

CARDIOLOGÍA *hay*

I CARDIOGENÉTICA

Coordinación científica:

Javier Limeres Freire

Unidad de Cardiopatías Familiares y Genética Cardiovascular, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

sumario

COORDINACIÓN CIENTÍFICA:

Javier Limeres Freire

Unidad de Cardiopatías Familiares y Genética Cardiovascular,
Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

P. 02

ACTUALIZACIÓN

Javier Limeres Freire

Cardiogenética

El conocimiento de los condicionantes genéticos de las enfermedades cardiovasculares ha experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años con implicaciones tanto en el diagnóstico de este tipo de enfermedades como en el manejo de los pacientes. En los últimos años, el número de patologías que se benefician de la realización de estudios genéticos se ha ampliado, y se incluyen ya enfermedades como la dislipemia familiar o las cardiopatías congénitas. Todo ello implica que el cardiólogo clínico debe estar familiarizado con los resultados genéticos obtenidos con el fin de poder proporcionar una correcta atención a sus pacientes.

P.10

EL ESPACIO DEL RESIDENTE

Jesús Carmona Carmona, Luis Madrona Jiménez y María José Valle Caballero

Miocardopatía por desmoplaquina, no solo miocardopatía arritmogénica

P. 15

PUESTA AL DÍA

Walsh R, Tadros R, Bezzina CR.

When genetic burden reaches threshold

Eur Heart J. 2020;41:3849-55.

P. 17

IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

Se proporcionan imágenes de un cariotipo normal, y de un paciente con una cardiolaminopatía por mutación p.Tyr81Thrfs*15 en el gen *LMNA* (árbol familiar y electrocardiograma).

P. 19

ENTREVISTA

Dr. Roberto Barriaes Villa

Cardiólogo, coordinador de la Unidad de Cardiopatías Familiares del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, colaborador del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) y vocal de la Sección de Cardiopatías Familiares y Genética Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología.

Cardiogenética

Javier Limeres Freire

Unidad de Cardiopatías Familiares y Genética Cardiovascular,
Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

■ Introducción

Durante los últimos años, el conocimiento de los condicionantes genéticos de las enfermedades cardiovasculares ha experimentado un crecimiento exponencial con implicaciones no solo en el reconocimiento o diagnóstico de este tipo de enfermedades, sino también para el manejo de los pacientes, avanzándose en lo que tradicionalmente se ha denominado *medicina personalizada*.

Desde que el fraile agustino Gregorio Mendel describió sus famosas leyes, dando lugar a la primera descripción de la herencia genética, mucho ha cambiado al respecto. Hoy se sabe que la información sobre los caracteres heredables se encuentra en el ADN. Esta información se ha secuenciado de forma masiva en miles de personas estableciendo correlaciones genotipo-fenotipo para caracteres o enfermedades monogénicas, pero también para muchas características transmisibles no debidas a un único gen, y que se manifiestan como consecuencia de la interacción de múltiples genes. Como ocurre en la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, las denominadas *enfermedades poligénicas*

son generalmente enfermedades complejas en las que un *background* genético se suma a unos condicionantes ambientales para dar lugar a una enfermedad. Diferentes marcadores genéticos de enfermedades complejas, como los SNP (polimorfismos de un único nucleótido), se han descrito como marcadores de riesgo de enfermedad¹; por lo que no sería raro que en un futuro cercano la detección de estos marcadores se utilizara como *score* de riesgo de enfermedad y condicionara las medidas de prevención primaria.

Estos avances en el diagnóstico genético no habrían sido posibles sin un desarrollo paralelo de la tecnología. Las primeras secuenciaciones de ADN supusieron una enorme inversión económica y además fueron unas técnicas complejas de realizar, no disponibles en la mayoría de centros y limitadas a un número reducido de genes. Hoy en día, en la era de la ultrasecuenciación, los costes se han reducido notablemente y la capacidad de análisis se ha incrementado² y se puede disponer de toda la información genética de un individuo en cuestión de horas. El reto actual de la cardiogenética ya no es la obtención de este tipo de material genético, sino la inter-

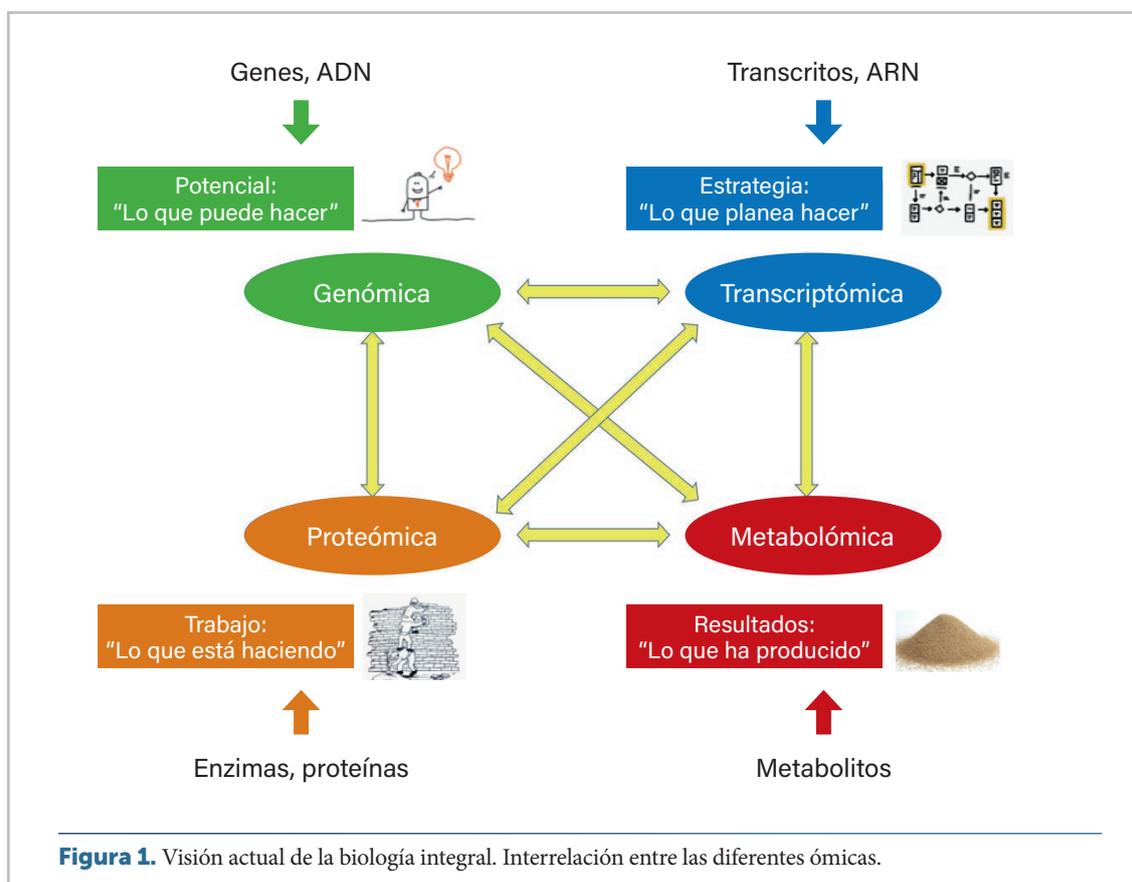
pretación y la integración de toda esa información en el manejo de los pacientes.

Lo que inicialmente empezó con la genética, centrado fundamentalmente en el estudio de la herencia y que involucraba a un único o pocos genes, hoy se ha desplazado a la genómica, que estudia cómo funciona y se regula todo este material genético dando lugar a las diferentes ciencias “-ómicas” como la transcriptómica (cómo se transcribe la información contenida en el ADN en diferentes ARN), la proteómica (cómo esos ARN se traducen en proteínas), la metabolómica (qué metabolitos resultan de la acción de las proteínas sintetizadas) y cómo todas estas “-ómicas”, a su vez, interaccionan con el ambiente para dar lugar a la enfermedad (Figura 1). Con esta visión integral de la biología es fácil entender cómo una enfermedad ambiental también puede ser fácilmente una enfermedad genética, ya que, como se ha dicho previamente, la mayoría de enfermedades cardiovasculares son fundamentalmente complejas y se deben a esa interacción genes-ambiente,

por lo que modificando la información “ómica” se podría condicionar individuos “inmunes” o más resistentes al desarrollo de enfermedad ante unas mismas condiciones ambientales. Este objetivo de la terapia génica o subgénica es hoy en día una realidad. Enfermedades monogénicas como la amiloidosis cardíaca por transtiretina se pueden tratar mediante la utilización de oligonucleótidos de ARN, que permiten la supresión de la expresión de un gen específico, y lo mismo ocurre con otras enfermedades complejas como la hipercolesterolemia.

