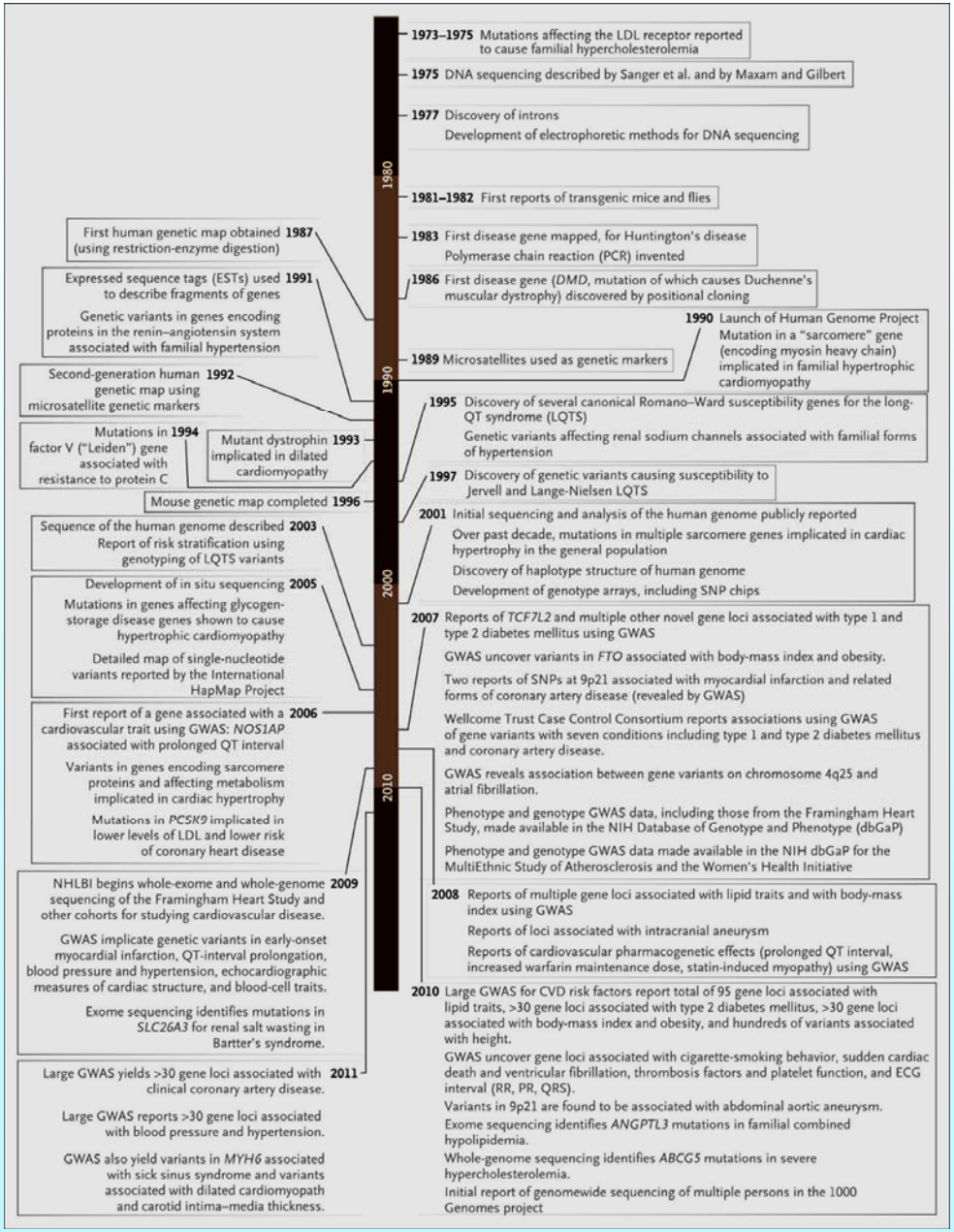
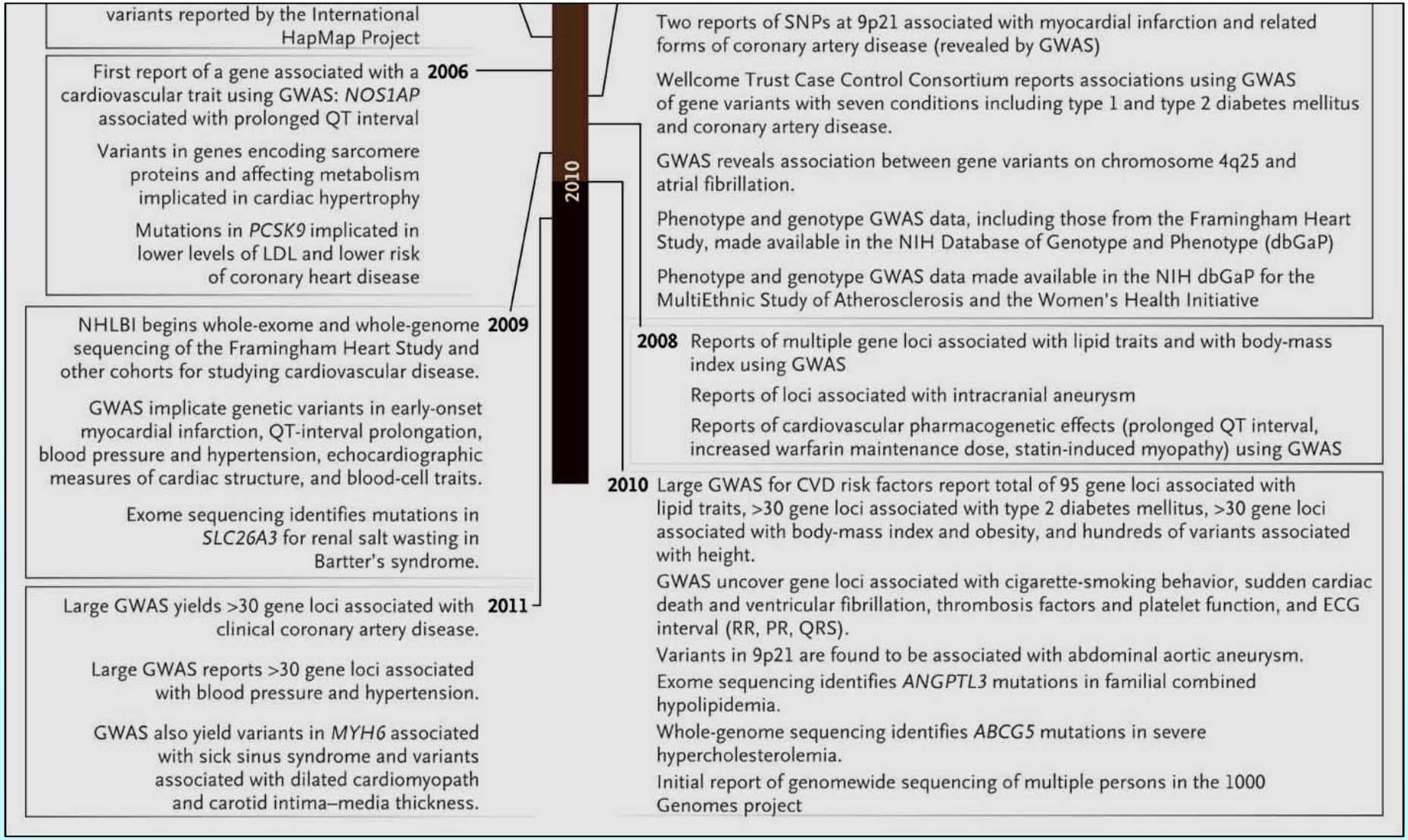
FACTORES GENÉTICOS EN PROBLEMAS CARDIOVASCULARES

Francisco Javier Chorro Gascó.
Hospital Clinico Universitario de Valencia.
Mayo 2012

