

Facultad de
Medicina



Genética de las Enfermedades NO Transmisibles:

El modelo de la Hipercolesterolemia Familiar

Dra. Alejandra Vázquez Cárdenas

Jefe del Departamento de Genética y Medicina Genómica

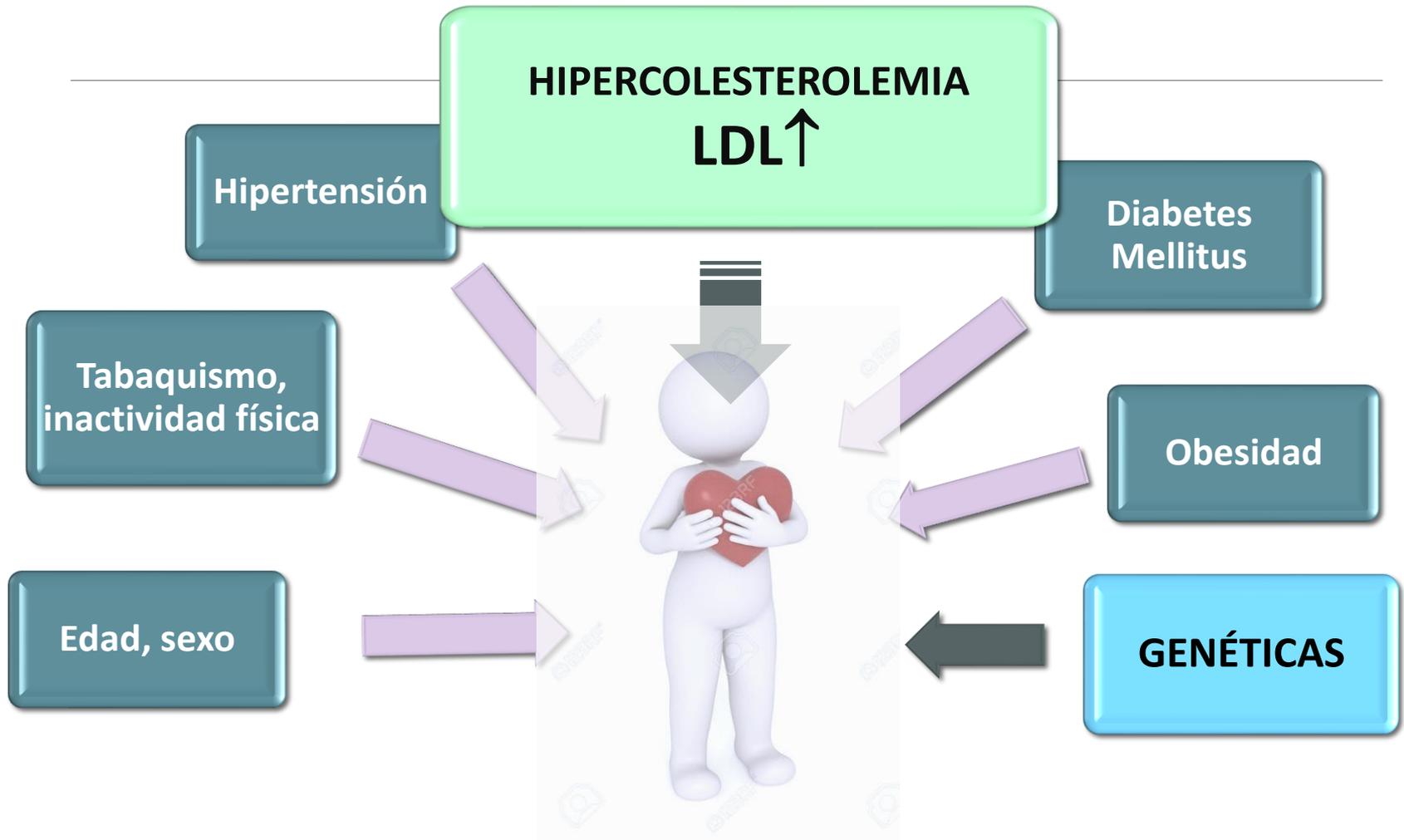
Profesor – Investigador, UAG

25 de Mayo 2018

Introducción

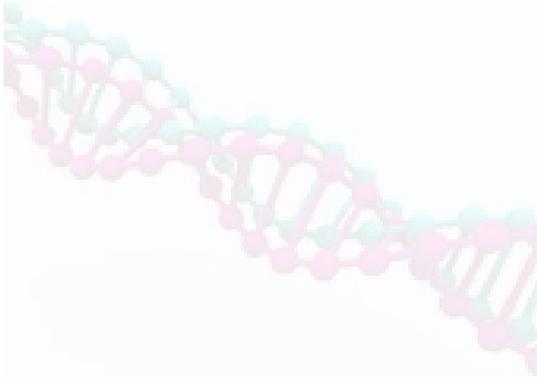
- Las Enfermedades Crónicas NO transmisibles, causan 40 millones de muertes al año.
- El 70% de las muertes en el mundo.
- 16 millones son MUERTES PREMATURAS: 30 y 69 años.
- Las enfermedades cardiovasculares representan la mayoría de las muertes: 17,7 millones cada año.