■ La genética en la práctica clínica cardiovascular

Durante muchos años, la realización de estudios genéticos en patología cardiovascular se centró en las cardiopatías familiares (entre las que se incluyen las miocardiopatías, las canalopatías y las aortopatías), pero, en los últimos años, el número de patologías que se benefician de la realización de estudios genéticos se



ha ampliado, y se incluyen enfermedades como la dislipemia familiar o las cardiopatías congénitas. Asimismo, se han introducido aspectos novedosos de la genética, como la valoración de la respuesta a fármacos mediante la realización de estudios farmacogenéticos, que son la base de una prescripción personalizada de medicamentos³, o la detección de variantes polimórficas en el genoma para la valoración del riesgo isquémico⁴. No obstante, y pese al creciente conocimiento y rapidez con la que se están produciendo estos avances científicos, su implementación en la práctica clínica continúa siendo discreta y la utilización de la genética en el ámbito cardiovascular se centra fundamentalmente en el estudio de las cardiopatías familiares, con diferentes grados de rentabilidad en función de la patología y la técnica utilizada⁵.

Diferentes tipos de análisis genéticos pueden utilizarse en función de la patología que hay que estudiar o de la sospecha diagnóstica, y de si nos encontramos ante un caso índice (primer individuo diagnosticado de una determinada enfermedad genética en la familia) o de un familiar. En general, el tipo de análisis genético más utilizado en el ámbito de las cardiopatías familiares para el estudio de los casos índices son los paneles obtenidos mediante la tecnología *next generation sequencing* (NGS). Con esta tecnología se puede analizar un número elevado de genes previamente seleccionados en paneles, con un tiempo y un coste reducidos, pero con el inconveniente de obtener un gran número de información genética, “variantes”, en ocasiones desconocidas o que son difíciles de interpretar: las llamadas “variantes de significado incierto” (VSI) y para cuya interpretación se requieren equipos multidisciplinares, altamente cualificados y entrenados en la interpretación y manejo de este tipo de información. El estudio del exoma (región codificante del genoma), que se puede analizar de forma similar al método utilizado por los paneles de NGS, es otro de los estudios empleados para el análisis de este tipo de pacientes. Estos estudios tienen la ventaja de secuenciar todos los genes de un individuo e incluir genes candidatos no contemplados en los paneles, pero con la desventaja de una peor cobertura del ADN de estudio; ya que el número de lecturas de los fragmentos de ADN obtenidos suele ser menor y el número de VSI se ve incrementado notablemente al

incluir un mayor número de genes, por lo que algunos centros han optado por la realización de los denominados “exomas clínicos”. Es decir, exomas completos, pero cuyo análisis incluye solo unos determinados genes previamente seleccionados y que presenta la ventaja de permitir futuros reanálisis sin necesidad de extraer nuevas muestras de sangre. El estudio del genoma completo (regiones codificantes y no codificantes del ADN) se reserva para casos de investigación y su uso en la práctica clínica todavía es limitado. Otras técnicas —como el MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples), *arrays*, etc.— pueden utilizarse para el estudio de las cardiopatías familiares u otras cardiopatías (como las cardiopatías congénitas) si se sospecha la presencia de mutaciones complejas, como las de tipo “*indels*” (grandes inserciones o deleciones de fragmentos de ADN) u otras, como técnicas de confirmación, o en caso de paneles de NGS negativos.

Para el estudio de los familiares de un caso índice, si hay una variante genética causal identificada en la familia, suele utilizarse la tecnología Sanger. La técnica de Sanger permite el análisis de un número reducido de genes, por lo que no suele utilizarse como técnica inicial de secuenciación en un paciente con una cardiopatía familiar. No obstante, es especialmente útil para los casos en los que se conoce la variante que se va a testar o para confirmar los resultados obtenidos con otras técnicas como, por ejemplo, mediante NGS.

Así, en el abordaje general de diagnóstico genético en pacientes con cardiopatías familiares se utilizarán los paneles NGS u exomas para el estudio de los casos índices y la técnica de Sanger para el diagnóstico de los familiares.

■ Interpretación de los estudios genéticos

Como ya se ha comentado, uno de los retos actuales de la cardiogenética no estriba en obtener la información genética, sino en la interpretación y el manejo de dicha información. Los cientos de miles de variantes obtenidas tras la realización de las diferentes técnicas de análisis genético han de filtrarse e interpretarse de forma correcta para la realización de un adecuado asesoramiento genético. Diferentes guías

de práctica clínica han intentado estandarizar⁶ y mejorar la interpretación realizada por los diferentes laboratorios de análisis genético, pero, pese a todo, la interpretación de los resultados obtenidos no es fácil y para una interpretación rigurosa y actualizada de la información genética se requieren equipos multidisciplinares que incluyan biólogos, genetistas, ingenieros, bioquímicos y cardiólogos junto con otros especialistas. No obstante, siempre habrá resultados inciertos o negativos con los que el cardiólogo clínico debe estar familiarizado y que debe saber manejar para una correcta atención de sus pacientes.

Entre la información utilizada para catalogar a las variantes genéticas como patogénicas, no patogénicas o de significado incierto, los laboratorios de análisis genético utilizan dos tipos de información: datos de laboratorio y datos clínicos. Entre los datos de laboratorio se incluyen los siguientes:

- *Características de la variante encontrada.* No todas las variantes genéticas secuenciadas son iguales. Algunas variantes —como las mutaciones sinónimas tipo *missense*— no generan cambios en el aminoácido codificado en el ADN, por lo que en general se espera que este tipo de mutaciones se comporten como benignas. En cambio, en otros tipos de mutaciones (como los truncamientos, que provocan auténticas amputaciones en la secuencia normal de las proteínas) se espera que tengan un comportamiento especialmente maligno y en consecuencia suelen clasificarse como patógenas. Pero no solo se ha de tener en cuenta el tipo de mutación, sino también otros factores como su localización; por ejemplo, si la variante está localizada en una región especialmente sensible de la proteína (como el centro activo de una enzima) o en una región donde se concentran la mayoría de las variantes patógenas de un gen, lo que se denomina “*hot spot*” mutacional, etc.
- *Grado de conservación.* En general se considera que si una variante genética se mantiene inalterada o conservada a lo largo de la escala filogenética (es decir, entre especies lo suficientemente separadas entre sí) es porque el cambio resulta perjudicial para su supervivencia, y es otra de las variables que hay que tener en cuenta en la valoración de la pato-

genicidad de las variantes. Existen índices del grado de conservación interespecie.

- *Magnitud del cambio.* Predictores bioinformáticos que, mediante inteligencia artificial, permiten predecir cómo se alterarían las propiedades fisicoquímicas de las proteínas codificadas o si, por ejemplo, se alteran los mecanismos de transcripción.
- *Estudios funcionales, in vitro o modelos animales.* Determinan cómo la variante puede afectar al funcionamiento celular normal.

Entre los datos clínicos utilizados para la interpretación de las variantes se encuentran los siguientes:

- *Bases de datos poblacionales.* El Proyecto Genoma Humano fue un proyecto internacional de investigación científica, que supuso identificar y cartografiar todos los genes de un individuo, incluyendo tanto los genes que codifican proteínas como los que no. Este proyecto inicial, que supuso un hito en la historia de la genética, no permitía estudiar la variabilidad genética interindividual, necesaria para catalogar las variaciones en el genoma interindividual como verdaderos cambios patogénicos y no meros cambios fruto de la diversidad interindividual. La publicación de grandes bases de datos con información de las secuencias de población general sana —como el Proyecto 1.000 genomas, ExAC (*Exome Aggregatium Consortium*) o gnomAD (*Genome Aggregation Database*)— ha permitido conocer si las variantes detectadas en los estudios son frecuentes o no y clasificarlas sobre la base de su frecuencia en: polimorfismos (si el cambio en la secuencia de nucleótidos está presente en al menos el 0,5-1% de la población), variantes raras (si están presentes en menos del 0,5%) o mutaciones (si no se detectan en la población sana).

En general, las enfermedades monogénicas, como la mayoría de las cardiopatías familiares, están causadas por mutaciones, considerándose a las variantes raras y a los polimorfismos como no patogénicos, pese a que, en algunas ocasiones, la presencia de determinados polimorfismos que podrían actuar como moduladores o modificadores de la enfermedad.

- *Bases de datos de enfermedades genéticas, publicaciones científicas.* Actualmente se dispone de información genética compartida en bases de datos públicas y privadas (como, por ejemplo, ClinVar⁷) donde puede consultarse si la variante ha sido detectada con anterioridad y en qué patologías.

Ha de tenerse en cuenta que toda esta información es cambiante en el tiempo, y que la clasificación de las variantes está sujeta a la información disponible en un determinado momento. El clínico puede cambiar la interpretación de una variante después de realizar un minucioso estudio familiar y una adecuada cosegregación de una o varias variantes. Así, por ejemplo, una variante de significado incierto podría descartarse como variante causal o reclasificarse como probablemente patogénica tras el estudio familiar.

