

Unidades de Cardiogenética: Medicina del siglo XXI: Visión del genetista.

Rosa Riveiro Álvarez
Servicio de Genética
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

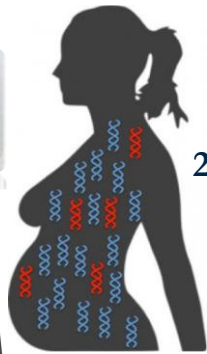


XII Curso de Fisiopatología Cardiovascular. Del síntoma a los genes.
Madrid, 30 de Noviembre de 2018.



Características de las Cardiopatías Familiares

- ✓ Riesgo potencial de **muerte súbita cardiaca (MSC)**:
<30 años, deporte
- ✓ Prevalencia variable
- ✓ Incidencia: 1:1.000 = 40.000 fallecimientos/año en España
- ✓ Altamente **tratables**
- ✓ Herencia: **autosómica dominante**
- ✓ Enfermedades asociadas a MSC que pueden presentar una **etiología genética**:
 - cardiopatías estructurales o **miocardiopatías**
 - cardiopatías arritmogénicas o **canalopatías**.

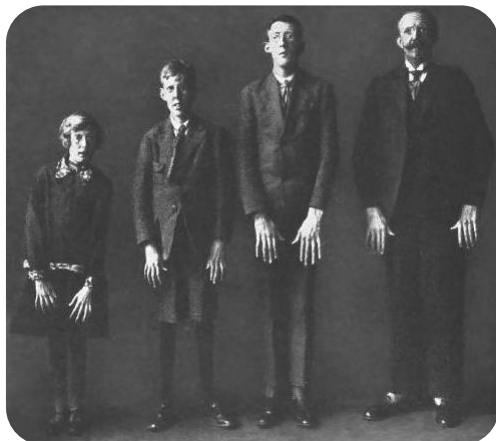


2.014



2.013

Síndrome de Marfan (*FBN1*)



2.010

2.006



Miocardiopatías & canalopatías

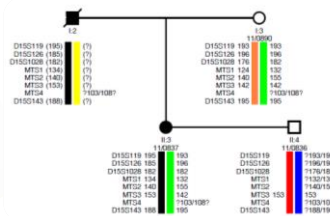


NGS: Panel 141 genes
aCGH: CNVs
DPNI: mutación de origen paterno

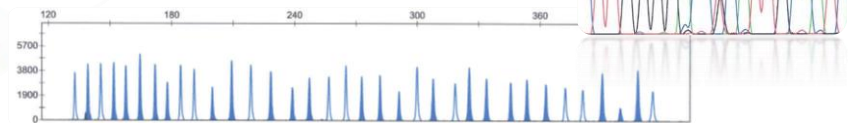
NGS (*FBN1*)



Análisis de haplotipos: informatividad DGP



Sec. Sanger: mutación familiar
MLPA: CNVs (*FBN1*)