Múltiples factores contribuyen al desarrollo de ECV



Genética de las Enfermedades Cardiovasculares

Monogénicas



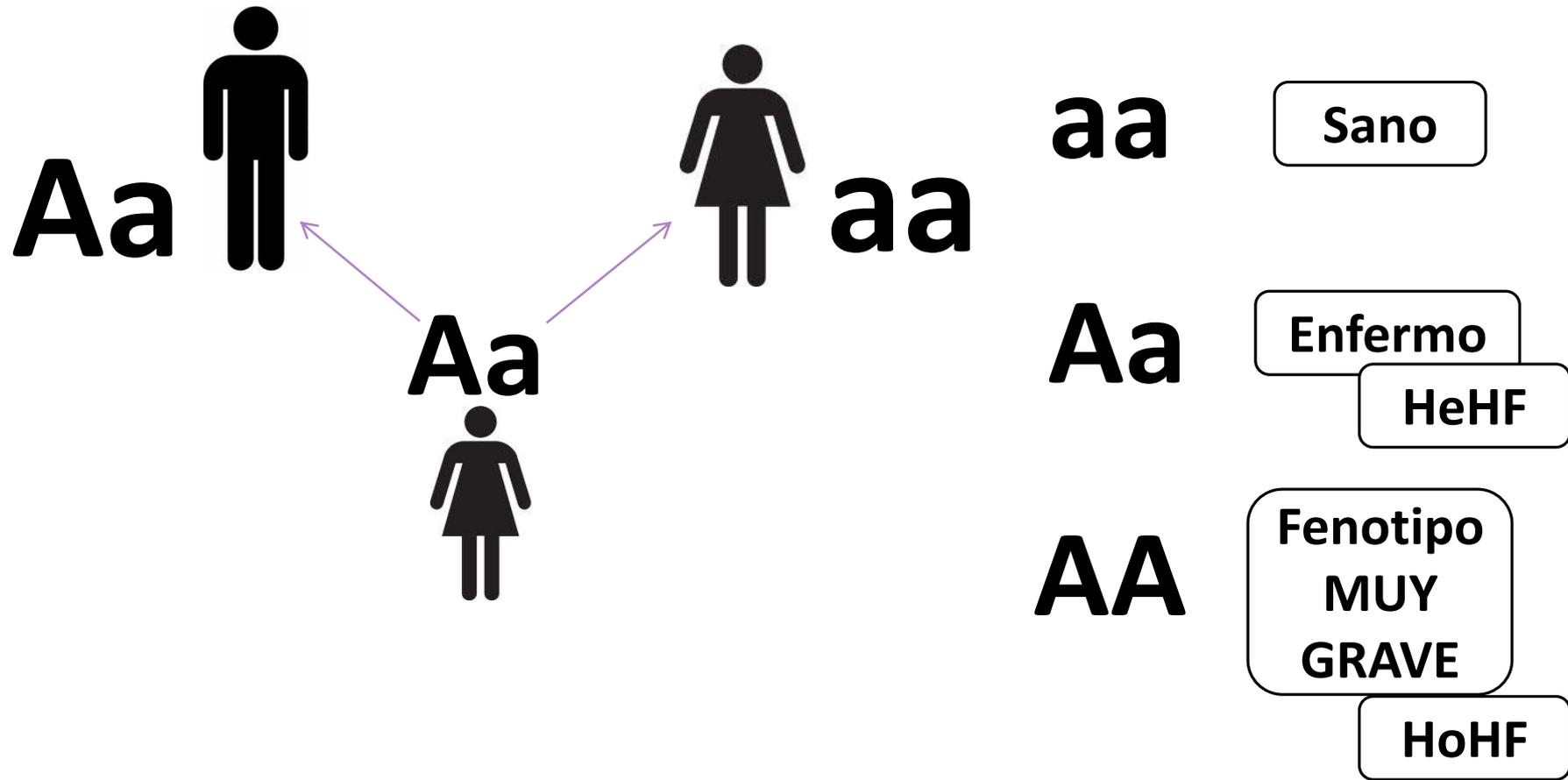
Multifactoriales

Poligénicas