La presencia de una variante patogénica sirve para confirmar el diagnóstico en el caso índice y completar el estudio y planificar el seguimiento de sus familiares, pero un estudio genético negativo, o en el que solo se han identificado variantes genéticas benignas, no sirve para confirmar el diagnóstico ni para el estudio de los familiares. La detección de VSI implica cambios en la secuencia de ADN (de los que se desconoce si producen o no la enfermedad) y, por lo tanto, no tienen valor diagnóstico ni pronóstico. En ocasiones se podría estudiar algunas de estas variantes en un contexto de investigación o para valorar el grado de patogenicidad en el caso de familias representativas, aunque en general se recomienda la realización de un cribado familiar clínico como si no se dispusiera del resultado del análisis genético.

■ Razones para el estudio genético en la práctica clínica

Como puede intuirse, en la práctica clínica, la realización de estudios genéticos ofrece una valiosa información para el diagnóstico de portadores y facilita la detección precoz (especialmente en las fases tempranas) de los individuos en riesgo de desarrollar una determinada enfermedad, así como el diagnóstico diferencial de fenocopias, evitando, en consecuencia,

el seguimiento innecesario de familiares sanos. Esta estrategia de cribado es especialmente útil cuando se trata de familias numerosas, en las que el cribado clínico puede llegar a ser tedioso puesto que implica un número elevado de visitas, pruebas y prolongados seguimientos, y en las que una estrategia de cribado genético ha demostrado ser coste-efectiva y muy superior al cribado clínico cuando se dispone de una variante genética causal⁸.

No obstante, la información aportada por los estudios genéticos no solo se limita al diagnóstico de portadores. Los esfuerzos realizados para el establecimiento de fuertes correlaciones genotipo-fenotipo han permitido que la genética sirva para emitir un diagnóstico preciso de enfermedad. La genética forma parte de los criterios diagnósticos de muchas enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad de Marfan⁹, la miocardiopatía dilatada¹⁰, la miocardiopatía arritmogénica o las canalopatías¹¹. Esto permite que, en ocasiones, la mera presencia de una mutación establezca el diagnóstico de enfermedad sin necesidad de la coexistencia de otros hallazgos clínicos, o aclara las causas moleculares de una muerte súbita hasta en un 30% de los casos de autopsia blanca¹².

En la era de la medicina personalizada tampoco puede entenderse que la información genética se limite únicamente a tener un valor diagnóstico de enfermedad. La genética aporta información valiosa para el asesoramiento familiar —ligado a las modernas técnicas de reproducción asistida (diagnóstico genético preimplantacional, selección de embriones, etc.)—, así como profesional y deportivo, ligados estos dos últimos a una mejora de la evaluación pronóstica de la enfermedad al ofrecer la posibilidad de seleccionar tratamientos específicos al genotipo del paciente. Así se han establecido perfiles de riesgo para determinados genes como *LMNA*, *TMEM43*, *FLNC*, *PLN*, etc., lo que permite modificar la actitud terapéutica y el seguimiento de estos pacientes¹³ o conocer la respuesta a determinados tratamientos como los betabloqueantes en el QT largo o la posibilidad de administración de terapia farmacológica con chaperonas en la enfermedad de Fabry¹⁴, convirtiéndose en una herramienta indispensable para el manejo de los pacientes.

■ Terapias y perspectivas futuras en genética cardiovascular

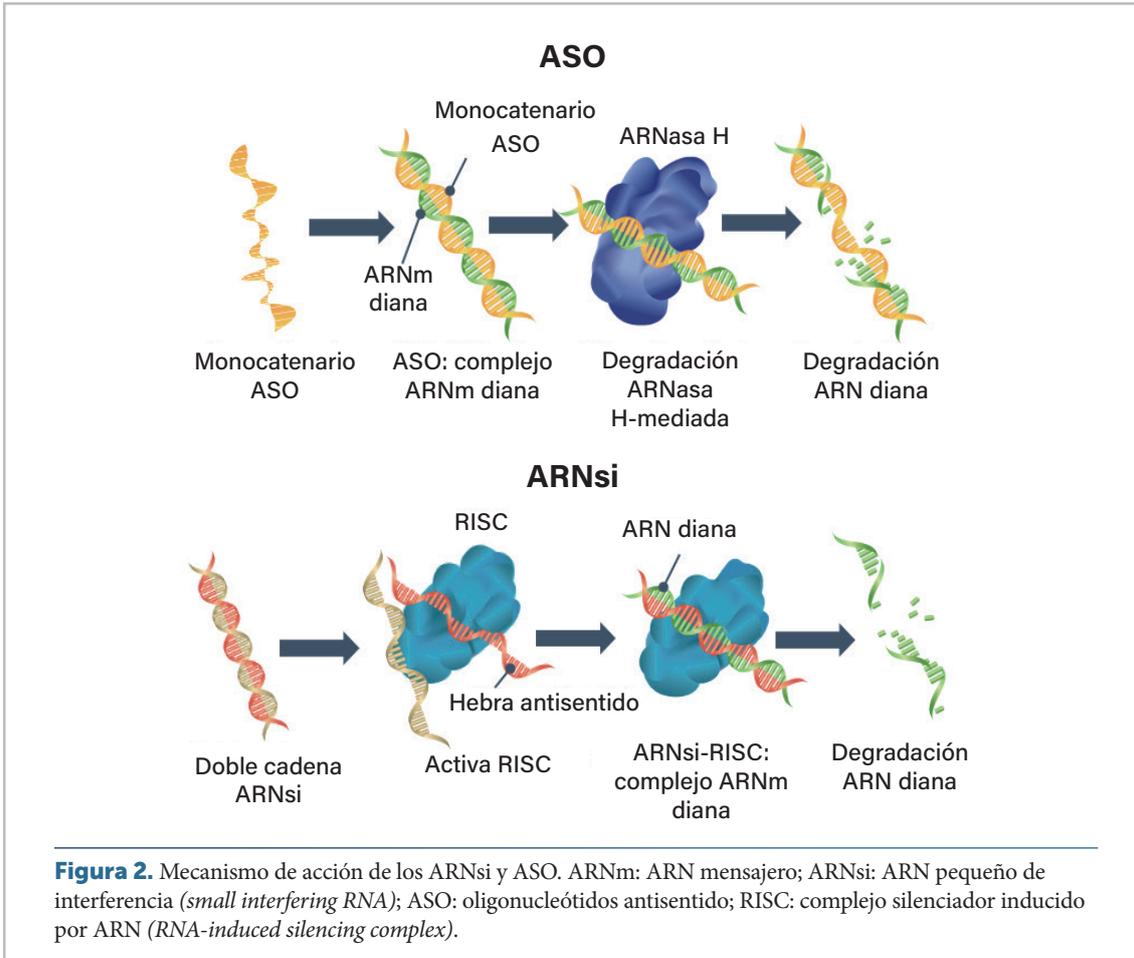
En los últimos años se han producido importantes avances en el campo de la terapia génica y subgénica. Estas nuevas terapias de ingeniería molecular han mostrado resultados positivos (tanto en estudios preclínicos como en diferentes ensayos clínicos), lo que ha despertado un especial interés para el tratamiento tanto de enfermedades monogénicas como poligénicas. La utilización de vectores virales similares a los adenovirus para el tratamiento de enfermedades hereditarias (como la hemofilia o la atrofia de la médula espinal) ha creado grandes expectativas en el área de la patología cardiovascular. El uso de ARN silenciador o interferente también ha demostrado ser útil para impedir la síntesis proteica, constituyéndose como unas prometedoras nuevas moléculas con capacidad moduladora de la expresión de múltiples genes implicados directa o indirectamente en diferentes patologías.

Tras la polémica que se generó después de la muerte de Jesse Gelsinger, primer paciente tratado mediante terapia génica y que puso en duda la seguridad de este tipo de tecnologías, se han realizado más de 200 ensayos clínicos que han perfeccionado la seguridad y eficacia de estas nuevas terapias. Se ha mejorado el transporte y la entrega de genes a las células destino de este tipo de tecnología: la denominada “integración genómica”. Se ha reducido la inmunogenicidad —y en consecuencia la falta de eficacia o el desarrollo de una respuesta tóxica inmunomediada— y se ha mejorado la capacidad de transducción génica o su expresión a largo plazo. La manipulación del gen *cap*, que codifica las proteínas de la cápside de los adenovirus utilizados como vectores en terapia génica, ha permitido incrementar la especificidad por el tejido cardíaco, evitando así la captación por otros tejidos¹⁵. Se han desarrollado moléculas “protectoras” de los vectores virales similares a las utilizadas por algunos tumores frente a la acción neutralizante de anticuerpos circulantes, como el PEG (polietilenglicol), el ácido tánico o los exosomas (hasta 7 veces más resistentes a los anticuerpos neutralizantes en comparación con los adenovirus estándar) y se ha desarrollado y perfeccionado una nueva herramienta de edición génica: el complejo CRISPR-Cas9.

CRISPR-Cas9 es capaz de cortar y pegar fragmentos de ADN de forma precisa dentro del genoma. Estudios experimentales han mostrado un claro beneficio terapéutico en diferentes patologías cardiovasculares de base genética, como la miocardiopatía hipertrófica¹⁶ o el síndrome de QT largo¹⁷. Además, se prevé que en cuanto se resuelvan algunas deficiencias como asegurar su acción en tejidos diana sin causar efectos secundarios, hecho que se podría resolver en breve tras las mejoras comentadas en el desarrollo de los vectores virales y no virales, tengan una pronta aplicabilidad clínica.