Factores genéticos y enf. cardiovasculares



Factores genéticos y enf. cardiovasculares

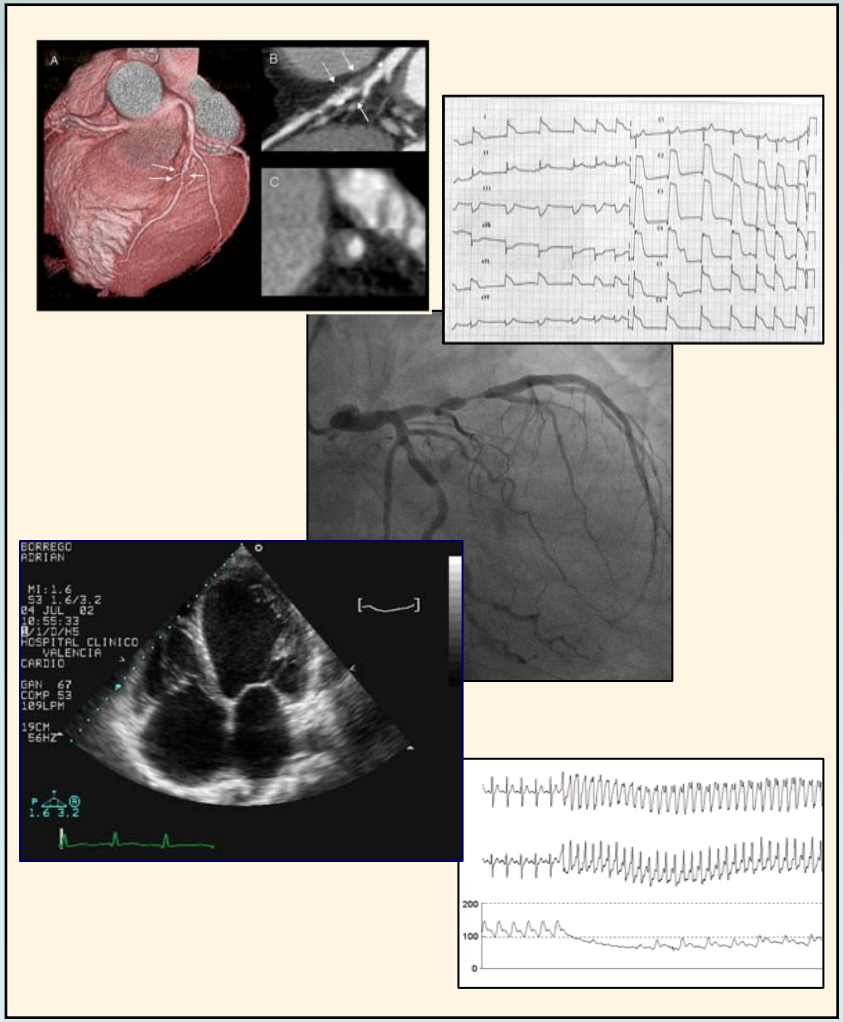


Feero GW et al. NEJM 2011;365:2098

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

- Áreas de interés

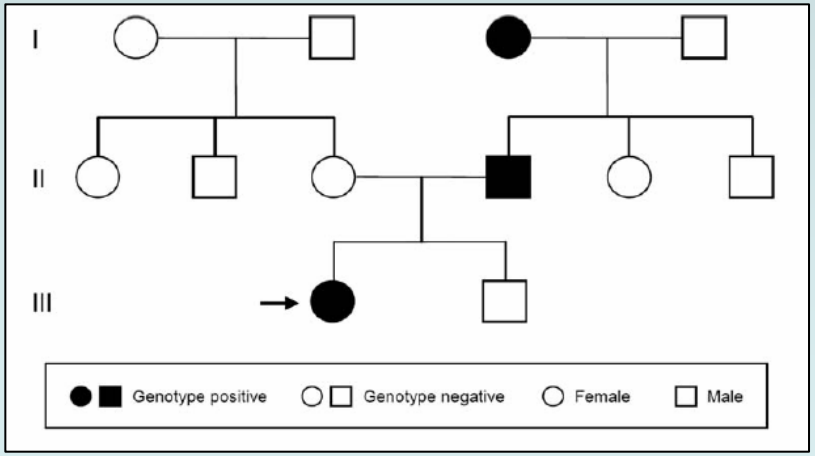
- Cardiopatía isquémica
- Insuficiencia cardiaca
- Arritmias y muerte súbita
- Vasculopatías
- Cardiopatías congénitas



Factores genéticos y enf. cardiovasculares

- Diferencias individuales en la presentación y en la fisiopatología de las enfermedades c.v.

Genética y estudios genómicos



- Identificación de genes asociados con enfermedades c.v. (nº reducido):
  - Mutaciones únicas (enf. monogénicas)
- Genómica del riesgo cardiovascular

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

- Diagnóstico y evaluación del riesgo

- ¿Incrementan la predicción del riesgo?
- ¿Facilitan el diagnóstico?
- ¿Son de utilidad clínica?

- Indicadores de:
  - Aumento de riesgo,
  - Protección.
- Reclasificación de los pacientes.
- La detección de variantes genéticas con riesgo alto puede ayudar a identificar a sujetos en los que otros factores aumenten el riesgo a corto plazo

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

Patrones de transmisión mendelianos

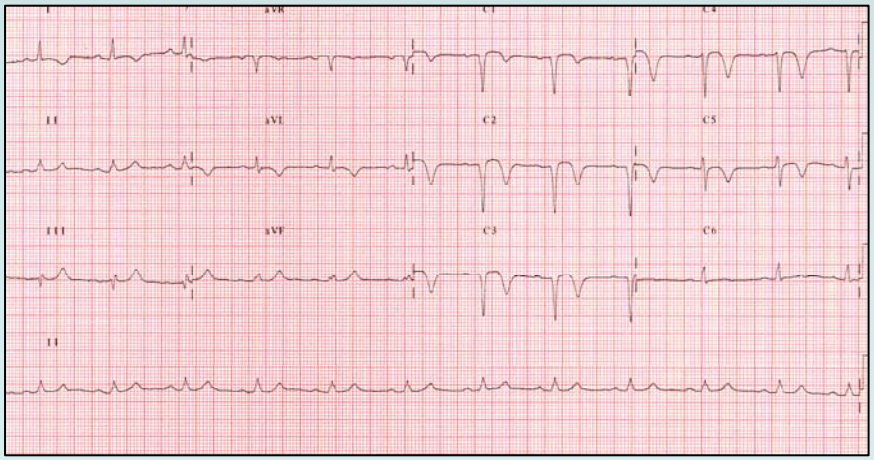
- Enfermedades mendelianas monogénicas
  - Infarto de miocardio precoz
  - Algunas formas de miocardio-patías dilatadas
  - Miocardiopatías hipertróficas
  - Algunas formas de Insuficien-cia cardiaca
  - Displasia arritmogénica de VD
  - Canalopatías. Síndromes de QT largo o corto. S. Brugada.
  - Aneurismas aórticos
- Enfermedades mendelianas con mutaciones rece-sivas
  - Formas familiares de HTA
  - Formas familiares de hiperco-lesterolemia
  - Formas familiares de diabetes

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

Patrones de transmisión mendelianos

- Ejemplo de enfermedad mendeliana monogénica

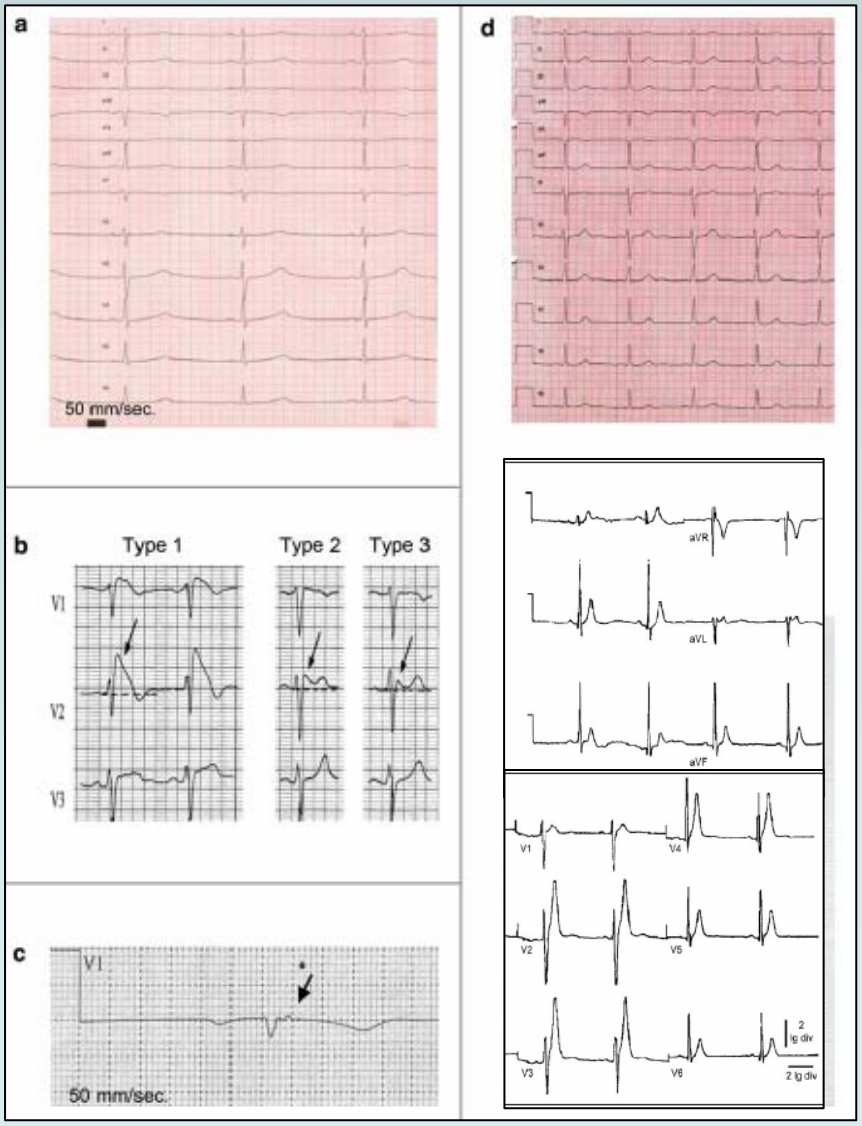
- Mutación que afecta la receptor de LDL y causa hipercolesterolemia e infarto de miocardio precoz
- Su conocimiento conduce a la utilización de hipolipemiantes para reducir el riesgo.