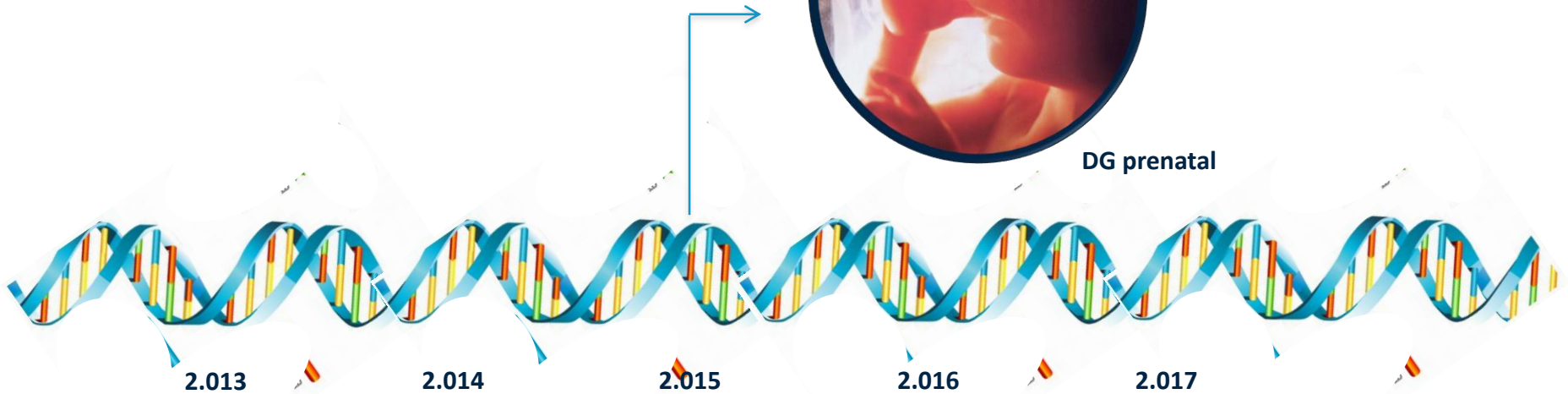


5 años de experiencia
-NGS-

- ✓ Canalopatías
- ✓ Miocardiopatías



DG prenatal



2.013

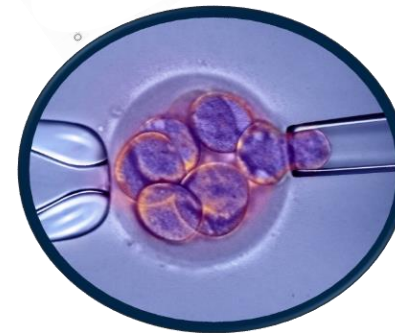
2.014

2.015

2.016

2.017

DG posnatal



DG Preimplantatorio

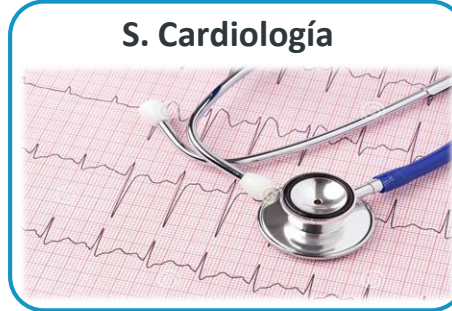
✓ **DGP:**

variante patogénica en la familia

S. Ginecología



S. Cardiología



S. Pediatría



Servicio de Genética

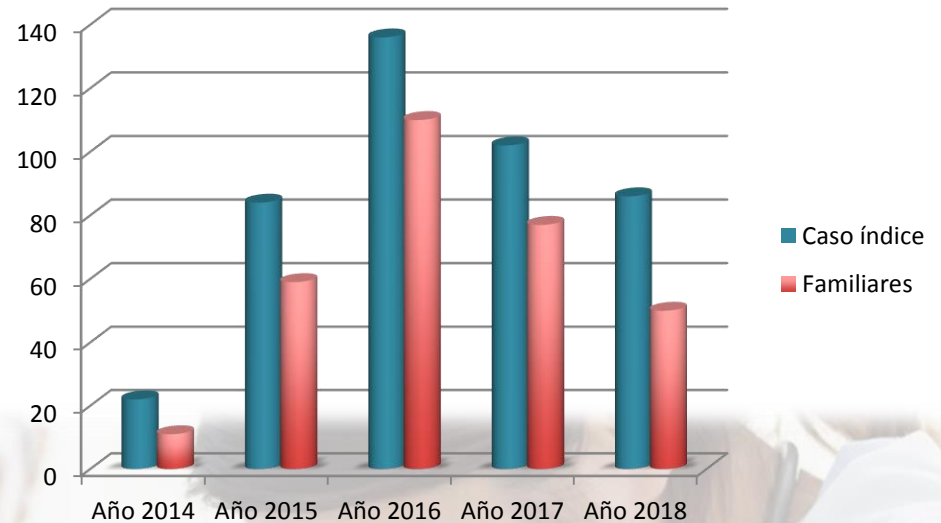


- ✓ **Consulta pretest:** HC, AF, est. genéticos
- ✓ **Laboratorio:** prueba, interpretación, informe
- ✓ **Consulta postest:** comunicación de resultados, CG



Tipos de pruebas

- ✓ **>400 familias** estudiadas:
- ✓ pruebas **diagnósticas** (afectos)
- ✓ pruebas **predictivas** (asintomáticos):
 - con variante patogénica
 - sin estudio genético previo



Utilidad clínica

- ✓ **Confirmar** un diagnóstico clínico
- ✓ **Identificar** otros familiares en riesgo
- ✓ **Predecir** el comienzo de la enfermedad
- ✓ **Guiar terapias y prevención**

Panel de Cardiopatías Familiares (141 genes)



Canalopatías: BrS, SQTl, SQTc, TVCP, FV idiopática



Miocardopatías: MCH, MCD, MCNC, MCR, DAVD



Síndromes con afectación cardiovascular: Sd. Marfan, Sd. Loeys-Dietz, TAAD



Cardiopatías congénitas: RASopatías, Sd. Holt-Oram

Genes: 22

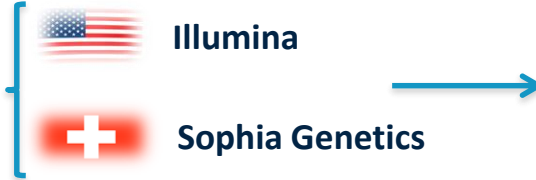
ACTC1
 CALR3
 CAV3
 CSRP3
 JPH2
 MYBPC3
 MYH6
 MYH7
 MYL2
 MYL3
 MYLK2
 MYOZ2
 NEXN
 PLN
 PRKAG2
 TCAP
 TNNC1
 TNNI3
 TNNT2
 TPM1
 TTN