Actualmente están en marcha diferentes ensayos clínicos con este tipo de tecnologías tanto en pacientes con enfermedades monogénicas —como la enfermedad de Danon (NCT03882437)— como en patologías complejas —como la cardiopatía isquémica (NCT03370887) o la insuficiencia cardíaca (NCT03409627)— empleando como dianas terapéuticas factores de transcripción, de crecimiento, etc., que desempeñan un papel clave en el desarrollo de este tipo de patologías.

Mientras que la terapia génica tradicional se centró fundamentalmente en la adición o sustitución de genes defectuosos, en los últimos años se han desarrollado —de forma paralela al desarrollo de las teorías “ómicas”— las terapias de silenciamiento génico. Estas tecnologías utilizan oligonucleótidos de ARN, antisentido o interferente, que permiten la supresión de la expresión de un gen específico sin necesidad de generar modificaciones permanentes en el ADN a diferencia de la terapia génica convencional. La administración de estos verdaderos moduladores subgénicos basados en ARN que tienen la capacidad de incorporarse en la célula sin desencadenar una respuesta inmune, eliminando el ARN mensajero transcrito e impidiendo su traducción en proteínas (**Figura 2**), ha demostrado ser eficaz en patologías como la amiloidosis cardíaca por transtiretina¹⁸ o en la hipercolesterolemia eliminando la síntesis de PCSK9 y reduciendo de forma significativa los niveles de cLDL (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad)¹⁹. Estas nuevas tecnologías basadas en el ARN tienen un efecto muy rápido y presentan, a su vez, la ventaja y el inconveniente de un efecto transitorio; lo que obliga —a diferencia de lo que ocurre con la terapia génica cuyos efectos son permanentes— a una administración periódica.



CONCLUSIONES

En los últimos años se han experimentado notables avances en el mundo de la genética y la genómica cardiovascular, los estudios genéticos han pasado a constituir una herramienta fundamental en el manejo de los pacientes con enfermedades cardiovasculares aportando información diagnóstica y pronóstica, y orientando el tratamiento de nuestros pacientes. La visión integral de la biología ha permitido iniciar un camino hacia el fin del determinismo genético y, por primera vez en la historia de la medicina, tenemos la capacidad de modificar la expresión génica sin necesidad de modificar el genoma, difuminando la frontera entre enfermedad genética y ambiental, permitiendo que enfermedades que no se consideraban como enfermedades genéticas sean actualmente susceptibles de terapia molecular.

Bibliografía

1. Rincón LM, Sanmartín M, Alonso GL, *et al.* A genetic risk score predicts recurrent events after myocardial infarction in young adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;73:623-31.
2. Barba M, Czosnek H, Hadidi A. Historical perspective, development and applications of next-generation sequencing in plantvirology. *Viruses*. 2014;6:106-36.
3. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, *et al.* A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y12 Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med*. 2019;381:1621-31.
4. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, *et al.* Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1883-93.

5. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, *et al.* Protocolo de actuación en las cardiopatías familiares: síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:300-9.
6. Richards S, Aziz N, Bale S, *et al.*; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405-23.
7. ClinVar. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.
8. Catchpool M, Ramchand J, Martyn M, *et al.* A cost-effectiveness model of genetic testing and periodical clinical screening for the evaluation of families with dilated cardiomyopathy. *Genet Med.* 2019;21:2815-22.
9. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, *et al.* The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:476-85.
10. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, *et al.* Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016;37:1850-8.
11. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2015;36:2793-67.
12. Hertz CL, Christiansen SL, Ferrero-Miliani L, *et al.* Next-generation sequencing of 100 candidate genes in young victims of suspected sudden cardiac death with structural abnormalities of the heart. *Int J Legal Med.* 2015;130:91-102.
13. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, *et al.* 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy: Executive summary. *Heart Rhythm.* 2019;16:e373-407.
14. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, *et al.* Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med.* 2016;375:545-55.
15. Buning H, Srivastava A. Capsid modifications for targeting and improving the efficacy of AAV vectors. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2019;12:248-65.
16. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW, *et al.* Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature.* 2017;548:413-9.
17. Limpitikul WB, Dick IE, Tester DJ, *et al.* A precision medicine approach to the rescue of function on malignant calmodulinopathic long-QT syndrome. *Circ Res.* 2017;120:39-48.
18. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, *et al.* Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379:11-21.
19. Ray KK, Wright RS, Kallend D, *et al.* Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382:1507-19.

el espacio del residente

Jesús Carmona Carmona, Luis Madrona Jiménez y María José Valle Caballero

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Miocardopatía por desmoplaquina, no solo miocardopatía arritmogénica

■ Mensaje clave

- Pone en evidencia la dificultad de catalogar un fenotipo clínico dentro de una categoría concreta de miocardopatía (no compactada/arritmogénica/dilatada).
- Constata la diferente expresión fenotípica que puede tener una misma variante genética.
- Justifica la existencia de unidades que vean y estudien a familias completas con sospecha de patología genética.
- Resalta la importancia del consejo genético en pacientes afectadas y con deseos genésicos.

■ Presentación del caso clínico

Anamnesis

Mujer joven con antecedentes familiares de muerte súbita (su abuelo materno falleció a los 45 años por causa no aclarada) sin otros antecedentes personales previos. A los 22 años presentó un episodio de taquicardia ventricular monomorfa sostenida (TVMS) bien tolerada hemodinámicamente y cardiovertida con fármacos. El estudio inicial de imagen con ecocardiograma y resonancia magnética cardíaca (RMC) no mostró alteraciones estructurales y se realizó un estudio electrofisiológico con diagnóstico de taquicardia ventricular idiopática del músculo papilar anterolateral y ablación efectiva. Cuatro años después presentó un nuevo episodio: TVMS de distinto origen con disfunción y dilatación moderada del ventrículo izquierdo (VI), sospecha de miocardopatía arritmogénica frente a no compactación; implante de desfibrilador automático implantable (DAI) subcutáneo. Un año después (tras consultar por dolor torácico y movilización de marcadores de necrosis miocárdica con coronariografía sin hallazgos) se diagnosticó a su madre (59 años) de miocardopatía dilatada con disfunción sistólica del VI grave por hallazgos en pruebas de imagen y sospecha de miocardopatía arritmogénica frente a no compactación. Ante el ante-

cedente familiar, se solicitó estudio genético con hallazgo de mutación en heterocigosis en desmoplaquina (DSP) —DSP NP_004406.2:p.Trp537*— y se decidió implante de DAI en prevención primaria. Una vez en marcha el cribado de familiares (**Figura 1**), y en el mismo año, un hermano del caso índice (35 años) consultó por clínica de palpitations y presíncope que de nuevo evidenciaron dilatación y disfunción del VI. Se confirmó variante genética familiar y se implantó DAI subcutáneo.

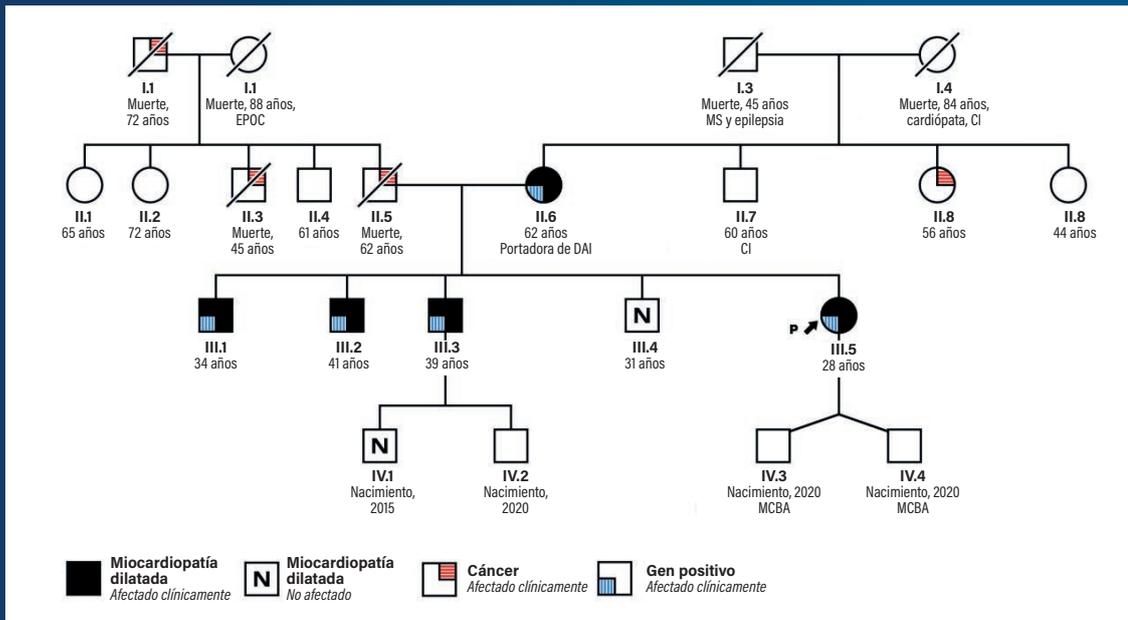


Figura 1. Árbol genealógico de la familia. El probando (P) es el quinto miembro de la tercera generación. CI: cardiopatía isquémica; DAI: desfibrilador automático implantable; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; MCBA: monocorial biamniótico; MS: muerte súbita.