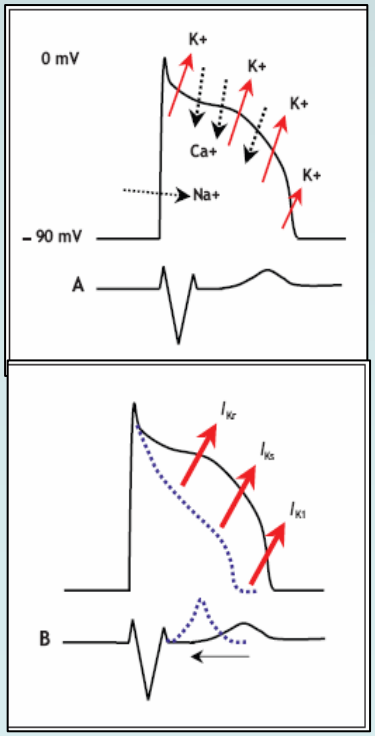


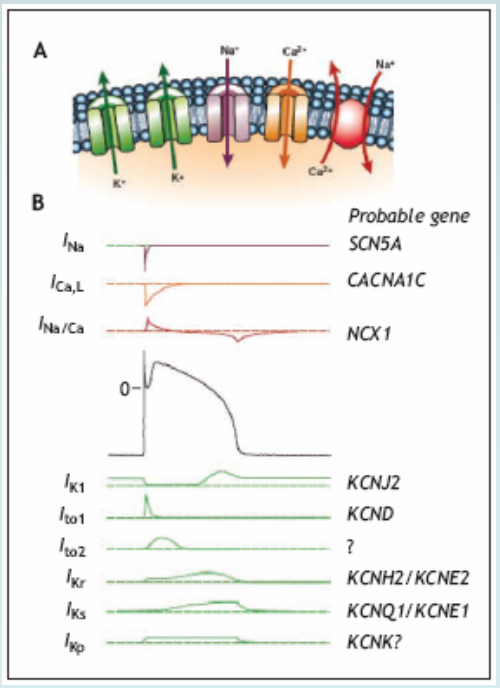
Factores genéticos y enf. cardiovasculares

Arritmias y muerte súbita

- QT largo
- S. de Brugada
- Displasia VD
- QT corto

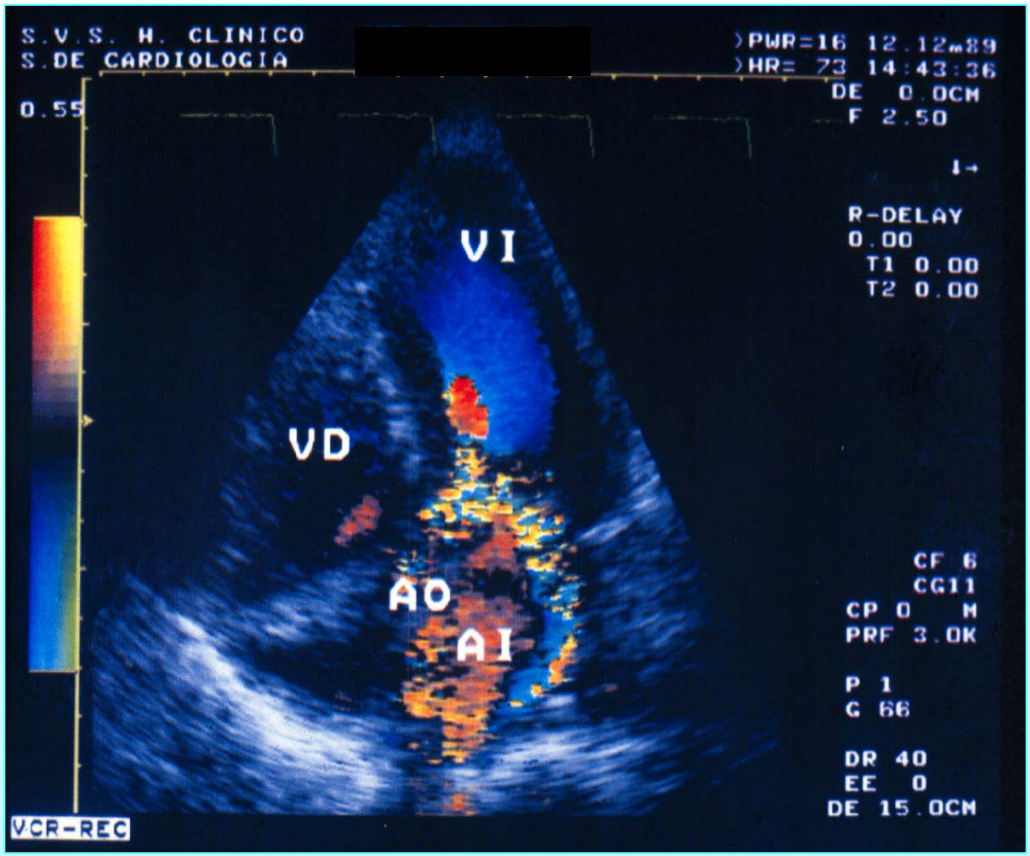






Factores genéticos y enf. cardiovasculares

- Miocardiopatías hipertróficas: 1/500 personas
- Displasia arritmógena de VD: 1/2000 a 5000 personas
- QT largo: 1 / 5000 personas
- S Brugada: prevalencia de alteraciones del ECG en la población general:
  - 0,05% en Europa
  - 0,4% en países asiáticos



Factores genéticos y enf. cardiovasculares

Arritmias y muerte súbita. Pruebas genéticas

Most common hereditary arrhythmia syndromes and current practicable and worthwhile genetic testing*[1]

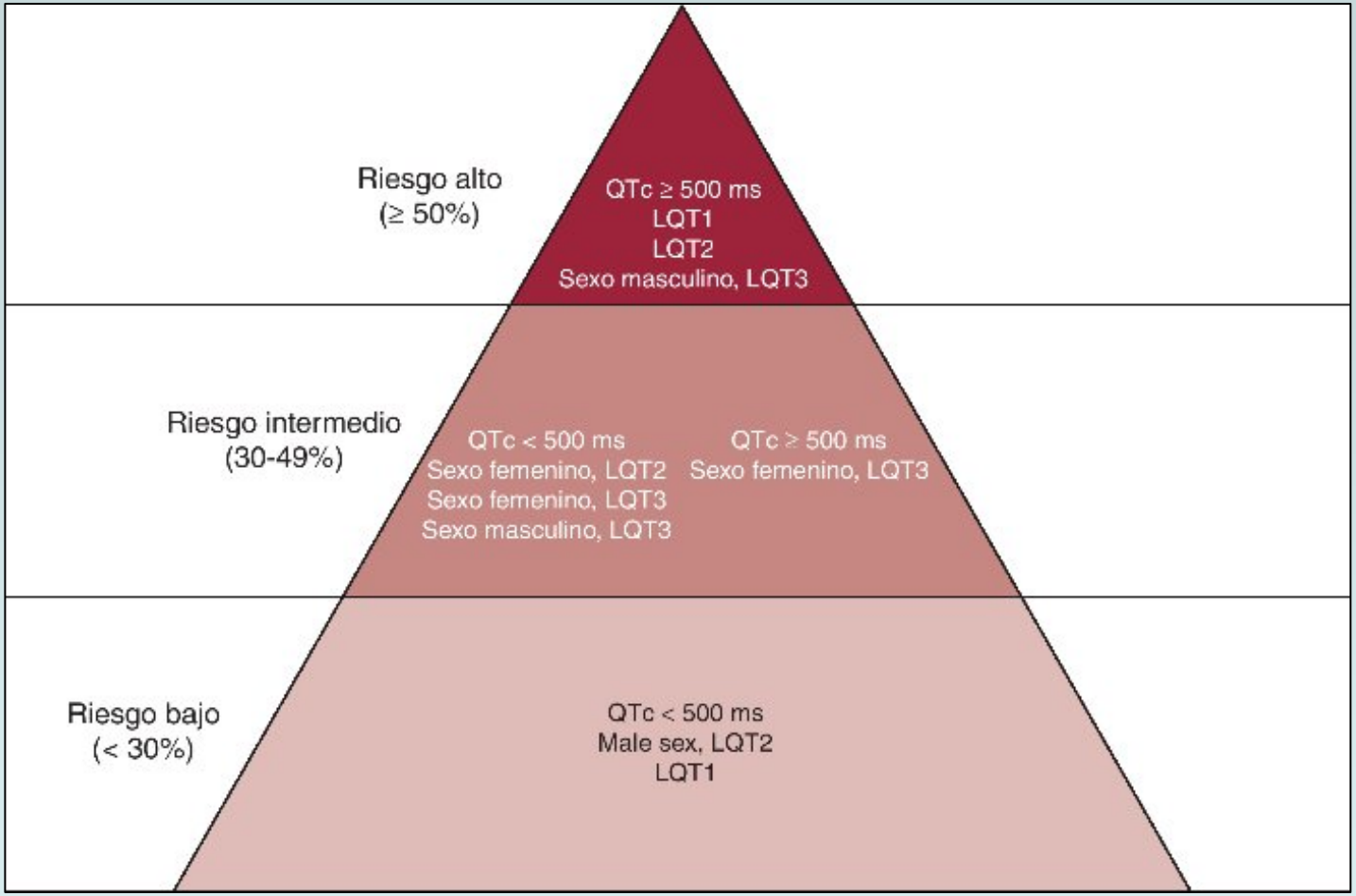
- **Primary familial arrhythmia syndromes (ion channel diseases):**
  - Long-QT syndrome: KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2 (65%)
  - Brugada syndrome: SCN5A (25% to 30%)
  - Catecholaminergic polymorphous ventricular tachycardia: RYR2 (60%), possibly CASQ2
  - Arrhythmogenic right-ventricular cardiomyopathy: PKP2, DSP, DSG2 (60%)
  - Short-QT syndrome: KCNH2, KCNJ2, KCNQ1
- **Structural cardiac diseases with arrhythmia (cardiomyopathies):**
  - Hypertrophic (obstructive) cardiomyopathy: MYH7, MYBPC3, TNNT2 (60%)
  - Arrhythmogenic right-ventricular cardiomyopathy: PKP2, DSP, DSG2 (60%)
  - Familial dilated cardiomyopathy (DCM): LMNA, MYH7, TNNT2, SCN5A (20% to 30%)
  - Left-ventricular noncompaction: MYH7, TAZ, LDB3

*[1] Figures in parentheses represent clinical sensitivity, i.e., the percentage of patients who have the disease in whom positive results are found

Beckmann et al. Deutsches Artz. Int. 2011; 108:623.