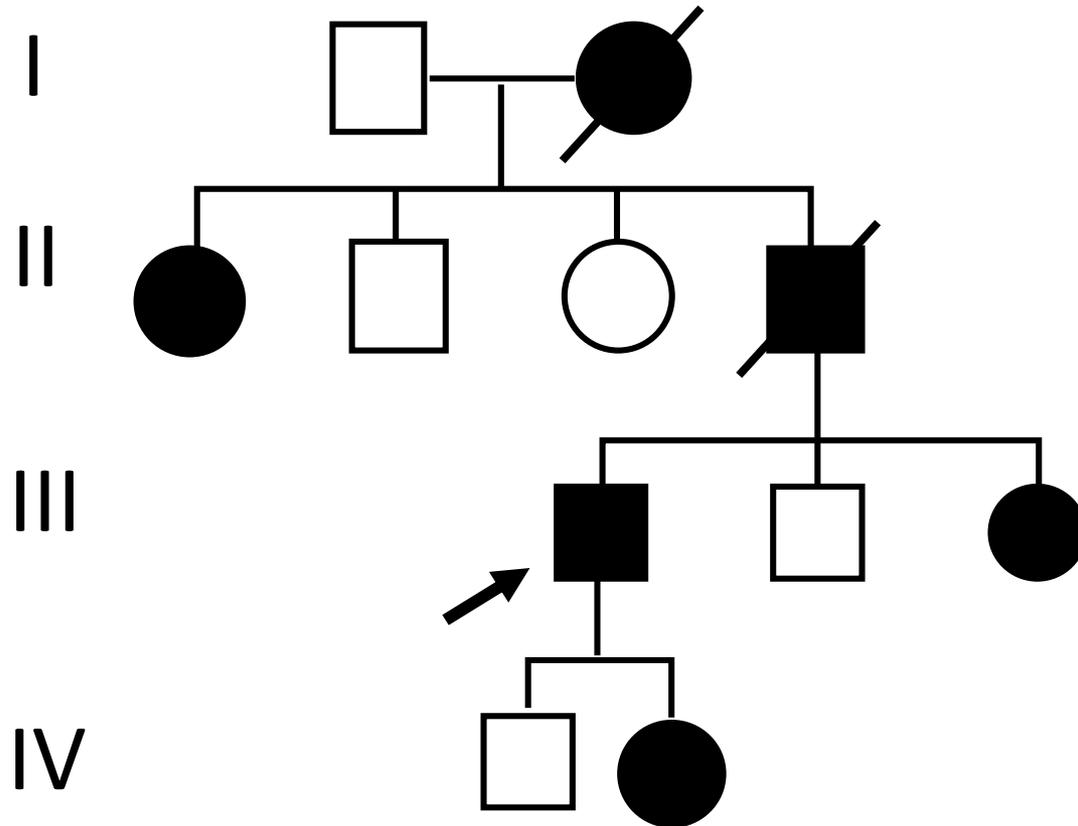


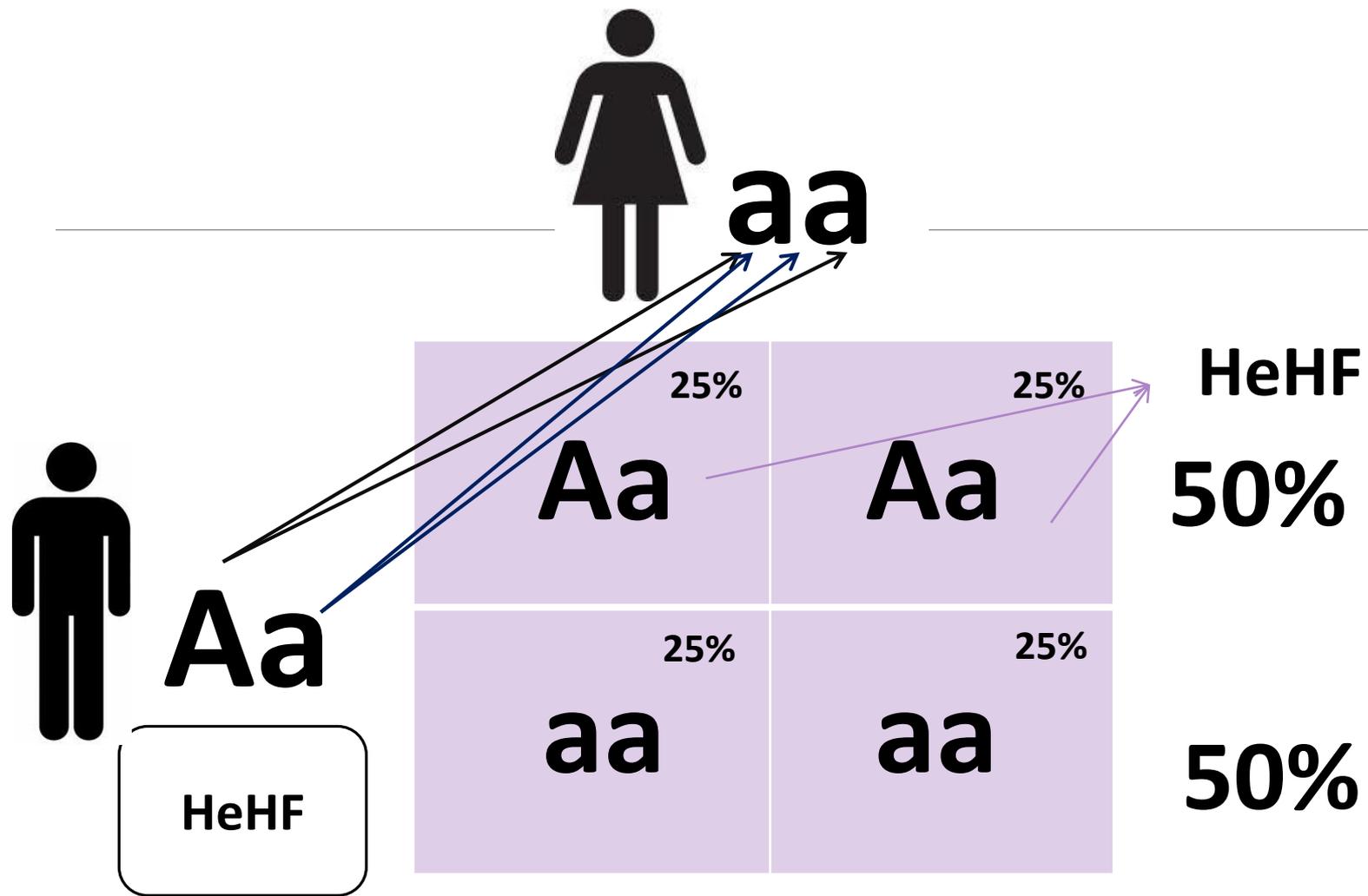
Hipercolesterolemia Familiar

- **Herencia Autosómico Dominante**
- Se transmite de padres a hijos de generación en generación.
- El **50%** de los familiares de un individuo afectado tiene la enfermedad.
- Afecta a hombres y mujeres por igual.
- Una sola **copia mutada del gen**, incrementa 10 veces el riesgo para ECV prematura vs población general.