Phenotype CARDIOMYOPATHY, HYPERTROPHIC

Exoma clínico filtrado (4.900 genes)



- ✓ Paneles virtuales personalizados
- ✓ Paneles virtuales a partir de HPO



- Programa de análisis:**
- anotación de variantes
 - análisis de variantes
 - **interpretación**

PROJECT Interpretation 2 | SAMPLE #137458 18-0141b < 11/12 | RUN 25/01/2018 CES57-24-01-2018-FASTQ | 18-0141b S47 -- | Rosa Riveiro

CES_v1 4900 genes | **Cardiogenetica** 130 genes | Patient's Disease (0) | REPORTED 0/0 | Clinical Exome Solution by Sophia | germline

OVERVIEW SCREENING GENES SNVs/INDELS CNVs FUSION WARNINGS Interpretation Scope: **Cardiogenetica**

Variant List - sorted by: PRED_CAT > PATHOGENICITY_CLASS > GENE

Gene	Type	Coding consequence	Exon ID	c.DNA	RefSeq Id	ref	alt	VF%	Depth	Protein	ExAC	dbSNP	ClinVar rating
MYBPC3	SNP	missense	25	c.2686G>A	NM_000256	C	T	26,8	56	p.Val896Met	0.0045	rs35078470	other, Likely benign
DMD	SNP	intronic	2	c.8-153938C>T	NM_000109	G	A	100,0	54			rs5971691	
DMD	SNP	intronic	63	c.9201-675A>G	NM_000109	T	C	61,0	77			rs12015000	
DMD	INDEL	intronic	44	c.6414+60933_...	NM_000109	AAC...	A	51,0	154			rs758691191	
DSP	SNP	missense	12	c.1481A>T	NM_001008844	A	T	48,5	97	p.Tyr494Phe	0.012	rs28763961	other, Benign

Custom Filters: 4 Retained | Ana 5

OVERVIEW DETAILS FLAGGING VIEWER SIMILAR PATIENTS WARNINGS SCREENING

reads: 56 DEPTH: 5 min - 2191 max | VARIANT FRACTION: 26% | frequencies: 1/12 RUN: 0% ACCOUNT: ,6% COMMUNITY: | flagging: 0 1 0 0 0 | predictions: D C B A | Add To Report: 0 | Set To False: 0

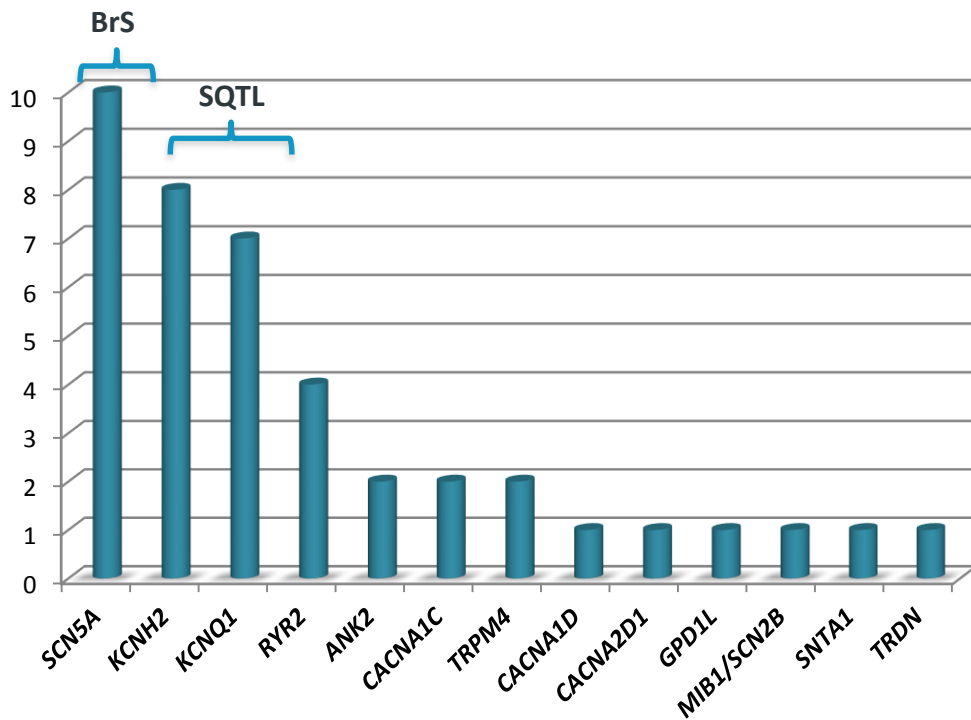
transcript: NM_000256
 cDNA: c.2686G>A
 ref/alt: C->T
 sequence: GTG->ATG
 amino acid: V->M
 protein: p.Val896Met

strand: <<< | rs number: rs35078470 | SNP: 52 | 25-25 | missense

scores: POLYPHEN2 0.094 | MutationTaster 0.029 | SIFT 0.975 | ESP 0.0037 | G1000 0.0016 | ExAC 0.0045