Pruebas genéticas

Síndrome del QT largo



Monteforte et al. Rev Esp Cardiol 2012; 65:278

Pruebas genéticas

Canalopatías (HRS EHRA consensus, Europace 2011;13:1077)

Enfermedad	Diagnosticados	Asintomáticos	Familiares
SQTL	Recomendado: KCNQ1, KCNH2 y SCN5A	Recomendado QT>500, en los demás puede	Recomendado
TVPC	Recomendado	Recomendado	Recomendado
S Brugada	Puede ser útil	No indicado si tipo 2 o 3	Recomendado
SQTC	Puede considerarse	-	Recomendado
MVDA	Puede ser útil	Puede considerarse	Recomendado

Riesgo cardiovascular

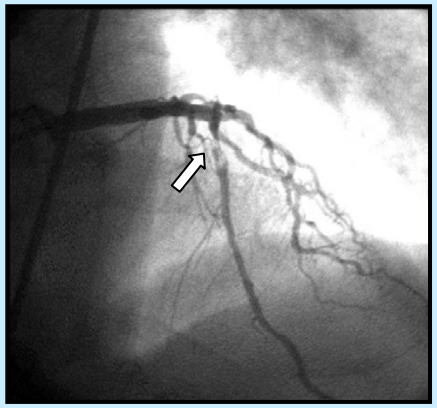
Factores de riesgo clásicos

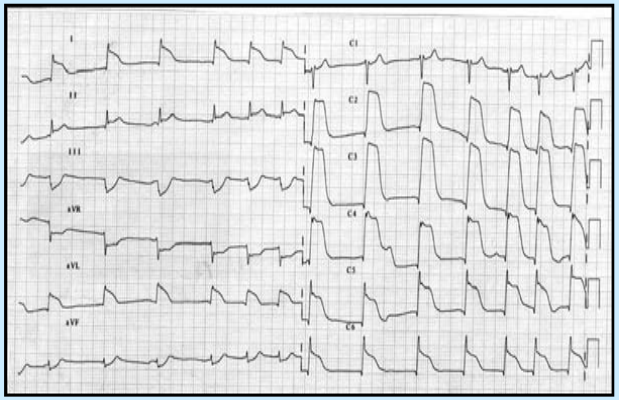
Biomarcadores en sangre

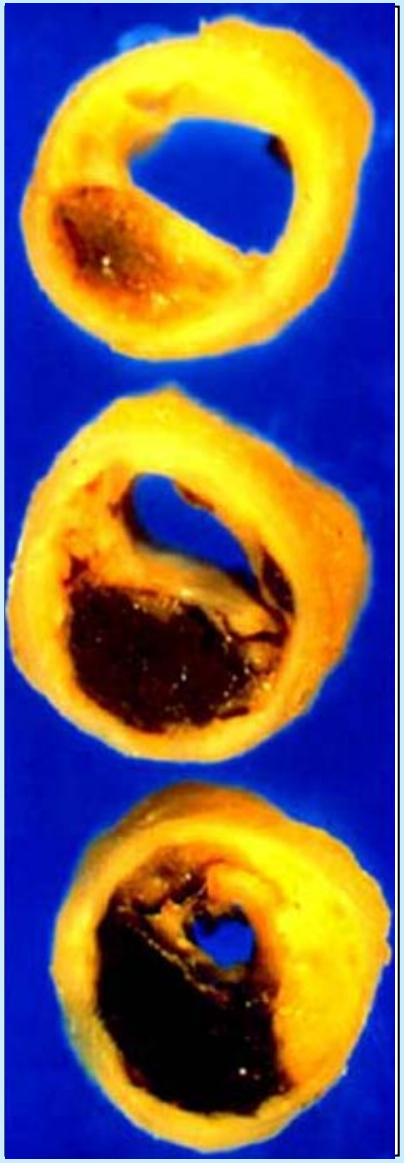
Marcadores genéticos

Técnicas diagnósticas

Manifestaciones clínicas





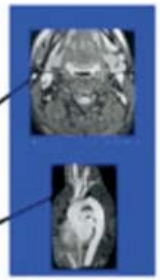


ATEROSCLEROSIS

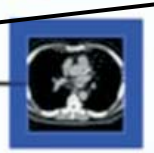
FACTORES DE RIESGO

Aumento de LDL
Disminución de HDL
HTA
Diabetes
Tabaquismo
PCR
Síndrome metabólico
Lp(a)
Homocisteína
LDL densa
Lp-PLA2
ApoB/ApoA
Historia familiar
Vida sedentaria
Obesidad
Estrés
.
.
.
(Se han comunicado más de 200 factores de riesgo)

Grosor íntima-media Carótidas (ECO)



Ateromas aórticos y Carótideos (RMN)



Calcio coronario (TAC)

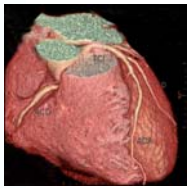
Índice brazo-tobillo

Reactividad vascular (ECO-Dopl.)

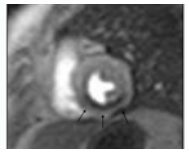
Distensibilidad vascular (Tonometría radial)

Reactividad microvascular (tonometría en dedos)

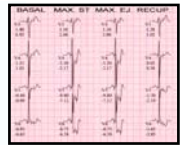
ESTRUCTURA (ANATOMÍA)



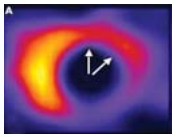
TAC multic.



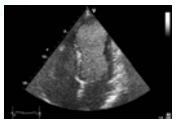
RMN coro.



Prueba esf.



SPECT.



ECO estr.

FUNCIÓN ARTERIAL / ISQUEMIA

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

Enfermedades poligénicas (herencia + medio)

- Genómica del riesgo cardiovascular (estudios de asociación “genome wide”)

- Catálogos de variantes cardiovasculares
- Utilización de:
  - Arrays de genotipado
  - Mapas de haplotipos
  - Análisis estadístico

- La mayoría de las enfermedades c.v. son poligénicas
- Contribución variable de herencia y medio ambiente
- Componentes hereditarios de los factores de riesgo c.v.
- Identificación de “loci” asociados a enf. c.v.
- Requieren el análisis de un conjunto amplio de variantes genéticas en casos y controles.
- Se determina su asociación con el desarrollo de la enfermedad.

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

Enfermedades poligénicas (herencia + medio)

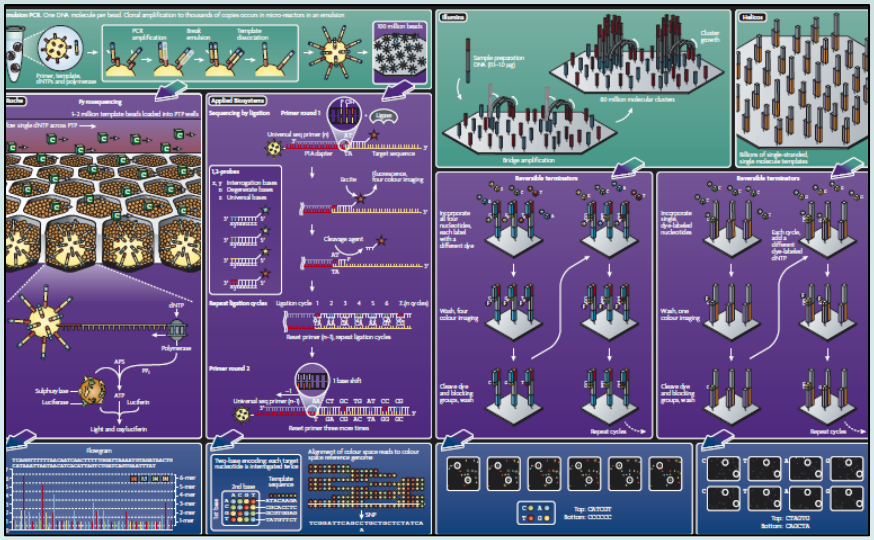
Figure 1 Geographic distribution of towns with extremely low mortality due to ischemic heart disease in Spain.

Medrano MJ et al. BMC Public Health 2012;12:174

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

Enfermedades poligénicas (herencia + medio)

- Hipótesis enfermedad frecuente – variante frecuente:



- Variantes con una prevalencia > 5% en la población tienen un papel en la causa y la fisiopatologia de una enfermedad frecuente
- Estudios GMWAS: Se han identificado centenares de “loci” asociados con enfermedades cardiovasculares
- Uso potencial de SNPs en la estimación del riesgo individual y en la toma de decisiones clínicas.