Herencia autosómico dominante

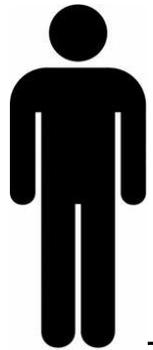






Aa

HeFH



Aa

HeFH

AA	Aa
aA	aa

affected

75%

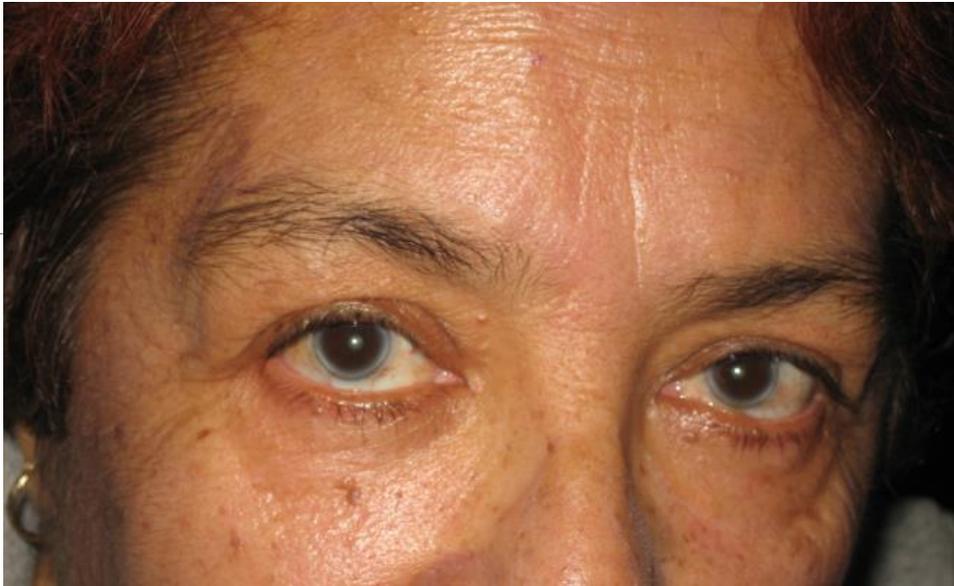
unaffected

25%

Signos físicos de HF

- Xantomas
- Xantelasma
- Arco corneal







Con base en la gravedad, los pacientes se clasifican en dos grandes grupos:

Heterocigotos

CT: >300

LDL: >200

IAM: ~ 30 – 50 años

Homocigotos

CT: \geq 500

LDL: \geq 300

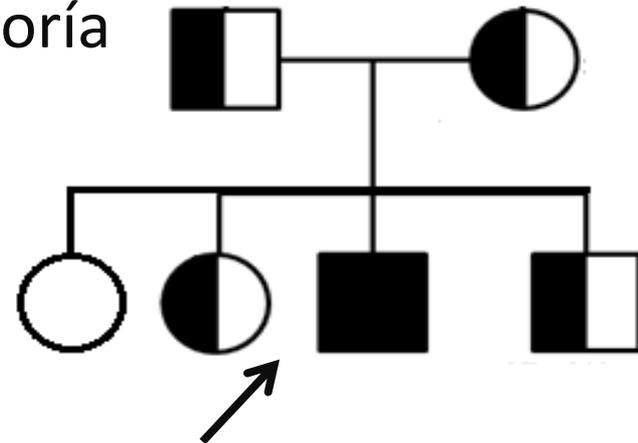
IAM: ~10 años

Pacientes Homocigotos

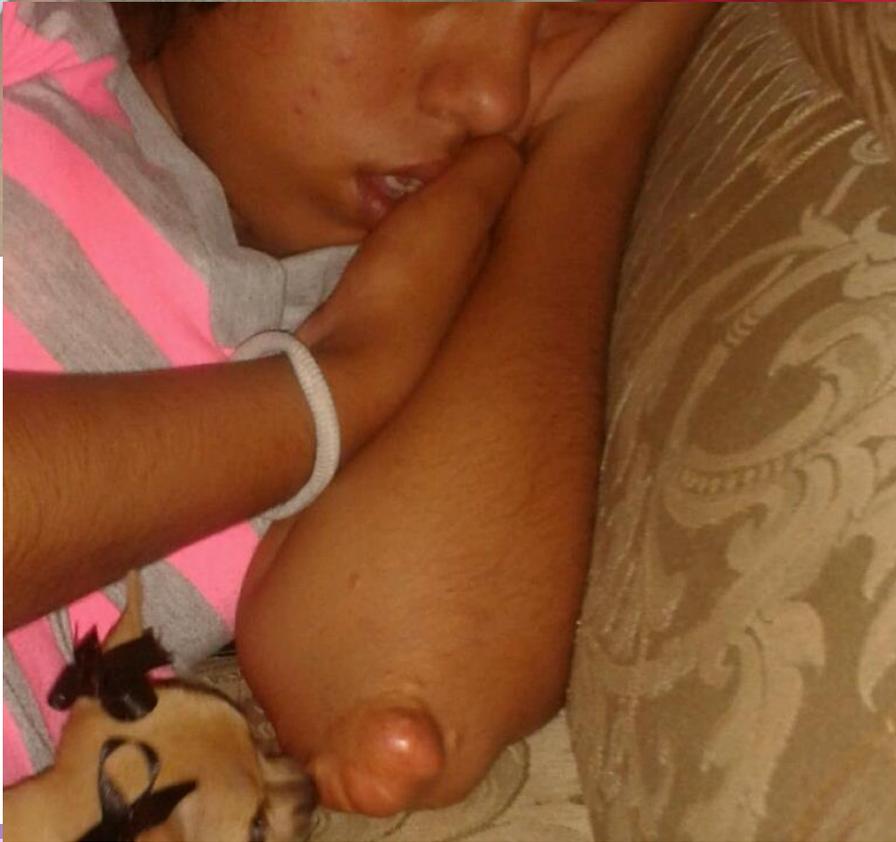
Los niveles de **c-LDL** se encuentran de **5 a 10** veces por encima de los valores normales.