Links: ExAC, ClinVar, COSMIC, IGV, NCBI, ALAMUT, Google, OMIM

Canalopatías (N=93)	Tasa diagnóstica (Clase IV, Clase V)	HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies
Sd. QT largo	26% (12/46)	75% (KCNQ1, KCNH2 & SCN5A)
Sd. de Brugada	16,6% (6/36)	25% (SCN5A)
TVCP	0% (0/2)	65% (RYR2 & CASQ2)
CCD	0% (0/7)	5%
Sd. QT corto	0% (0/1)	<5%
FA	0% (0/1)	<5%



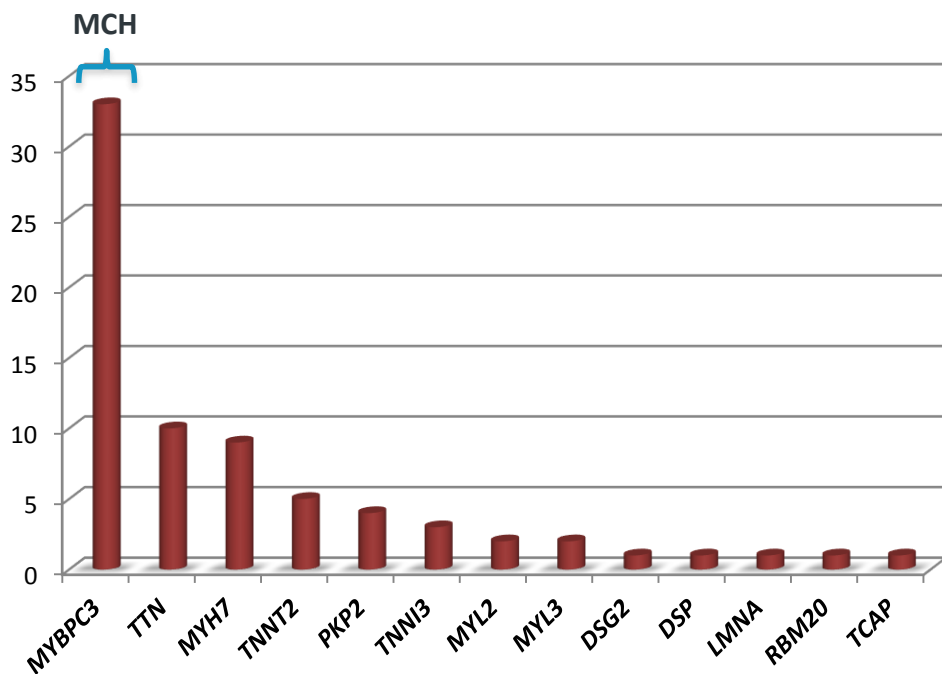
Selección de los casos:

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

Estudios genéticos:

- ✓ Análisis de CNVs (reanálisis *Sophia DDM*)

Miocardiopatías (N=249)	Tasa diagnóstica (Clase IV, Clase V)	HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies
MC hipertrófica	29,5% (55/186)	60% familiar; 30% esporádica
MC dilatada	30% (12/40)	15-25%
MC no compactada	16,6% (2/12)	15-20%
DAVD	44,4% (4/9)	30-70%
MC restrictiva	0% (0/2)	5%



↓

Selección de los casos:

- ✓ Componente familiar (vs. casos esporádicos)