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

- Estudios de asociación genome-wide (GMWAS):
  - Identificación de SNPs asociados con el riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica.

Table 1 SNPs associated with CHD in genome-wide association studies

SNP	Chr.	Gene	Risk allele	ORs (95% CI)	Risk allele frequency	
					Reported	Observed
rs10757278	9	*CDKN2A/2B*	G	1.28 (1.22, 1.35)	0.45	0.52
rs599839	1	*SORT1*	A	1.17 (1.11, 1.22)	0.78	0.78
rs3008621	1	*MIA3*	G	1.11 (1.04, 1.19)	0.26	NA
rs501120	10	*Unknown*	T	1.30 (1.12, 1.51)	0.84	0.87
rs9818870	3	*MRAS*	T	1.15 (1.11, 1.19)	0.15	0.15
rs3184504	12	*SH2B3*	T	1.13 (1.08, 1.18)	0.39	0.49
rs9982601	21	*MRPS6*	T	1.20 (1.14, 1.27)	0.13	0.14
rs12526453	6	*PHACTR1*	C	1.12 (1.08, 1.17)	0.65	0.67
rs6725887	2	*WDR12*	C	1.17 (1.11, 1.23)	0.14	0.13
rs1122608	19	*LDLR*	G	1.15 (1.10, 1.21)	0.75	0.77
rs11206510	1	*PCSK9*	T	1.15 (1.10, 1.21)	0.81	0.82
rs1746048	10	*CXCL12*	C	1.16 (1.09, 1.24)	0.84	0.87

Feero GW et al. NEJM 2011;365:2098

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

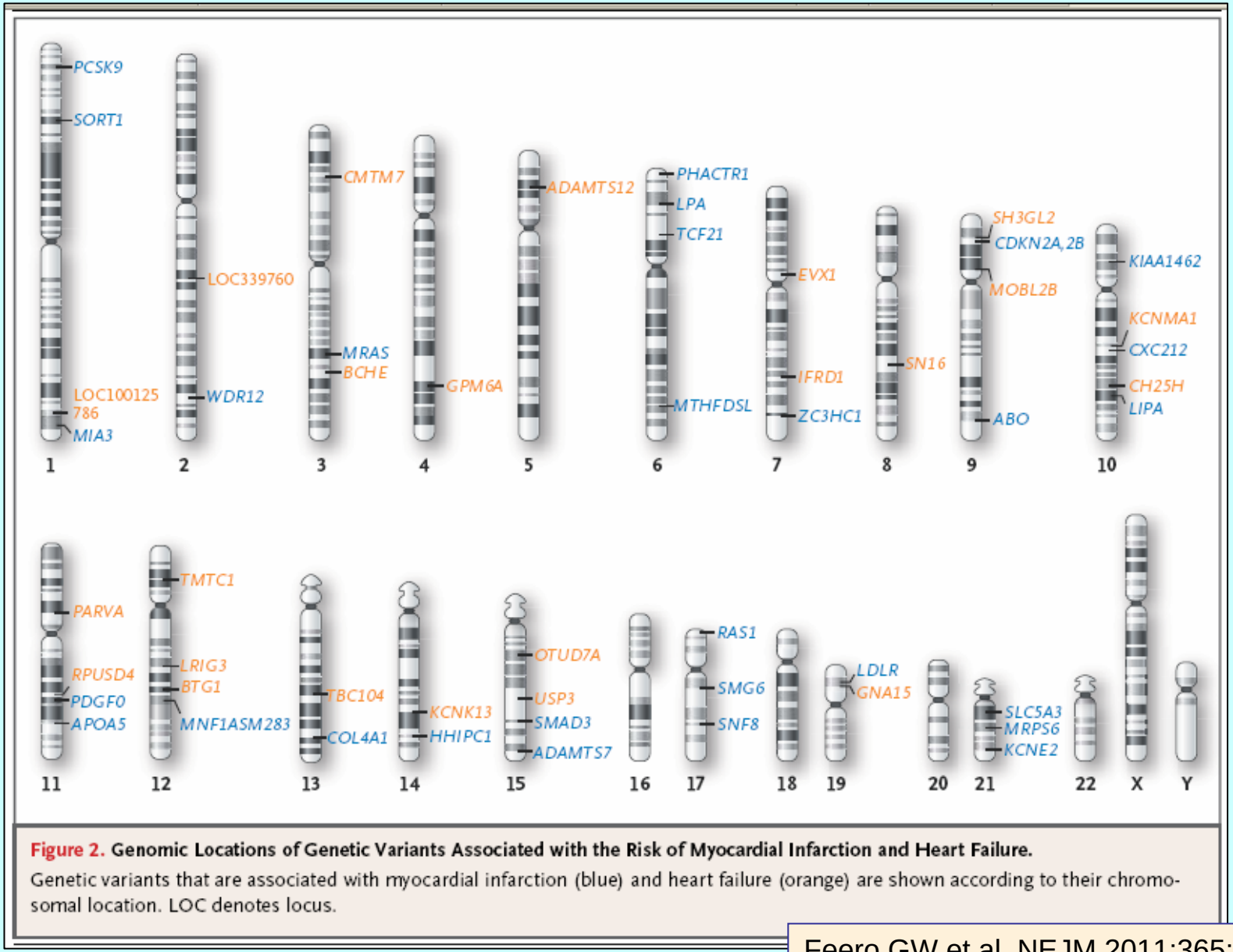


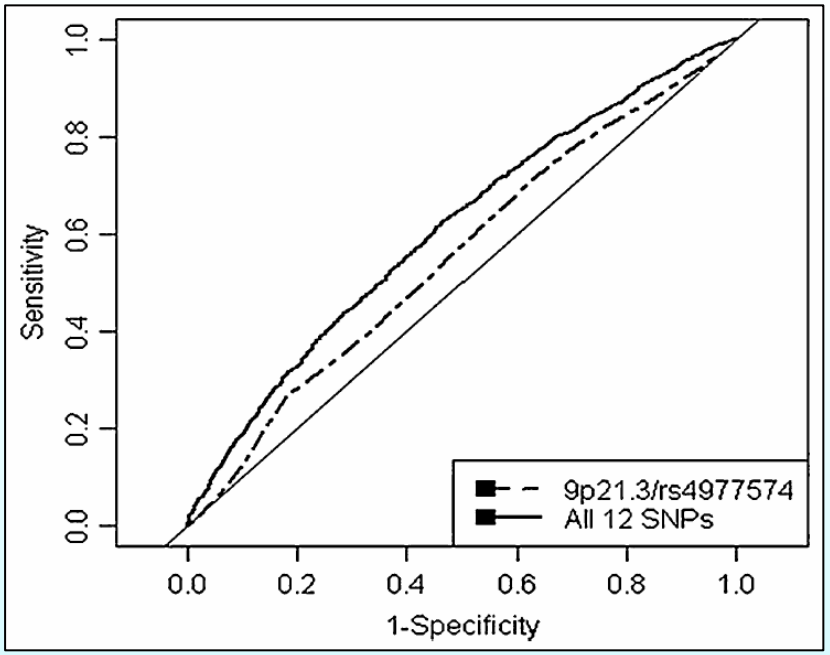
Figure 2. Genomic Locations of Genetic Variants Associated with the Risk of Myocardial Infarction and Heart Failure.

Genetic variants that are associated with myocardial infarction (blue) and heart failure (orange) are shown according to their chromosomal location. LOC denotes locus.

Feero GW et al. NEJM 2011;365:2098

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

- Estudios de asociación (GMWAS):
  - Los estimadores de riesgo de los SNPs de susceptibilidad son modestos.
  - ¿Proporcionan un aumento de la predicción del riesgo con respecto a los algoritmos convencionales?
    - Edad, sexo, tabaquismo, diabetes, HTA, colesterol LDL, HDL



Superko HR. Curr Atheroscler Rep 2011; 13:396

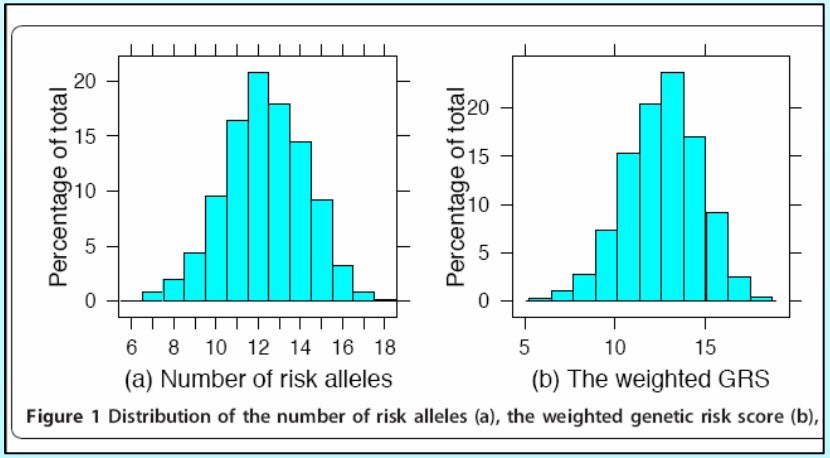


Figure 1 Distribution of the number of risk alleles (a), the weighted genetic risk score (b),