Pruebas complementarias (Figura 2)

- RMC del probando (III.5). Dilatación y disfunción biventricular: volumen telediastólico (VTD) del VI (VTDVI): 135 ml/m²; VTD del ventrículo derecho (VTDVD): 112 ml/m²; fracción de eyección del VI (FEVI) del 38%, fracción de eyección del VD (FEVD) del 41%. Hipertrabeculación significativa a nivel de pared anterolateral e inferolateral (cociente no compactado/compactado > 2,3). Pared libre del VD con borde festoneado y áreas de alteración de contractilidad segmentaria. Presencia de realce tardío en músculo papilar anterolateral y epicárdico difuso a lo largo de todos los segmentos, excepto en el septo interventricular.
- RMC de II.6. Dilatación y disfunción biventricular (VTDVI: 145 ml/m²; VTDVD: 124 ml/m²; FEVI del 33%; FEVD del 39%). Paredes adelgazadas y bordes irregulares con hipertrabeculación de pared anterior, inferolateral y anterolateral. Hipocinesia global, más marcada en pared anterior e inferior. VD con paredes adelgazadas, bordes festoneados, hipertrabeculación apical fundamentalmente y alteraciones de contractilidad segmentarias difusas a lo largo de toda la pared libre.

Realce tardío de distribución parcheada intramural a lo largo de todo el miocardio del VI, con predominio en pared anterior e inferior.

- RMC de III.1. VI dilatado (VTDVI: 137 ml/m²) con ligera disfunción global (FEVI del 53%). Hipocinesia global ligera. Marcada trabeculación del miocardio con predominio en los segmentos apicales y medioventriculares de la cara inferior y lateral del VI (cociente no compactado/compactado > 2,3). VD no dilatado (VTDVI: 83 ml/m²), con función sistólica global conservada (FEVD del 59%). Sin realce tardío.

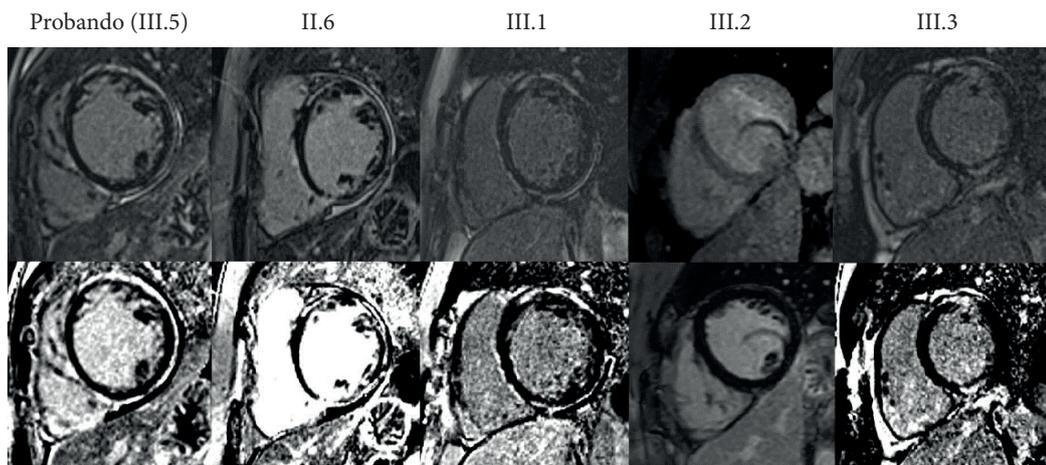


Figura 2. Imágenes de todos los individuos afectados de la familia de secuencias STIR (*short-tau inversion-recovery*), eje corto, cortes medios. De izquierda a derecha: probando (III.5) e individuos II.6, III.1, III.2 y III.3.

Juicio clínico

Con los datos expuestos, se hizo el diagnóstico familiar de miocardiopatía por DSP (forma arritmogénica) y se continuó el cribado en los individuos nacidos recientemente en la cuarta generación. Dada la poca evidencia sobre el manejo de esta entidad, el tratamiento deberá basarse en la clínica de insuficiencia cardíaca (IC) y prevención o tratamiento de arritmias.

Tratamiento

En los individuos afectados se ha instaurado tratamiento neurohumoral. En todos ellos con bloqueantes selectivos beta 1 y escalando en los más sintomáticos (en alguno de los casos, añadiendo inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona). En cuanto al caso índice, se quedó embarazada sin planificación (ausencia de consejo genético) y durante el embarazo presentó un empeoramiento de la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) y parámetros de función y volúmenes biventriculares (disfunción sistólica del VI grave y del VD moderada). Debido a la potencial teratogenicidad del tratamiento cardiológico y al riesgo de sufrimiento fetal por situación hemodinámica, se consideró un embarazo de muy alto riesgo y se planteó la necesidad del manejo conjunto con el área de obstetricia y la

unidad especializada de IC del centro. Finalmente dio a luz sin incidencias y tras el parto se inició tratamiento con sacubitrilo/valsartán (dosis máxima tolerada 24/26 mg cada 12 h) con excelente respuesta clínica. Actualmente permanece en clase funcional I de la NYHA (pendiente de reevaluación de progresión de la enfermedad en control de imagen) y en seguimiento dual por la unidad de cardiopatías familiares y la unidad especializada de IC. El individuo II.6 (progenitora del probando) presentó un inicio con predominio de la clínica de IC y daño miocárdico sin eventos arrítmicos y una buena evolución de los síntomas con el tratamiento instaurado. Igualmente, tras el inicio con clínica arrítmica y sintomatología leve de IC, el individuo III.1 (hermano mayor del caso índice) ha presentado buena evolución clínica. El tratamiento actual es únicamente con betabloqueantes. El resto de familiares afectados se han diagnosticado en el cribado familiar. Todos se encuentran en clase funcional I de la NYHA y son portadores de DAI: el caso índice en prevención secundaria y DAI subcutáneo y el resto de familiares en prevención primaria.

Discusión

La DSP es una proteína esencial para el correcto funcionamiento del desmosoma y es responsable de la adhesión con los filamentos intermedios de queratina en las células epiteliales; con los filamentos intermedios de desmina en los cardiomiocitos, y con los filamentos intermedios de la vimentina en las células dendríticas foliculares y aracnoides^{1,2}. Ya en 2008, se introdujo el concepto de “miocardiopatía arritmogénica predominantemente izquierda”³: una patología cardíaca causada por mutaciones en la DSP con una alta predisposición a presentar arritmias ventriculares y con características clínicas y marcadores de riesgo que se separan de la miocardiopatía arritmogénica del VD (frecuentemente causada por mutaciones en la placofilina 2 [PKP2]) y miocardiopatía dilatada idiopática. No obstante, hay descritas mutaciones en la DSP en casos de miocardiopatía dilatada y arritmogénica del VD igualmente. De este punto surge la tendencia actual de usar el test genético para desglosar la clasificación clásica de las miocardiopatías y aportar así información pronóstica y de manejo. Sin embargo, los datos disponibles acerca de estas entidades surgen de pequeños estudios sin validación en grandes cohortes comparadas.

Pequeños trabajos centrados en la miocardiopatía por DSP⁴ (incluido un estudio reciente de Smith *et al.*⁵) describen una afectación predominante del VI (única, lo más frecuente) y en otros casos con mayor o menor afectación del VD. Este dato contrasta con la afectación del VD casi única en la miocardiopatía arritmogénica del VD causada por PKP2. Los autores señalan la presencia de fibrosis precoz (subepicárdica típicamente) y abundante carga de extrasistolia izquierda como marcadores tempranos de enfermedad y de aparición previa a la disfunción sistólica. Se han propuesto los episodios inflamatorios repetidos como mecanismo fisiopatológico subyacente, con recomendaciones en cuanto al diagnóstico diferencial en pacientes con miocarditis recurrentes o sarcoidosis, y como posible diana terapéutica. Los autores señalan la falta de sensibilidad de los marcadores de riesgo usados en miocardiopatía dilatada, con un mayor riesgo de eventos descrito en su cohorte en el rango de 35-55% y frecuentemente > 55%; hallazgos similares cuando usaron la estratificación de riesgo de la arritmogénica del VD (PKP2)^{5,6}.