U. Reproducción

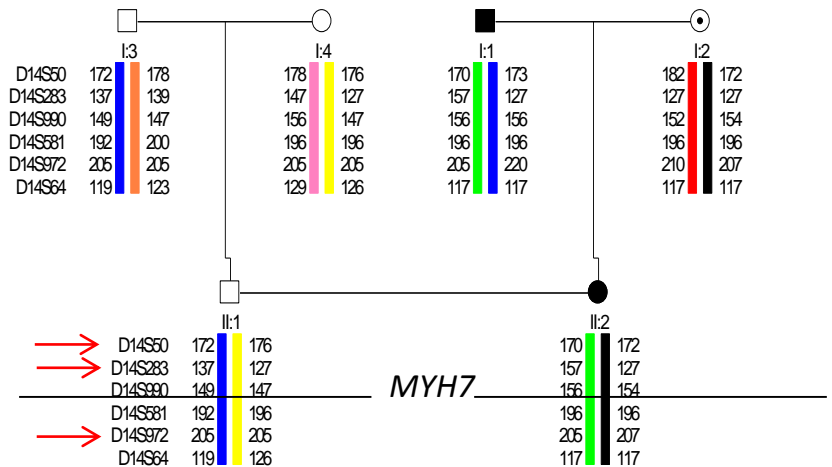
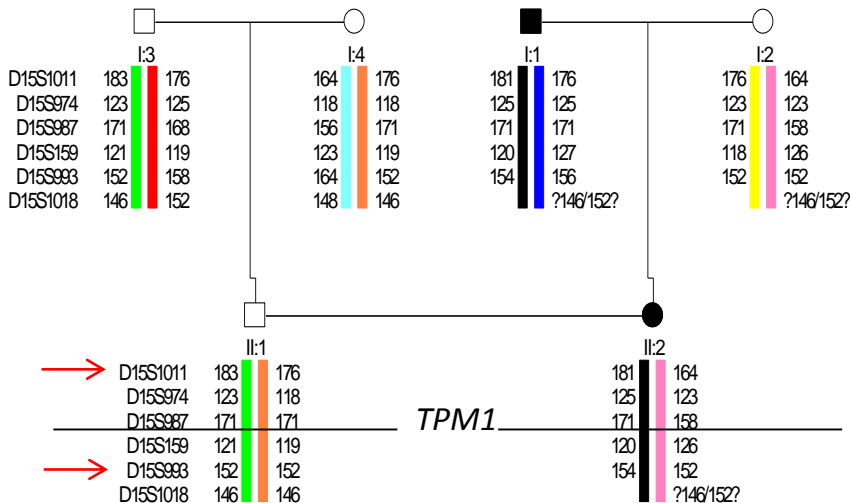
✓ Estudio de fertilidad

S. Genética

✓ Cariotipo
 ✓ Estudio de informatividad



Genes	Fenotipo	Informatividad	DGP	Transfer. emb.	Gestación
<i>MYBPC3</i>	MCH	✓	En proceso		
<i>MYH7</i>	MCH	✓	En proceso		
<i>TNNT2</i>	MCH	✓	✓	✓	✗
<i>MYH7 & TPM1</i>	MCH	✓	✓	✓	✓
<i>MYBPC3 & FMR1</i>	MCH & Sd. X frágil	✓	✓	✓	✓



Toma de decisiones

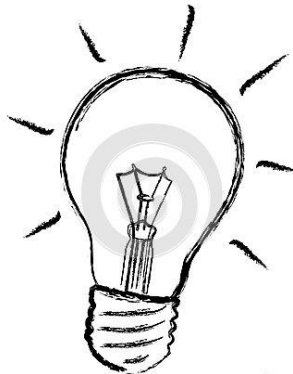


BB.DD.:

- No descritas
- Descritas de forma contradictoria o reclasificadas
- Predicciones contradictorias
- Frecuencias poblacionales diferentes

Genetista:

- Calidad subóptima
- Variante en un gen que no correlaciona con el fenotipo

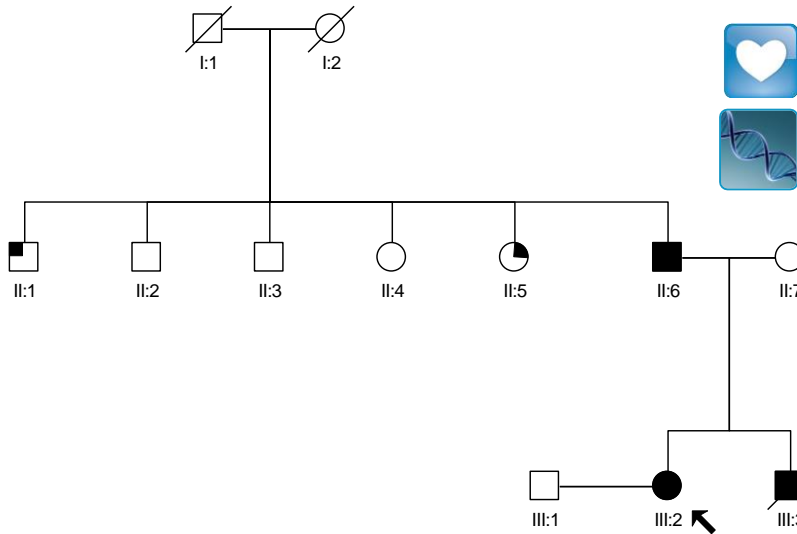


Las guías de buena práctica clínica recomiendan informar las VUS:

- Informar en consulta de asesoramiento genético
- Estudios de segregación

Caso clínico:

- ✓ Síndrome de Brugada
- ✓ Etnia colombiana
- ✓ Motivo de consulta: DGP



ECG: BrS (test flecainida +)

DAI



m/+ *SCN5A* c.4981G>A p.Gly1661Arg



MSC (25 años)



27 años

ECG: BrS (test flecainida +)

DAI



m/+ *SCN5A* c.4981G>A p.Gly1661Arg





1ª ClinVar (NCBI)

NM_198056.2(SCN5A):c.4981G>A (p.Gly1661Arg)

Variation ID: ? 201523
 Review status: ? ★ ★ ☆ ☆ criteria provided, multiple submitters, no conflicts

Interpretation ?

Go to: [v] [x]

Clinical significance: Uncertain significance
 Last evaluated: Mar 6, 2017
 Number of submission(s): 2
 Condition(s): Brugada syndrome [MedGen - Orphanet - OMIM]

2ª HGMD (Human Genome Mutation Database)

HGMD accession	Reported disease/phenotype	Variant class	Gene symbol	Codon change	Amino acid change	Codon number
CM100750	Brugada syndrome	DM	SCN5A	GGG-AGG	Gly-Arg	1661

The G1661R substitution exhibits a shift in polarity from non-polar to positively charged and displays a decrease in Kyte-Doolittle hydrophobicity from -0.4 to -4.5. Approximately 3.47% of missense mutations in HGMD are Gly-Arg. The mutation occurs 356 amino acids from the end of the protein.

Literature citation	Citation type	Support BETA	Comments/notes
1. Kapplinger (2010) <i>Heart Rhythm</i> 7: 33 PubMed: 20129283	Primary literature report	✓	No comments
2. Walsh (2014) <i>J Med Genet</i> 51: 35 PubMed: 24136861	Additional literature report	✓	Paralogue variant in SCN1A indicates likely pathogenicity

3ª Cardiodb (específica de cardiopatías familiares)

Variant (CDS)	Variant (protein)	Variant Type	Variant Effect	Genomic Location (GRCh37)	ExAC Frequency
c.4981G>A	p.G1661R (Gly > Arg)	substitution	missense	chr3:38592882 (reverse strand)	0.000000

This variant is considered **rare variant** and is **not detected** in the ExAC population database (>60,000 samples).

Missense Variant Predictions

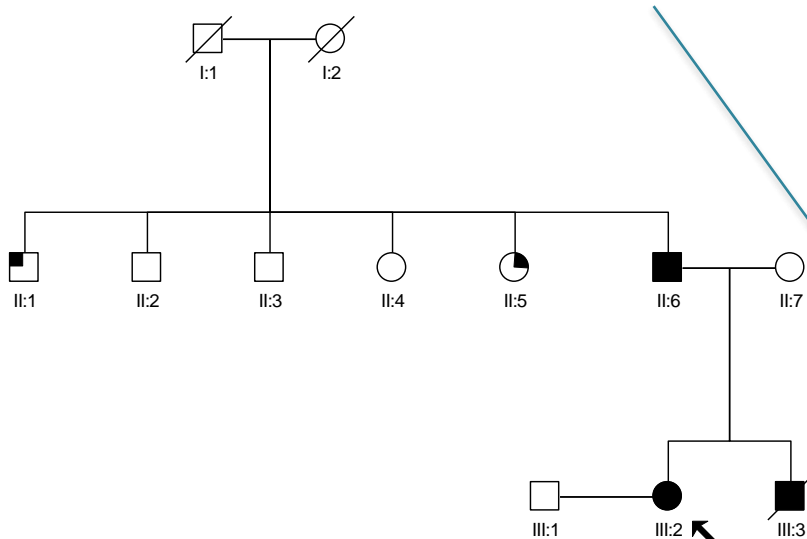
SIFT	Grantham	Polyphen-DIV	Polyphen-VAR	Summary
damaging	moderately radical	probably damaging	probably damaging	100% of algorithms have predicted that this variant will adversely affect protein function
LRT	MutationTaster	MutationAssessor	FATHMM	
deleterious	disease-causing	high impact	damaging	

For more information on the clinical significance of this variant, please see the [ClinVar entry](#).

Genet Med. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5.

Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.

Richards S¹, Aziz N², Bale S³, Bick D⁴, Das S⁵, Gastier-Foster J⁶, Grody WW⁷, Hegde M⁸, Lyon E⁹, Spector E¹⁰, Voelkerding K⁹, Rehm HL¹¹; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee.