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

Enfermedades poligénicas (herencia + medio)

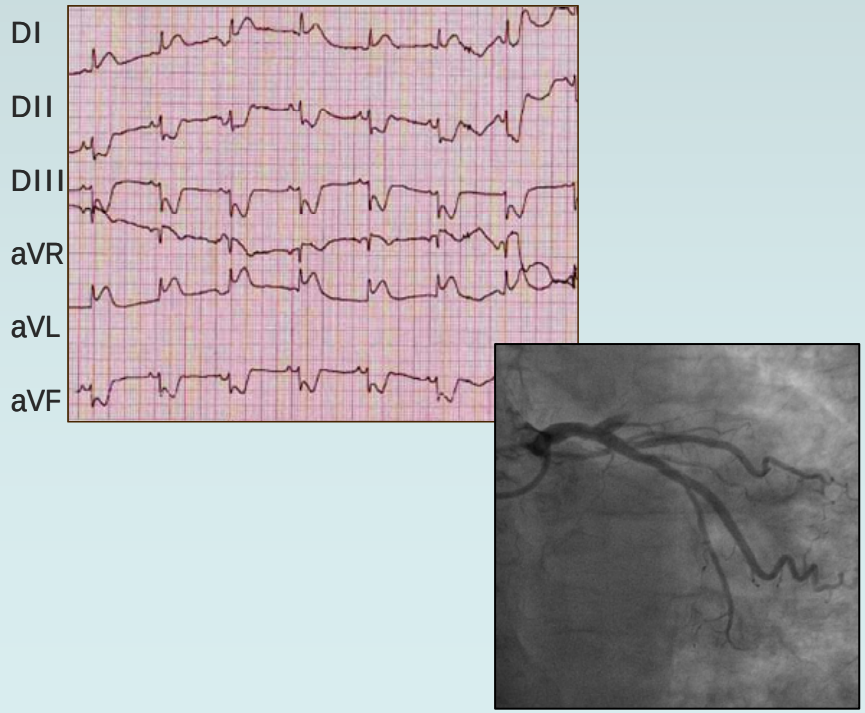
- Aplicaciones en la predicción del riesgo y en la prevención y tratamiento de las enfermedades c.v.

- Enfermedad coronaria e infarto de miocardio.
- Insuficiencia cardiaca.
- Arritmias.
- Vasculopatías periféricas y cerebrales.
- Factores de riesgo modificables y enfermedad subclínica

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

Enfermedades poligénicas (herencia + medio)

- Enfermedad coronaria e infarto de miocardio



- Loci asociados con infarto y enfermedad coronaria.
- Con aterosclerosis confirmada angiográficamente.
- Estudios de infarto de miocardio precoz.
- Lípidos
- Inflamación

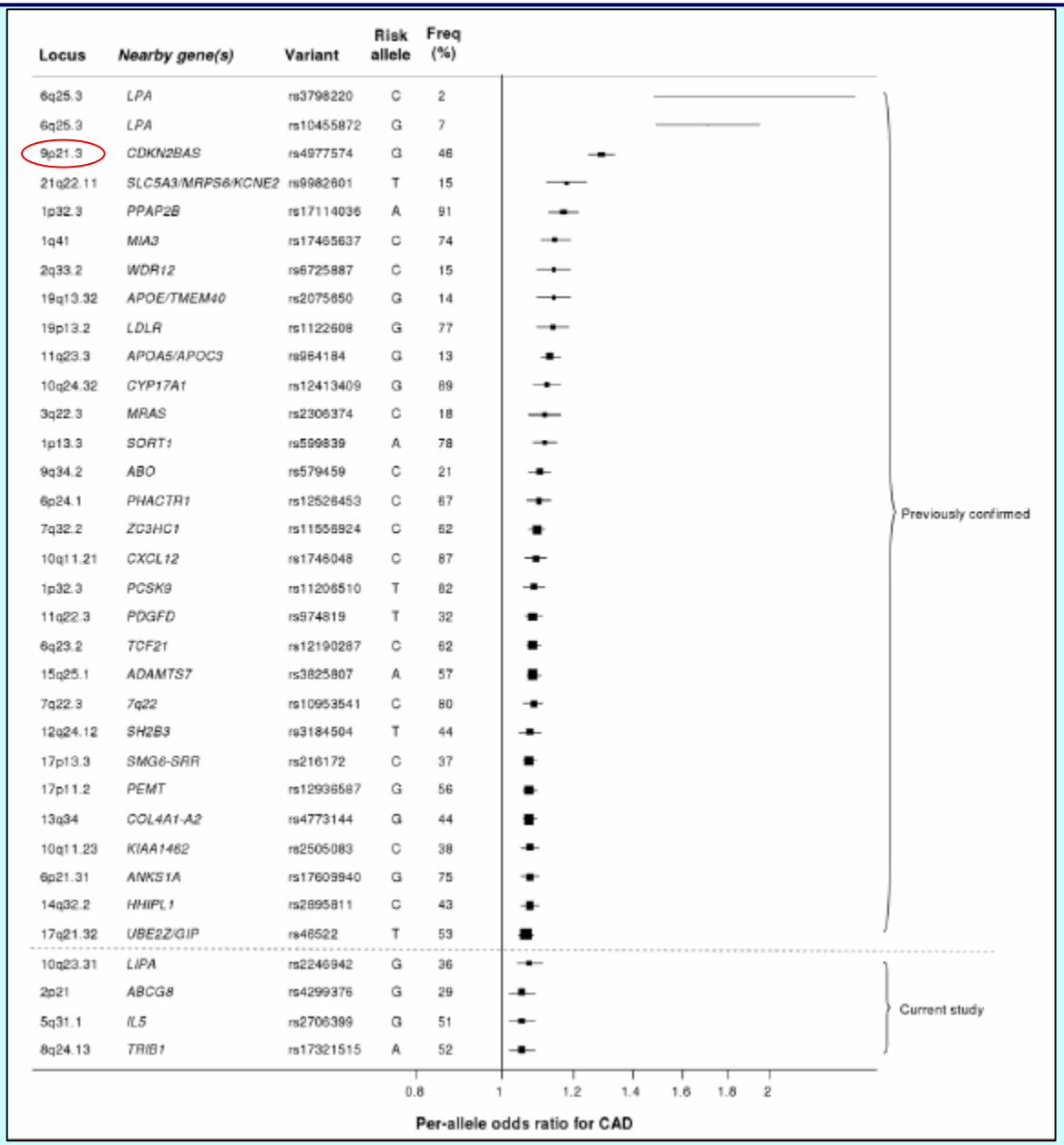
Factores genéticos y enf. cardiovasculares

Table 1. Representative Genomewide Association Studies of Common Cardiovascular Diseases.

Study	Clinical Outcome	Sample Size		Major Ethnic Group	Selected Major Findings
		Genomewide Association	Replication		
		number of subjects			
Kathiresan et al., 2009[13]	Myocardial infarction	6,042	19,492	European	9 Loci, including 9p21 and *SORT1*
Schunkert et al., 2011[14]	Coronary artery disease	86,995	56,682	European	>20 Loci, including *ABO* and *ADAMTS7*
C4D Consortium, 2011[15]	Coronary artery disease	30,482	40,593	European, East Asian	Novel loci, including *LIPA*
Smith et al., 2010[16]	Heart failure incidence	23,821	NA	European, African	Suggestive loci, including *LRIG3*
Morrison et al., 2010[17]	Heart failure mortality	2,992	NA	European, African	Suggestive loci, including *ADAMTS12*
Villard et al., 2011[18]	Dilated cardiomyopathy	2,287	2,467	European	Top loci: *HSPB7* and *BAG3*
Ikram et al., 2009[19]	Ischemic stroke	19,602	7,269	European, African	Top locus: *NINJ2*
Yamada et al., 2009[20]	Ischemic stroke	267	5,981	Japanese	Top locus: *CELSR1*
Akiyama et al., 2010[21]	Intracranial aneurysm	482	1,398	Japanese	Suggestive loci, including *ARHGEF11* and *TMEM195*
Bilguvar et al., 2008[22]	Intracranial aneurysm	7,856	1,171	European, Japanese	Top loci: 9p21 and *SOX17*
Yasuno et al., 2010[23]	Intracranial aneurysm	15,295	4,777	European, Japanese	Associations with 9p21 and *CNNM2*
Koriyama et al., 2010[24]	Peripheral arterial disease	1,553	2,239	Japanese	Top loci: *OSBPL10* and 10p12.31
Thorgeirsson et al., 2008[25]	Peripheral arterial disease	10,995	4,848	European	Top locus: *CHRNA3*
Elmore et al., 2009[26]	Abdominal aortic aneurysm	235	1,421		Suggestive locus: 3p12.3
Gretarsdottir et al., 2010[27]	Abdominal aortic aneurysm	31,795	10,718	European	Top loci: 9p21 and *DAB2IP*
Benjamin et al., 2009[28]	Lone atrial fibrillation	40,518	6,218	European	Top loci: *PITX2* and *ZFHX3*
Gudbjartsson et al., 2007[29]	Lone atrial fibrillation	36,137	5,806	European	Top loci: 4q25 and *ZFHX3*
Ellinor et al., 2010[30]	Lone atrial fibrillation	14,179	4,771	European	Top loci: *KCNN3* and 20q13.13
Holm et al., 2011[31]	Sick sinus syndrome	38,384	1,654	European	Top locus: *MYH6*
Bezzina et al., 2010[32]	Ventricular fibrillation	972	537	European	Top locus: *CXADR*
Arking et al., 2010[33]	Sudden cardiac arrest	650	19,611	European	Top locus: *GPC5*
Arking et al., 2011[34]	Sudden cardiac death	22,055	14,265	European	Top locus: *BAZ2B*
Trégouët et al., 2009[35]	Venous thromboembolism	1,647	3,237	European	Top locus: *ABO*