Lo más llamativo del caso presentado es la variabilidad fenotípica dentro de la misma familia. Según lo publicado, el probando ha tenido una evolución más típica de la patología que se inició con evento arrítmico previo a las alteraciones estructurales y posterior deterioro de la función ventricular y fibrosis. Por otro lado, es en la progenitora en quien se podría ver ese fenómeno inflamatorio desencadenante del deterioro. Ante la falta de evidencia sobre el mecanismo de dicha variabilidad intrafamiliar, se habla de la influencia de otros factores genéticos o ambientales individuales como causa de este.

Bibliografía

1. Costa S, Cerrone M, Saguner AM, Brunckhorst C, Delmar M, Duru F. Arrhythmogenic cardiomyopathy: An in-depth look at molecular mechanisms and clinical correlates. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;S1050-1738(20)30103-1.
2. Garrod D, Chidgey M. Desmosome structure, composition and function. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1778:572-87.
3. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, *et al.* Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:2175-87.
4. Singh SM, Casey SA, Berg AA, *et al.* Autosomal-dominant biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy in a large family with a novel in-frame DSP nonsense mutation. *Am J Med Genet A.* 2018;176:1622-6.
5. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, *et al.* Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation.* 2020;141:1872-84.
6. Grondin S, Wazirian AC, Jorda P, *et al.* Missense variants in the spectrin repeat domain of DSP are associated with arrhythmogenic cardiomyopathy: A family report and systematic review. *Am J Med Genet A.* 2020;182:2359-68.

CUANDO LA CARGA GENÉTICA ALCANZA EL UMBRAL

When genetic burden reaches threshold

AUTORES:

Walsh R, Tadros R, Bezzina CR.

REFERENCIA:

Eur Heart J. 2020;41:3849-55.



ANTECEDENTES

Las enfermedades cardiovasculares hereditarias se han dividido generalmente en dos grandes categorías:

- La primera categoría engloba enfermedades genéticas mendelianas raras, como las miocardiopatías hereditarias (p. ej., la miocardiopatía hipertrófica) y los síndromes de arritmias ventriculares (p. ej., el síndrome de QT largo), que suelen estar causados por una variante genética rara a la que se denominada mutación.
- En la segunda categoría se encuentran las enfermedades complejas comunes, como la hipertensión o la enfermedad de las arterias coronarias, en las que los factores ambientales actúan junto con un gran número de variantes genéticas comunes, cada una con un pequeño efecto que aumenta el riesgo.

Los descubrimientos sobre la base genética de las enfermedades cardíacas y su aplicación en la clínica, inicialmente se centraron en las enfermedades mendelianas más raras.



OBJETIVO DE LA REVISIÓN

En esta revisión clínica se han evaluado los nuevos hallazgos sobre las enfermedades cardíacas genéticas raras.



RESULTADOS PRINCIPALES

- Las enfermedades cardíacas genéticas raras se han considerado por lo general de naturaleza mendeliana, con pruebas genéticas clínicas para estas afecciones que se basan en la detección de una variante patógena rara como causa primaria; lo que permite el cribado genético en cascada en las familias en las que se presentan.
- Cada vez es más evidente que la arquitectura genética de las enfermedades cardíacas raras es más compleja de lo que explican los modelos mendelianos simples.
- Una gama de variantes genéticas de diferentes frecuencias y tamaños de efecto puede combinarse para producir una carga genética general que, junto con factores no genéticos, permite determinar si se alcanza el umbral de enfermedad en cada individuo y la gravedad de la enfermedad en los pacientes.
- Durante varios años se ha recomendado la secuenciación de estos genes para el diagnóstico de una serie de enfermedades cardíacas hereditarias y esta técnica se ha convertido en un aspecto estándar del tratamiento clínico en las familias afectadas. El beneficio principal de esta prueba es identificar a los portadores de riesgo de la variante patógena familiar, así como a los no portadores, que es poco probable que desarrollen la enfermedad, asumiendo que se identifica una variante penetrante que puede predecirse con la confianza de que causará la enfermedad.

- Los nuevos conocimientos sobre la genética de las enfermedades cardíacas raras también nos obligan a reevaluar la etiología de la enfermedad con genotipo negativo y el tratamiento clínico de tales casos. Es probable que la mayoría de estos casos, especialmente en familias sin antecedentes de enfermedad, estén causados por una variedad de variantes de efectos pequeños o intermedios y factores no genéticos. En consecuencia, es probable que el riesgo para los miembros de la familia sea sustancialmente menor que en los pedigrís con variantes mendelianas penetrantes; por lo que las directrices para las miocardiopatías pronto podrían considerar factible liberar a los familiares actualmente con fenotipo negativo del cribado clínico en curso.
- El mayor desarrollo de las puntuaciones de riesgo de todo el genoma específico de la enfermedad podría ayudar en esta toma de decisiones al cuantificar el riesgo para los familiares a través de ensayos de genotipificación económicos.
- La disponibilidad de cohortes cada vez más grandes de pacientes con enfermedades cardíacas raras (caracterizadas genéticamente) está permitiendo el descubrimiento de una variación genética común que puede ser la base tanto de la penetrancia variable en las enfermedades mendelianas como de la etiología genética de afecciones cardíacas raras aparentemente no mendelianas.
- Es probable que la arquitectura genética de las enfermedades cardíacas raras varíe considerablemente entre diferentes afecciones, así como entre pacientes con fenotipos similares, que van desde la enfermedad casi mendeliana hasta modelos más similares a la enfermedad compleja común.
- Se ha hecho evidente que el lenguaje y las clasificaciones dicotómicas que son dominantes en la enfermedad genética (enfermedad mendeliana/compleja, variantes patogénicas/benignas) son cada vez más inadecuados para describir la base genética y el riesgo de enfermedad.

PUNTOS CLAVE

- 】 Es probable que los avances en la comprensión de la enfermedad cardíaca genética que se producirán durante los próximos años revelen una complejidad cada vez mayor, a pesar de que se produzcan mejoras en la predicción del riesgo para los pacientes y sus familias.
- 】 Descubrir la amplia gama de factores genéticos que predispone a los pacientes a enfermedades cardíacas raras ofrece la promesa de una mejor predicción del riesgo y un tratamiento clínico más centrado en los pacientes y sus familias.

Imágenes en cardiología

Figura 1. Imagen de un cariotipo normal (el de una mujer)

El cariotipo es característico de cada especie, el ser humano tiene 46 cromosomas (23 pares porque somos individuos diploides o $2n$) en el núcleo de cada célula, organizados en 22 pares de cromosomas autosómicos y 1 par de cromosomas sexuales (XY en el caso del varón, y XX en el caso de la mujer). Cada brazo se divide, a su vez, en zonas y cada zona, en bandas. Gracias a diferentes técnicas de marcado, incluso las bandas pueden dividirse en subbandas. Las modificaciones de este patrón normal en el cariotipo se conocen con el término de aberración cromosómica y se asocian a distintos tipos de patologías.

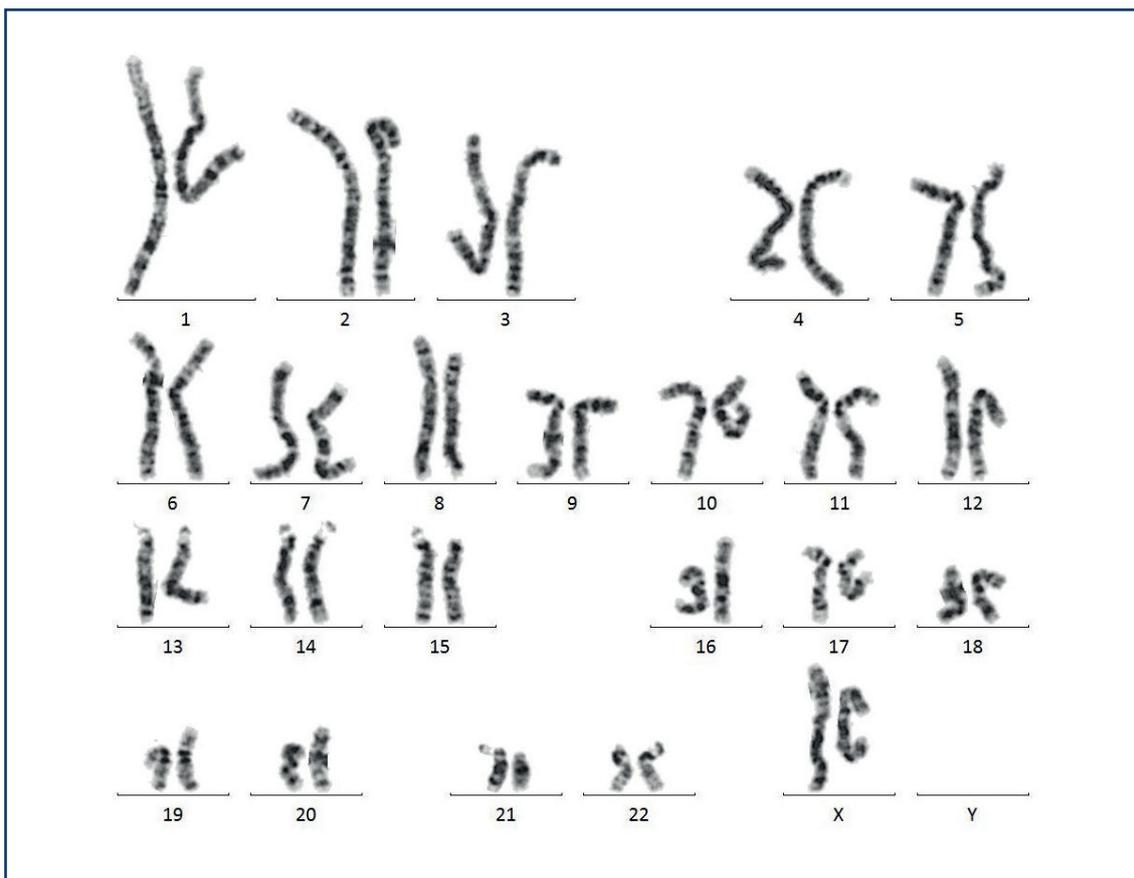


Figura 2. Árbol familiar típico de un paciente con una cardiolaminopatía por mutación p.Tyr81Thrfs*15 en el gen LMNA.