Caso clínico:

- ✓ Diagnóstico clínico preciso
- ✓ Gen asociado al fenotipo
- ✓ Cosegregación de la variante
- ✓ Baja frecuencia
- ✓ Otra variante que afecta al mismo aminoácido
- ✓ [Predicciones patogénicas]

Variante probablemente patogénica



✓ De precisión

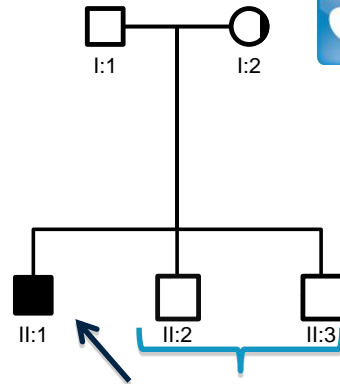


✗ No de predicción

Sd. Wolff-Parkinson-White (No est. genético)

ECC: MCH apical (15 años)
 RMN: MCH, aneurisma
 ECG: patológico

36 años



ECG: Normal
 ECC: Normal



+/+ *PRKAG2*



m/+ *MYL2* p.Arg58Gln → MCH
 m/+ *FBN1* p.Arg976Cys → Sd. Marfan



Talla: 1,82 m



Call the doctor!

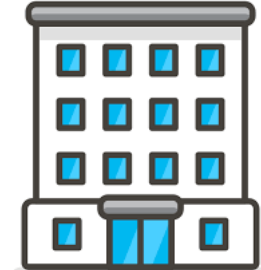


¿Estudio genético?

✓ Hospital

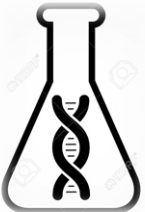


✓ Empresa de genómica



✗ DTCs (*Direct-to-costumer tests*):

- Prescripción facultativa



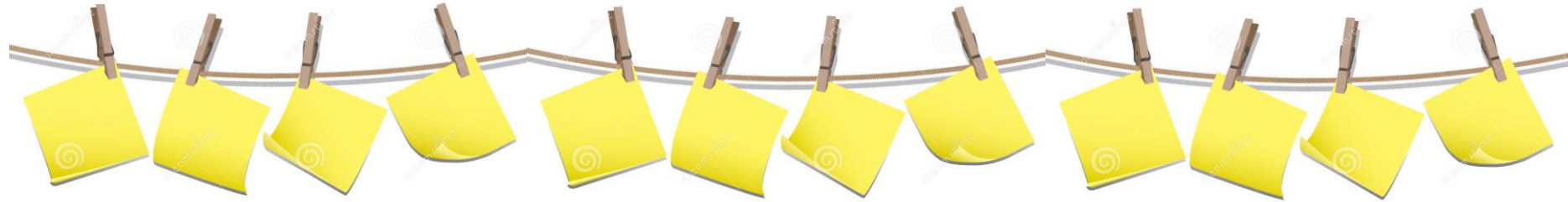
- Validación (*Ambry Genomics*):

2 de cada 5 muestras presentan FP!!

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



¿sois genetistas, verdad?



El diagnóstico de las cardiopatías familiares **requiere un trabajo en equipo** realizado por cardiólogos, pediatras, obstetras y genetistas.



Es crucial definir el alcance de los estudios moleculares, debido a la **complejidad en la interpretación de las variantes genéticas**.



Identificar **adecuadamente** las variantes patogénicas en los genes responsables permite proporcionar **opciones preventivas, terapéuticas y reproductivas** para los pacientes y, por tanto, **evitar un nuevo episodio de muerte súbita cardíaca** en la familia.



S. Genética:

Dra. M^a José Trujillo
Dra. Isabel Lorda
Dr. Saoud Swafiri
Dra. Ana Bustamante
Dra. Elvira Rodríguez Pinilla
Dra. Fiona Blanco
Miguel Ángel López
Jesús Gallego
Camilo Vélez
Inés García Vara
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



