic architecture of heritable heart disease and provides a practical approach on the usefulness of Genomic Medicine in the diagnosis, risk stratification, and the familial study in patients with these types of heart diseases.

© 2018 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las cardiopatías familiares hacen referencia a aquellas enfermedades cardiovasculares de causa genética, y que en consecuencia, pueden tener una presentación familiar. Entre estas se incluyen miocardiopatías, canalopatías, enfermedades de dilatación aórtica y otros síndromes hereditarios que afectan al sistema cardiovascular^{1,2}. Aunque tienen alta variabilidad clínica, comparten como característica en común su asociación con muerte súbita, que en algunos casos puede ser la primera o única manifestación clínica². Por estas razones, es importante establecer programas enfocados hacia la valoración clínica y genética tanto del paciente como de sus familiares, con el fin de identificar portadores asintomáticos que se puedan beneficiar de medidas preventivas para eventos cardiovasculares. Dada la alta heterogeneidad genética de estas enfermedades, múltiples variantes en distintos genes pueden generar fenotipos clínicos similares, por tanto es necesario llevar a cabo un estudio genético completo que permita identificar los defectos genéticos causales¹. Con la implementación de las plataformas comerciales de secuenciación masiva o *Next Generation Sequencing*, hoy en día es posible llevar a cabo dicho estudio mediante un único test^{1,2}. Aunque estas nuevas plataformas hacen posible secuenciar el genoma de un individuo a partir de una cantidad mínima de ADN extraído de sangre o saliva, solo un adecuado análisis e interpretación permitirán llegar a un diagnóstico preciso.

Este artículo pretende realizar una revisión de la arquitectura genómica de las cardiopatías heredables y proporcionar un enfoque práctico acerca de la utilidad de las tecnologías de secuenciación y de la gestión de la información como herramientas fundamentales en el diagnóstico y la mejor aproximación pronóstica de estas patologías. Este nuevo enfoque de la medicina busca identificar y comprender la predisposición/resistencia genética del individuo para desarrollar enfermedades e implica un nuevo modelo de medicina: predictiva, de precisión y personalizada.

Gestión adecuada de la información en la era genómica

La secuenciación masiva permite analizar gran cantidad de ADN a un costo cada vez más razonable, convirtiéndose en

una herramienta clínica altamente costo-eficiente para el estudio de estas enfermedades. Esta tecnología está permitiendo la identificación de cientos de variantes patogénicas y asociaciones causales con el desarrollo de enfermedad, ampliando nuestro conocimiento acerca de las correlaciones genotipo-fenotipo y explorando mecanismos alternativos de patogenicidad^{3,4}.

Estas plataformas de secuenciación requieren una serie de procesos comunes: fragmentación del ADN, purificación, enriquecimiento, obtención de librerías, secuenciación y análisis bioinformático³ (fig. 1). La información obtenida, limitada por la complejidad de la arquitectura genética y la gran cantidad de datos generados, debe ser almacenada de la mejor manera para el análisis adecuado y la gestión e interpretación precisa. Por ello se requiere mayor cantidad de recursos humanos y tecnológicos con el fin de garantizar la calidad de los resultados. Otra consecuencia de este aumento de datos es que cada vez es mayor el número de variantes de significado clínico incierto detectadas en cada estudio⁴. Aún no se dispone de un conocimiento suficiente para entender por completo la arquitectura genética de las cardiopatías heredables y de sus variantes asociadas.

Finalmente, la secuenciación masiva puede estar dirigida a una porción del genoma, como es el caso de exoma, o a un conjunto predefinido de genes de interés como serían los paneles específicos de genes. Dada la sensibilidad de los secuenciadores de nueva generación, cada fragmento debe ser leído varias veces y tener cobertura óptima para garantizar la calidad y la fiabilidad de la secuencia analizada. En este sentido, la secuenciación de paneles de genes dirigidos ofrece una mejor cobertura de las regiones de interés que la secuenciación de porciones más grandes del genoma, aspecto crucial para garantizar un análisis completo y adecuado. A su vez, cuanto mayor número de regiones analizadas, mayor número de datos que requieren ser almacenados y analizados adecuadamente; aumentando la posibilidad de identificar variantes de significado incierto o variantes clínicamente relevantes relacionadas con enfermedades que no eran objeto de este estudio (hallazgos incidentales).

Por todo lo anterior es necesario disponer de una plataforma tecnológica de almacenamiento de datos y de un equipo multidisciplinario especializado que realice el análisis de los mismos integrando la información básica y clínica,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8944431>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8944431>

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