Obsérvese el patrón vertical de afectación autosómico dominante, la carga familiar de muerte súbita y la presencia de marcapasos. **Amarillo:** familiares afectados; **azul:** no afectados o desconocido; **+**: portadores de la variante; **-**: no portadores. DAI: desfibrilador automático implantable; MCP: miocardiopatía; PCR: parada cardiorrespiratoria.

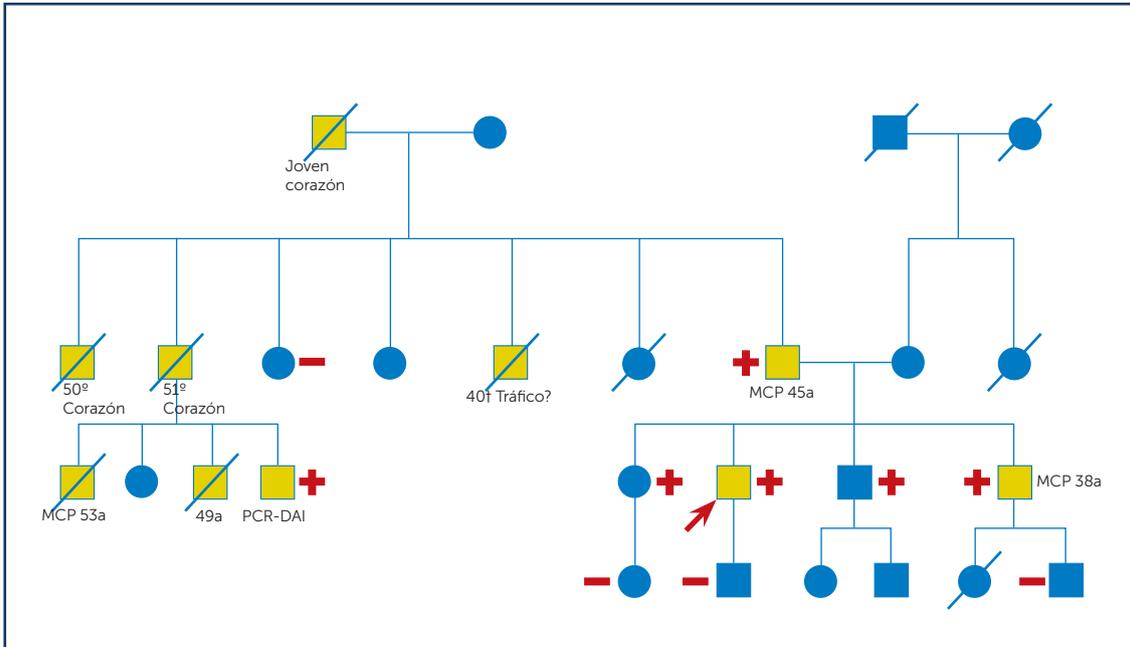
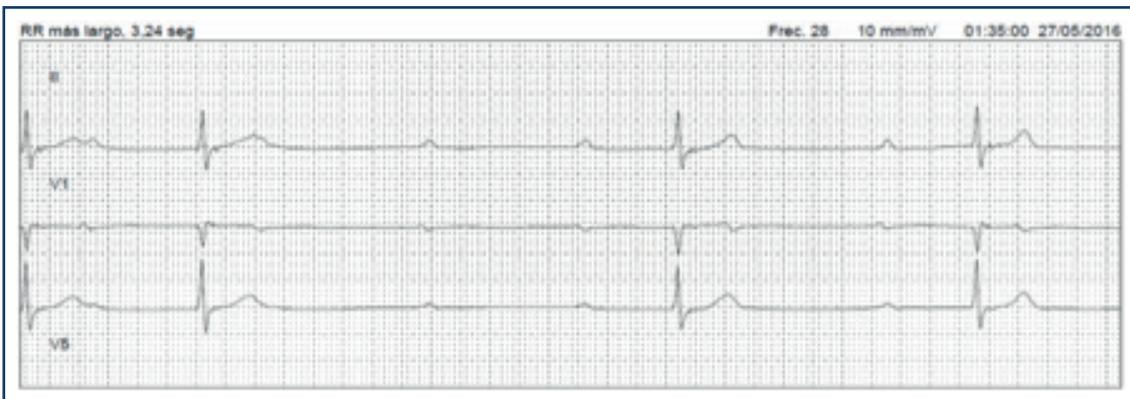


Figura 3. Holter-electrocardiograma del mismo paciente de la figura 2 (afectado por una cardiolaminopatía por mutación p.Tyr81Thrfs*15 en el gen LMNA).

Presencia de episodios de bloqueo auriculoventricular completo evidenciado mediante el Holter-electrocardiograma.



E entrevista

“El gran reto al que nos enfrentamos es la interpretación correcta de los estudios genéticos”



Dr. Roberto Barriales Villa

Cardiólogo, coordinador de la Unidad de Cardiopatías Familiares del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (Centro de Referencia del Sistema Nacional de Salud, CSUR), colaborador del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), vocal de la Sección de Cardiopatías Familiares y Genética Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología.

¿Cree probable que en el futuro se utilicen marcadores genéticos para determinar el riesgo de algunas enfermedades cardiovasculares?

En cardiopatía isquémica se han investigado y se están investigando varios “loci” de genes que afectan al riesgo de desarrollo de enfermedad coronaria. Sin embargo, a pesar de una asociación aparentemente clara entre las variantes y la enfermedad coronaria, no se ha demostrado de manera definitiva que mejoren significativamente la discriminación o clasificación del riesgo predicho en comparación con el uso de los factores de riesgo tradicionales.

Así, se están desarrollando “scores” de riesgo genético formados por la suma del número de alelos de riesgo en un individuo dado relacionados con el impacto de cada alelo en el riesgo de enfermedad. A pesar de que no superan al riesgo establecido por los factores tradicionales, los individuos con un “score” de riesgo alto parecen tener un beneficio mayor si mantienen un estilo de vida saludable o inician precozmente tratamiento con estatinas.

Se necesitan más estudios en este campo, pero evidentemente en un futuro nos ayudarán a mejorar la estratificación del riesgo, aunque nunca debemos olvidar la alimentación saludable, el ejercicio y el control de los factores de riesgo clásicos.

¿Qué retos plantea la interpretación y la integración de la gran cantidad de información genética que puede obtenerse en el manejo de los pacientes?

Este es uno de los principales problemas a los que nos enfrentamos: la interpretación correcta de los estudios genéticos. Por poner un ejemplo: cuando estudiamos el ADN de un paciente con una miocardiopatía hipertrófica mediante ultrasecuenciación masiva (o “*next generation sequencing*”), si analizamos un panel de 118 genes (que se han descrito que pueden relacionarse con la enfermedad) detectamos más de 3.000 variantes genéticas que pueden ser patogénicas. De aquí, con ayuda de la bioinformática, bases de datos, etc., podemos reducirlas a 3-5 variantes que pueden ser las causantes de la enfermedad. Con criterios clínicos y bases de datos dirigidas, podemos reducirlas a 1-2 variantes y diagnosticar dónde estaba el origen de la enfermedad. Pero si en todo este proceso la selección no es correcta, podemos interpretar qué variantes que no son patogénicas sí lo son, lo que nos llevaría a un diagnóstico, pronóstico, estudio familiar e incluso estudio preimplantacional erróneo. Por este motivo es tan importante la interpretación del estudio genético.

Hoy en día hacerse un estudio genético es barato, cualquiera lo puede hacer. Ahora bien, el peligro está en la interpretación de ese estudio. Eso ya es más complicado y debemos fiarnos de laboratorios con experiencia en este campo y no de cualquiera que nos ofrezca un estudio genético al precio más bajo.

¿En qué patologías cardiovasculares tienen hoy día más aplicación los estudios genéticos?