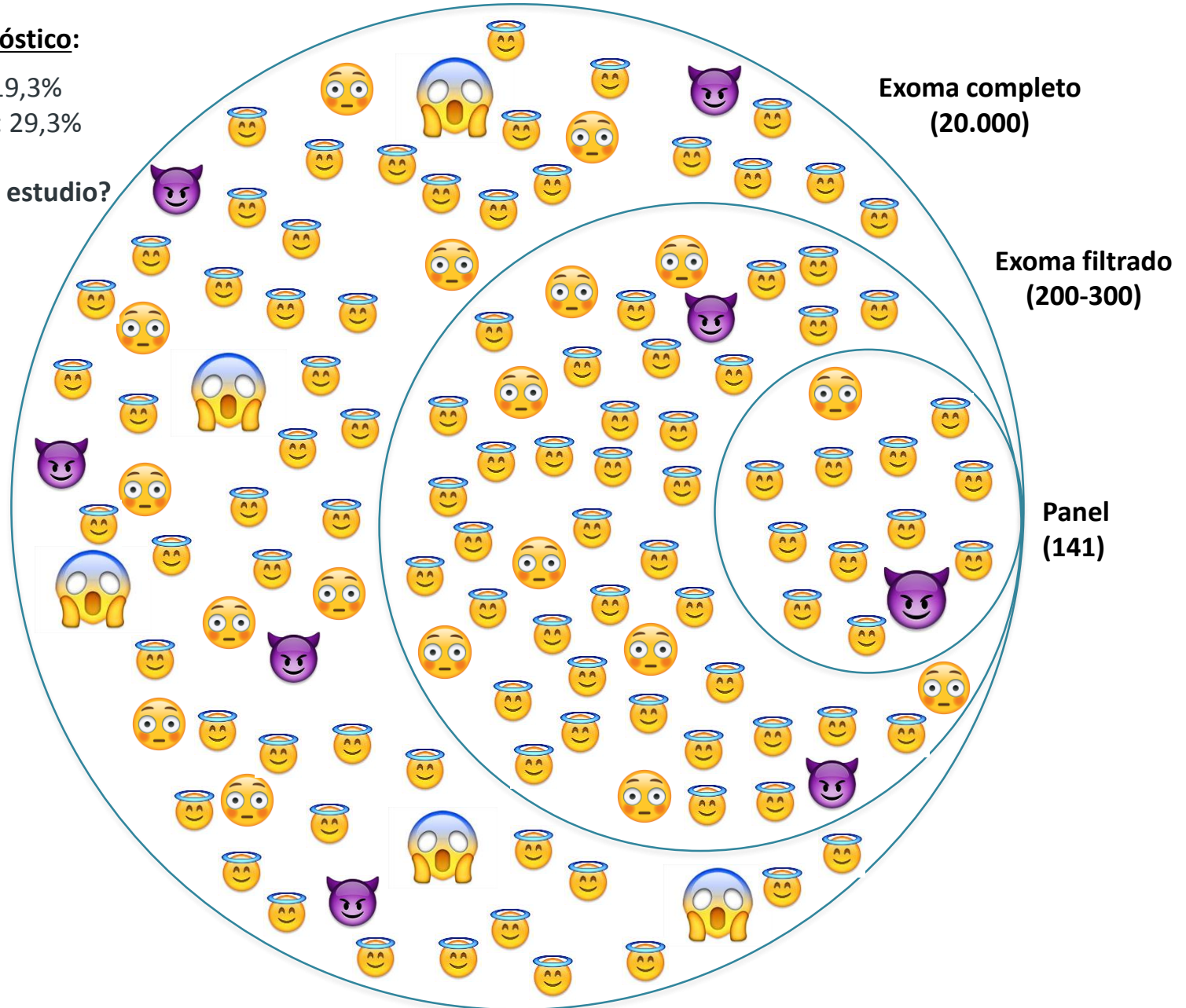


Muchas gracias

Rendimiento diagnóstico:

- ✓ Canalopatías: 19,3%
- ✓ Miocardiopatías: 29,3%

¿es posible ampliar el estudio?





- ✓ Varón, 13 años, MSC:
 - Autopsia molecular: variante asociada a SQT1
- ✓ Hermano menor:
 - portador de la variante, ECG
 - DAI
- ✓ Estudio genético familiar (N=20)

Mayo Clinic (Dr. M. Ackerman); 2ª opinión:

- ✓ Varón, 13 años, MSC:
 - Variante benigna
- ✓ Hermano menor:
 - portador de la variante, ECG (no SQT1)
 - DAI innecesario
- ✓ 2ª autopsia molecular: variante patogénica en *DES*

“Getting DNA sequenced is the easy part. It’s the analysis that’s the Achilles’ heel of genetic testing.”

Michael Ackerman

Disease	CONGENITAL CATARACT - HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY	Disease	#613251 CARDIOMYOPATHY, FAMILIAL
Phenotype	Concentric hypertrophic cardiomyopathy	Disease	#613255 CARDIOMYOPATHY, FAMILIAL

Genes: 22

ACTC1
CALR3
CAV3
CSRP3
JPH2
MYBPC3
MYH6
MYH7
MYL2
MYL3
MYLK2
MYOZ2
NEXN
PLN
PRKAG2
TCAP
TNNC1
TNNT3
TNNT2

Rendimiento diagnóstico:

- ✓ 60% MCH familiar vs. 30% MCH esporádica (genes sarcoméricos)
- ✓ 15-25% MCD (citoesqueleto, miofilamentos, canales iónicos, DMD...)
- ✓ 15-20% LVNC (genes sarcoméricos)
- ✓ 30-70% DAVD (genes desmosomales)
- ✓ 5% MCR (genes sarcoméricos y miofilamentos)