Feero GW et al. NEJM 2011;365:2098

Factores genéticos y enf. cardiovasculares



Variantes en relación con c.isquémica

PLoS Genetics, 2011;7:e1002260

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

Enfermedades poligénicas (herencia + medio)

- Insuficiencia cardiaca

→

- Insuficiencia cardiaca y muerte por IC
- Miocardiopatía dilatada idiopática

- Vasculopatías periféricas y cerebrales

→

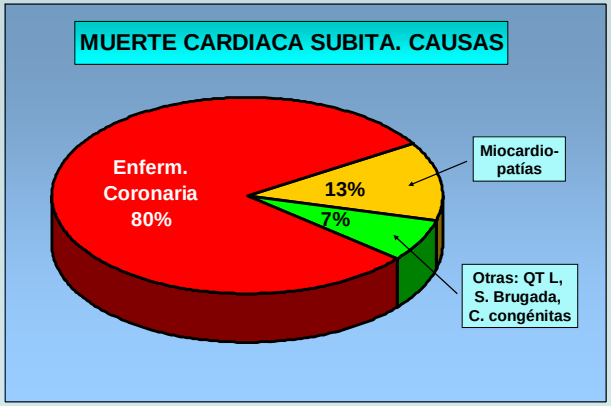
- Ictus isquémico
- Aneurismas intracraneales
- Enfermedad arterial periférica
- Aneurismas aórticos
- Tromboembolismo ven.

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

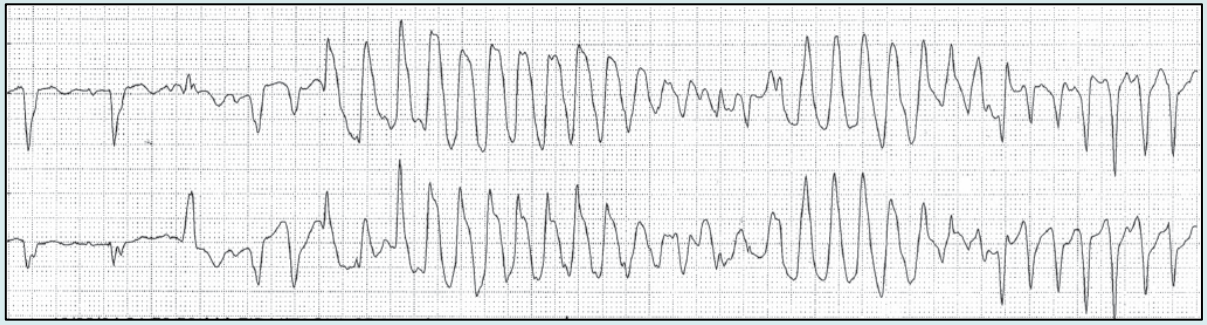
Enfermedades poligénicas (herencia + medio)

- Arritmias cardiacas y muerte súbita

- Variantes genéticas asociadas a:
  - Fibrilación auricular
  - Fibrilación ventricular
  - Muerte cardiaca súbita
  - Enfermedad del nodo sinusal



Chugh S et al. Progr. Cardiovasc. Dis 2008;51:213-228



Factores genéticos y enf. cardiovasculares

Table 1: Genetics of atrial fibrillation.

	Gene/Locus	Mechanism of action	Study design/Inheritance
Sodium channels	SCNA5 [8–17]	Cellular hyperexcitability (gain-of-function) as well as prolongation of the atrial action potential duration (loss-of-function)	Candidate gene/Familial and sporadic
	SCN1B/SCN2B [18]	Decreased peak sodium current amplitude	Candidate gene/Sporadic
Potassium channels	KCNQ1 [19–22]	Enhanced atrial action potential repolarization	Linkage/Familial
	KCNE2 [23]	Enhanced atrial action potential repolarization	Candidate gene/Familial
	KCNJ2 [24]	Enhanced atrial action potential repolarization	Candidate gene/Familial
	KCNE5 [25]	Enhanced atrial action potential repolarization	Candidate gene/Familial and sporadic
	KCNA5 [26–28]	Delayed atrial action potential repolarization	Candidate gene/Familial and sporadic
Other	NPPA [29]	Shortening of the atrial action potential duration	Linkage/Familial
	GJA5 [30–32]	Dispersion of conduction velocity	Candidate gene/Sporadic
	10q22 [33]	Unknown	Linkage/Familial
	6q14–16 [34]	Unknown	Linkage/Familial
	5p15 [35]	Unknown	Linkage/Familial
	4q25 (PITX2) [36, 37]	Unknown	Genome wide association/Sporadic
	16q22 (ZFHX3) [38]	Unknown	Genome wide association/Sporadic
	1q21 (KCNN3) [39]	Unknown	Genome wide association/Sporadic

Lemmens R et al. Stroke Research and treatment, 2011

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

Enfermedades poligénicas (herencia + medio)

- Factores de riesgo modificables y enfermedad subclínica

- HTA
- Dislipemia
- Diabetes tipo 2
- Obesidad
- Factores relacionados con el tabaquismo
- Marcadores de enf. C.v.:
  - Fibrinógeno, PCR, moléculas de adhesión celular, homocisteina, grosor íntima-media.

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

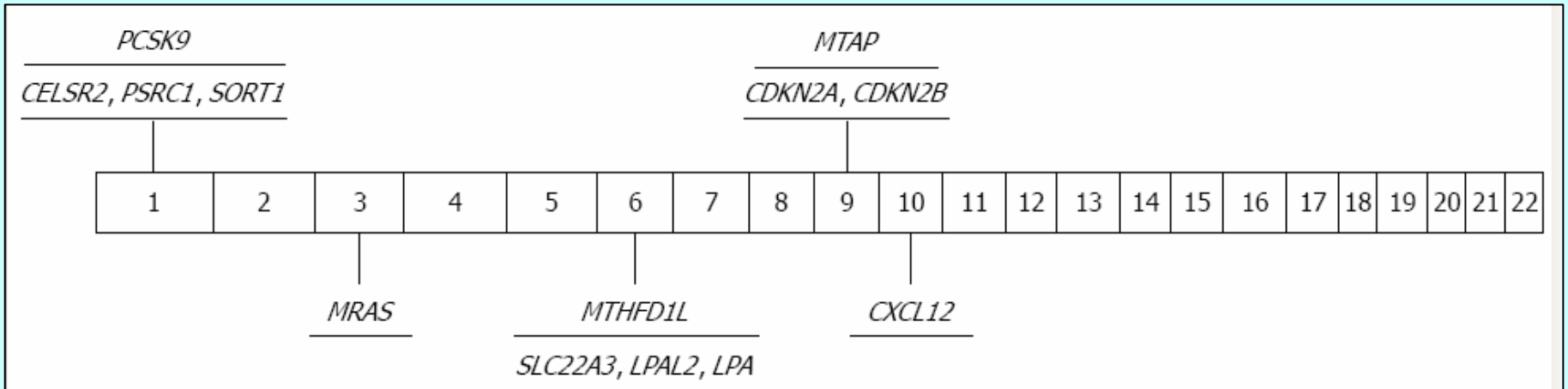


Figure 1 Significant genome-wide association study findings in coronary heart disease. CELSR2: Cadherin EGF LAG seven-pass G-type r Proline/serine-rich coiled-coil 1; SORT1: Sortilin 1; PCSK9: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; MRAS: Ras-related protein M-Ras; MTHF rahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1-like; SLC22A3: Solute carrier family 22 (extraneuronal monoamine transporter), member 3; l Lp(a)-like 2 pseudogene; LPA: Lipoprotein Lp(a); CDKN2A: Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A; CDKN2B: Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B; adenosine phosphorylase; CXCL12: Chemokine (C-X-C motif) ligand 12.