Sin duda, en las cardiopatías familiares. Con este término englobamos a las miocardiopatías (hipertrófica, dilatada, arritmogénica, restrictiva, no compactada), las canalopatías (los síndromes de QT largo y QT corto, el síndrome de Brugada o la taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica), las enfermedades hereditarias de la aorta (síndrome de Marfan, síndrome de Loeys-Dietz, y otros), y otras enfermedades sistémicas que pueden afectar al corazón, como la enfermedad de Fabry, la amiloidosis familiar, la hipercolesterolemia familiar, etcétera.

Y a todas estas enfermedades debemos añadir el estudio de la muerte súbita, en el que la inclusión de los estudios genéticos de muestras del fallecido (lo que se conoce como “autopsia molecular”) puede llevarnos a conocer la causa de la muerte hasta en la mitad de los casos estudiados.

En todas estas situaciones, las guías clínicas nos recomiendan realizar estudios genéticos con los más altos niveles de recomendación.

¿Qué papel puede desempeñar la genética en la predicción de la respuesta a fármacos?

Existe una enorme variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos. En teoría, la identificación de los factores genéticos que influyen en la absorción, el metabolismo y la acción del fármaco a nivel del receptor debería permitir una terapia individualizada. Esto podría optimizar la eficacia de los medicamentos y minimizar los perfiles de toxicidad. El potencial de ahorro de costes (a través de una mayor eficacia de los medicamentos) y de una menor morbilidad y mortalidad (a través de una mayor seguridad de los medicamentos y menos reacciones adversas) es inmenso. Sin embargo, en la actualidad estas pruebas aún no están muy extendidas, aunque hay algunas excepciones como algunos medicamentos para el cáncer, la fibrosis quística o el VIH. En pocos años, no me cabe duda de que veremos cómo la farmacoterapia personalizada se convierte en una rutina de la medicina convencional.

¿En qué consiste la terapia génica? ¿Qué aplicaciones tiene en las enfermedades cardiovasculares? ¿Puede considerarse segura?

En la actualidad con la genética, si tomamos como ejemplo la miocardiopatía hipertrófica, podemos: “poner un apellido” a la enfermedad (por ejemplo, miocardiopatía hipertrófica por la variante patogénica p.Gly716Arg en el gen *MYH7*); diagnosticar a los portadores antes incluso de que desarrollen la enfermedad (realizando estudios genéticos “en cascada” a los familiares); establecer un pronóstico (por ejemplo, algunas variantes de la región conservadora del gen *MYH7* —como es esta variante

mencionada— se asocian a pronósticos adversos); indicar implantes de desfibriladores en aquellos pacientes con factores de riesgo de muerte súbita; evitar que la enfermedad se transmita a la descendencia (por ejemplo, diagnóstico preimplantacional), etcétera, pero no podemos tratarla específicamente, tratarla en su origen. No podíamos hasta que surgió la terapia génica. Ya no es ficción, es una realidad para muchas enfermedades y será una solución para la mayoría en el futuro.

La terapia génica trata de proporcionar un gen que funciona normalmente a un individuo que ha heredado una variante patógena que hace que un determinado gen de su cuerpo no funcione correctamente. Incluso, en muchos casos, no es necesario restaurar completamente el nivel de expresión normal del gen, ya que, con una actividad muy baja del gen, suele ser suficiente para mejorar una enfermedad.

Hay varios enfoques disponibles para manipular secuencias y expresión de genes. La terapia génica implica la introducción de un nuevo gen; pero también está la edición de genes, que implica alterar la secuencia de ADN primaria de un gen existente; y el silenciamiento de genes, que utiliza técnicas genéticas para reducir el nivel de expresión de un gen.

La terapia génica no se utiliza todavía en la clínica habitual, pero ya se ha tratado a pacientes como parte de estudios de investigación en enfermedades hereditarias de la retina, fibrosis quística o determinados cánceres, y se está investigando en miocardiopatías dilatadas por variantes en el gen *TTN*, distrofias musculares como la de Duchenne, canalopatías como la taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica, etcétera.

El futuro de las cardiopatías familiares está aquí. Se necesita todavía mucha investigación para detectar los errores y complicaciones que puede conllevar esta terapia (inmunotoxicidad, genotoxicidad o introducción de defectos en otros genes, precio, etcétera.), pero —como ha ocurrido con otros tratamientos a lo largo de la historia— seguro que se podrá conseguir vencer todos estos inconvenientes.

Actualmente, en el ámbito de la medicina cardiovascular, los estudios genéticos aún se utilizan poco en la práctica clínica. ¿Cree que esta situación cambiará en un futuro próximo?

En la medicina cardiovascular se usan poco, en general, porque todavía no hay evidencias definitivas, pero en el área de las cardiopatías familiares sí se usan. Es una indicación de tipo 1, en la mayoría de las guías de práctica clínica relacionadas con las cardiopatías familiares. Los estudios genéticos en esta área son una pieza diagnóstica más, a la misma altura que la cardiorresonancia o el Holter. Ya no son “investigación”, son una realidad. Y si no estamos utilizando los estudios genéticos en las cardiopatías familiares, algo no estamos haciendo bien.

Ahora bien, hay que tener en cuenta que el estudio genético no lo es todo. El diagnóstico y el manejo del paciente con una cardiopatía familiar requiere la integración de la historia familiar, la anamnesis, la exploración, el ecocardiograma, el electrocardiograma, etcétera, y del estudio genético. Es un rompecabezas que tenemos que completar para que lleguemos a solucionar el problema del paciente. Si nos faltan piezas, no lo estamos haciendo bien.

¿Hasta qué punto la concepción mendeliana se ha visto superada por los avances en genética?

La herencia mendeliana se refiere a los patrones de expresión de rasgos físicos que siguen las reglas de la transmisión de padres a hijos (autosómica o ligada al sexo, dominante o recesiva) que el monje agustino y botánico Gregorio Mendel describió por primera vez en 1866. La concepción mendeliana sigue presente: la mayoría de las cardiopatías familiares y enfermedades raras son monogénicas, es decir, se deben a variantes en un solo gen.

Sin embargo, incluso entre los trastornos monogénicos, no todos los rasgos heredados siguen patrones de herencia típicos mendelianos. Así, variantes en otros genes (por ejemplo, pacientes portadores de variantes patogénicas en varios genes), cambios epigenéticos o factores ambientales pueden “ocultar” estos patrones, resultando en patrones de herencia que parecen ser “no mendelianos”.

De todos modos, esta distinción entre rasgos monogénicos y complejos, aunque útil, puede resultar demasiado simplista. Los rasgos que parecen ser monogénicos pueden verse influenciados por la variación en múltiples genes (“genes modificadores”) y los rasgos complejos pueden estar influenciados predominantemente por la variación en un solo gen.

Todo esto se superará en los próximos años debido al avance de la genética. Hemos pasado de estudiar 1 o 2 genes a un precio muy alto (método Sanger) a poder estudiar cientos de genes o incluso el genoma o el exoma completo a precios muy bajos (ultrasecuenciación masiva). Esto ha sido decisivo. En los próximos años, asistiremos a descubrimientos que nos hagan entender mejor todas estas enfermedades.

Estos avances en genética han llevado a que se difumine cada vez más la frontera entre enfermedad genética y ambiental. ¿Continuará esta tendencia?

El efecto del ambiente en el fenotipo de enfermedad genética (tanto para enfermedades monogénicas como complejas) ha sido reconocido desde los primeros días de la genética médica. El ejemplo clásico es la fenilcetonuria causada por variantes que provocan pérdida de función en el gen de la fenilalanina hidroxilasa, que provoca déficits cognitivos debido a la acumulación de fenilalanina en el cerebro. Restringir la ingesta dietética de fenilalanina previene su acumulación en el sistema nervioso central, permitiendo el desarrollo cognitivo normal.

En el campo de las miocardiopatías, sabemos que algunos individuos portadores de variantes patogénicas en genes sarcoméricos desarrollan más hipertrofia ventricular que los portadores que no hacen ejercicio físico. O los pacientes con miocardiopatía arritmogénica portadores de variantes genéticas en genes desmosomales que hacen deporte tienen ventrículos más afectados (y por tanto mayor riesgo de presentar complicaciones) que aquellos portadores que no lo practican.

Somos producto de un equilibrio entre la genética y el ambiente. El conocimiento que nos aportará la genética en los próximos años será fundamental para dilucidar estas y otras alteraciones.

¿Cree que, en general, se necesitan más directrices que ayuden a los médicos a manejar la información obtenida con los estudios genéticos?

Por supuesto. Se necesitan más unidades y consultas de cardiopatías familiares. Cada hospital debe tener una unidad o una consulta dedicada a las cardiopatías familiares. Este debe ser el germen que expanda el conocimiento de estas enfermedades y del uso adecuado de la genética en los hospitales. Desde la Sección de Cardiopatías Familiares y Genética Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología, nos esforzamos por crear documentos de consenso y foros donde podamos compartir toda la información y el conocimiento que se genera.

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2020 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.
ISSN: 2695-8767

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados.

Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



Springer Healthcare Ibérica, S.L.

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

www.springerhealthcare.com

www.springernature.com

Part of the Springer Nature group