Jeemon P et al. World J Cardiol 2011;3:230

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

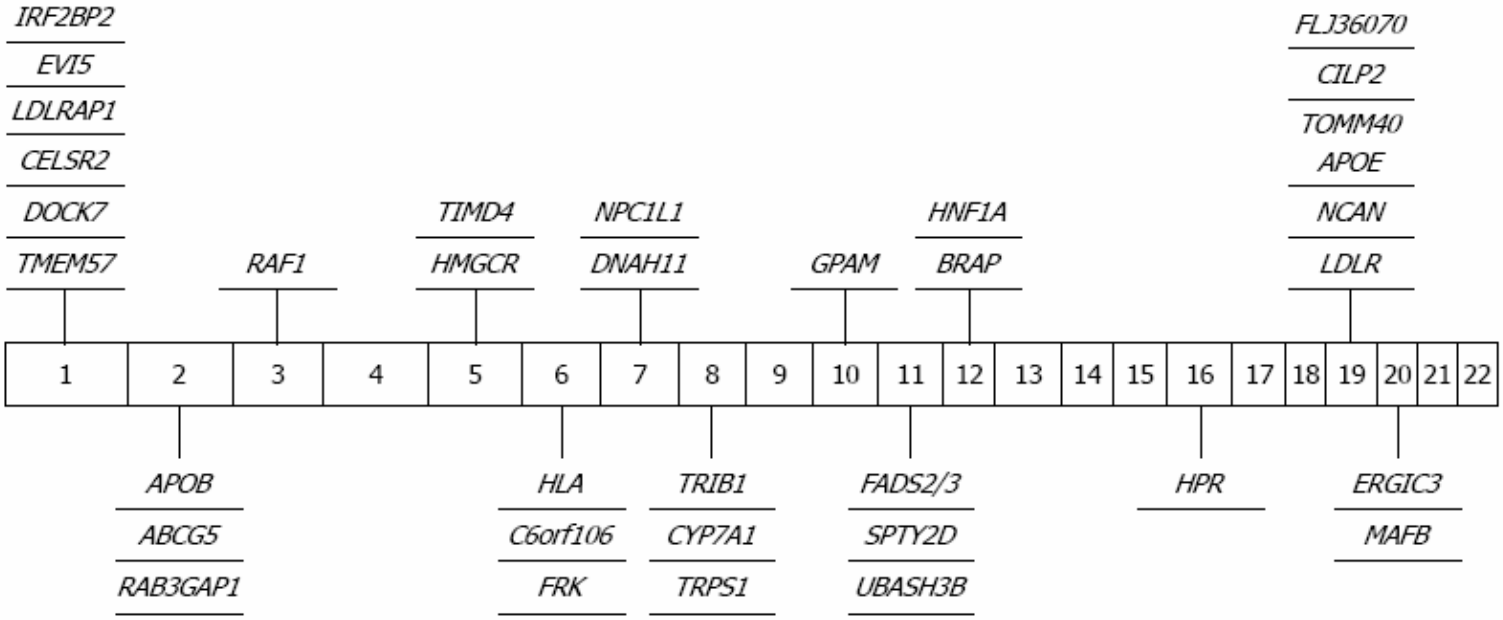


Figure 2 Significant genome-wide association study findings in total cholesterol. TMEM57: Transmembrane protein 57; DOCK7: Dedicator of cytokinesis 7; CELSR2: Cadherin, EGF LAG seven-pass G-type receptor 2; LDLRAP1: Low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1; EVI5: Ecotropic viral integration site 5; IRF2BP2: Interferon regulatory factor 2 binding protein 2; APOB: Apolipoprotein B; ABCG5: ATP-binding cassette sub-family G member 5; RAB3GAP1: RAB3 GTPase activating protein subunit 1 (catalytic); RAF1: V-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1; HMGCR: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase; TIMD4: T-cell immunoglobulin and mucin domain containing 4; HLA: Human leukocyte antigen (HLA) complex; C6orf106: Chromosome 6 open reading frame 106; FRK: Fyn-related kinase; DNAH11: Dynein, axonemal, heavy chain 11; NPC1L1: NPC1 (Niemann-Pick disease; type C1, gene)-like 1; TRIB1: Tribbles Homolog-1 (*Trib1*); CYP7A1: Cytochrome P450, family 7, subfamily A, polypeptide 1; TRPS1: Trichorhinophalangeal syndrome 1; GPAM: Glycerol-3-phosphate acyltransferase, mitochondrial; FADS: Fatty acid desaturase; SPTY2D1: Suppressor of Ty, domain containing 1 (S. cerevisiae); UBASH3B: Ubiquitin associated and SH3 domain containing B; BRAP: BRCA1 associated protein; HNF1A: Hepatocyte nuclear factor-1 α; HPR: Haptoglobin-related protein; LDLR: Low-density lipoprotein receptor; NCAN: Neurocan; TOMM40: Translocase of outer mitochondrial membrane 40 homolog; CILP2: Cartilage intermediate layer protein 2; ERGIC3: Endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment protein 3; MAFB: V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B.

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

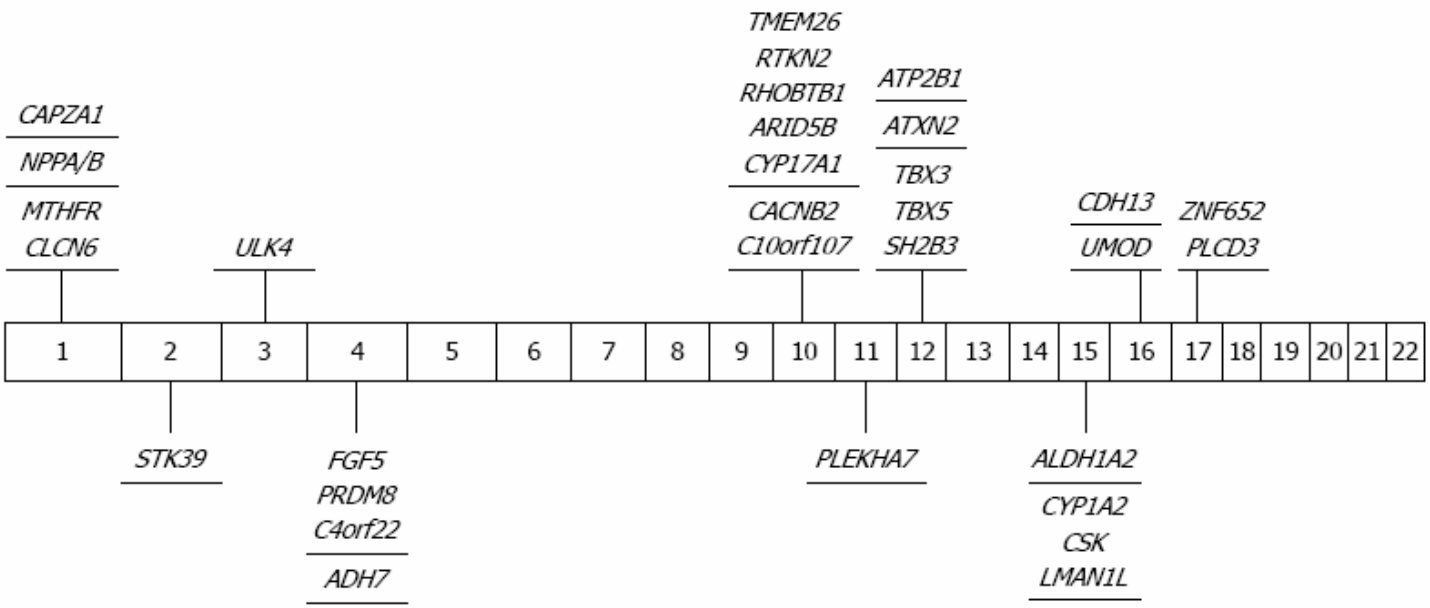


Figure 6 Significant genome-wide association study findings in blood pressure. ACBD4: Acyl-CoA binding domain containing 4; ADH7: Alcohol dehydrogenase 7 (class IV), mu or sigma polypeptide; AGTRAP: Angiotensin II receptor-associated protein; ALDH1A2: Aldehyde dehydrogenase 1 family, member A2; ARID5B: AT rich interactive domain 5B (MRF1-like); AS3MT: Arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase; ATP2B1: ATPase, Ca^{++} transporting; plasma membrane 1; ATXN2: Ataxin 2; C10orf107: Chromosome 10 open reading frame 107; C4orf22: Chromosome 4 open reading frame 22; CACNB2: Calcium channel, voltage-dependent, β 2 subunit; CDH13: Cadherin 13, H-cadherin (heart); CLCN6: Chloride channel 6; CNNM2: Cyclin M2; CPLX3: Complexin 3; CSK: C-src tyrosine kinase; CYP17A1: Cytochrome P450, family 17, subfamily A; polypeptide 1; CYP1A1: Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1; CYP1A2: Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2; FGF5: Fibroblast growth factor 5; HEXIM1: Hexamethylene bis-acetamide inducible 1; HEXIM2: Hexamthylene bis-acetamide inducible 2; LMAN1L: Lectin, mannose-binding, 1 like; MTHFR: Methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H); NPPA: Natriuretic peptide A; NPPB: Natriuretic peptide B; NT5C2: 5'-nucleotidase, cytosolic II; PHB: Prohibitin; PLCD3: Phospholipase C, Δ 3; PLEKHA7: Pleckstrin homology domain containing, family A member 7; PRDM8: PR domain containing 8; RHOBTB1: Rho-related BTB domain containing 1; RTKN2: Rhotekin 2; SH2B3: SH2B adaptor protein 3; STK39: Serine threonine kinase 39; TBX3: T-box 3; TBX5: T-box 5; TMEM26: Transmembrane protein 26; ULK3: Unc-51-like kinase 3 (C. elegans); ULK4: Unc-51-like kinase 4 (C. elegans); UMOD: Uromodulin; ZNF652: Zinc finger protein 652.

Factores genéticos y enf. cardiovasculares

- Resumen de la utilidad clínica

• Predicción del riesgo	• Fases iniciales. Necesidad de investigación para evaluar la utilidad de escalas de riesgo basadas en datos genéticos.
• Prevención	• Canalopatías. DAVD. Miocardiopatías
• Diagnóstico	• Identificación de variantes que contribuyen a la heterogeneidad en la respuesta farmacológica. Ej.: Antiagregación, B-bloq. en la IC, miopatías y estatinas
• Tratamiento	