Xantomas en cualquier parte del cuerpo.

Síntomas de ECV desde la niñez, la mayoría muere antes de los 30 años de edad.





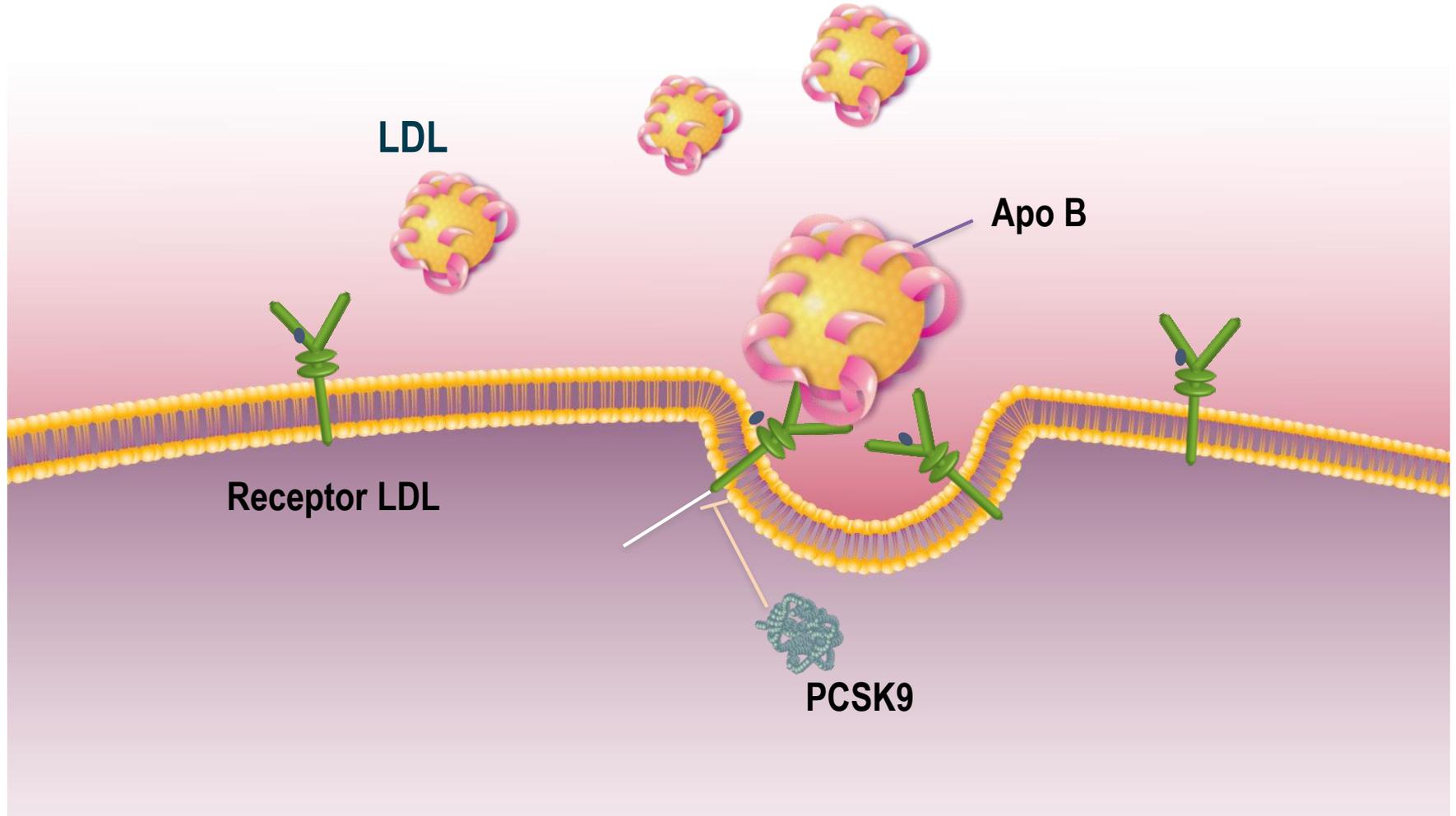


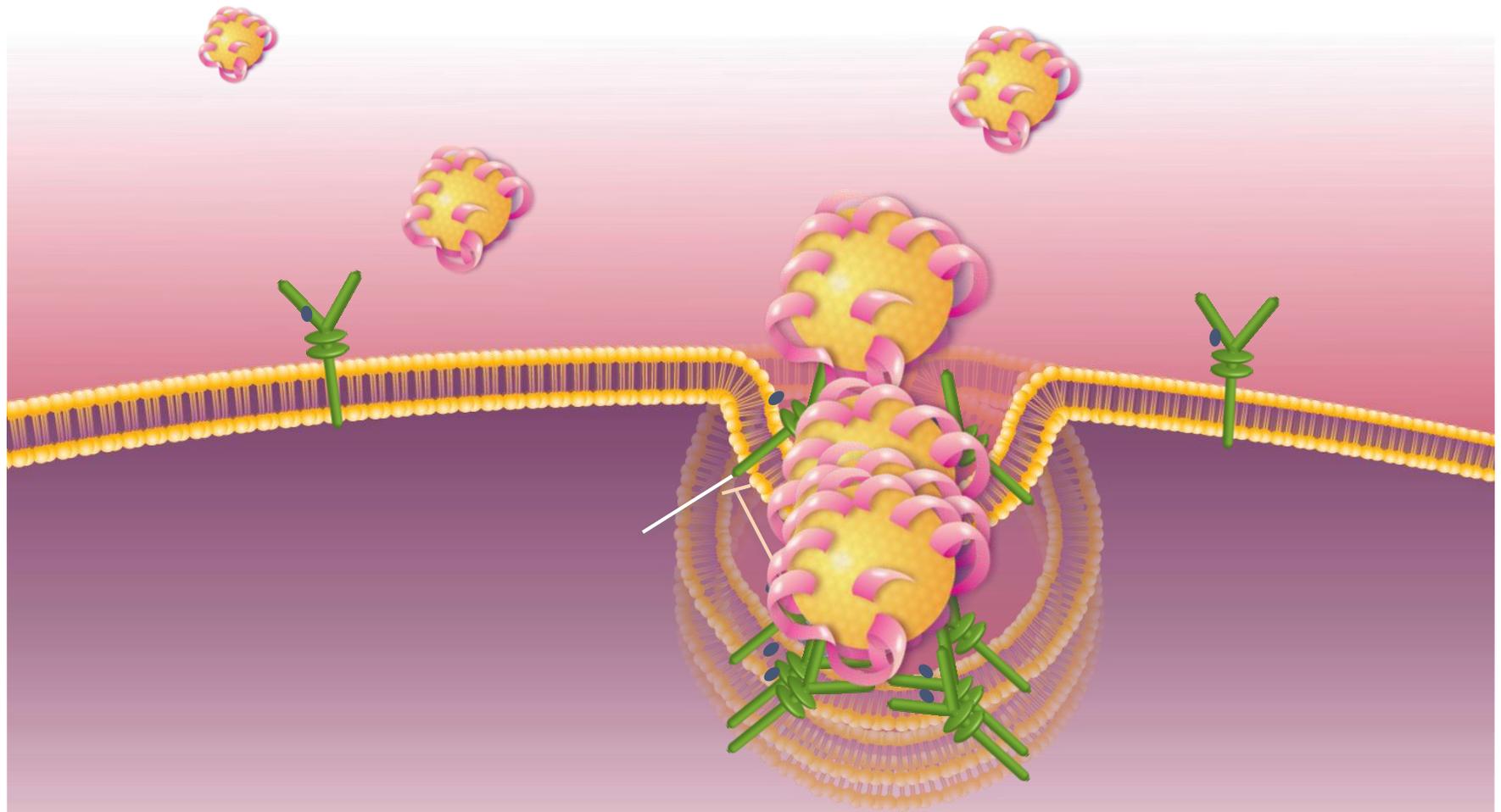
Causas

Mutaciones en los genes:

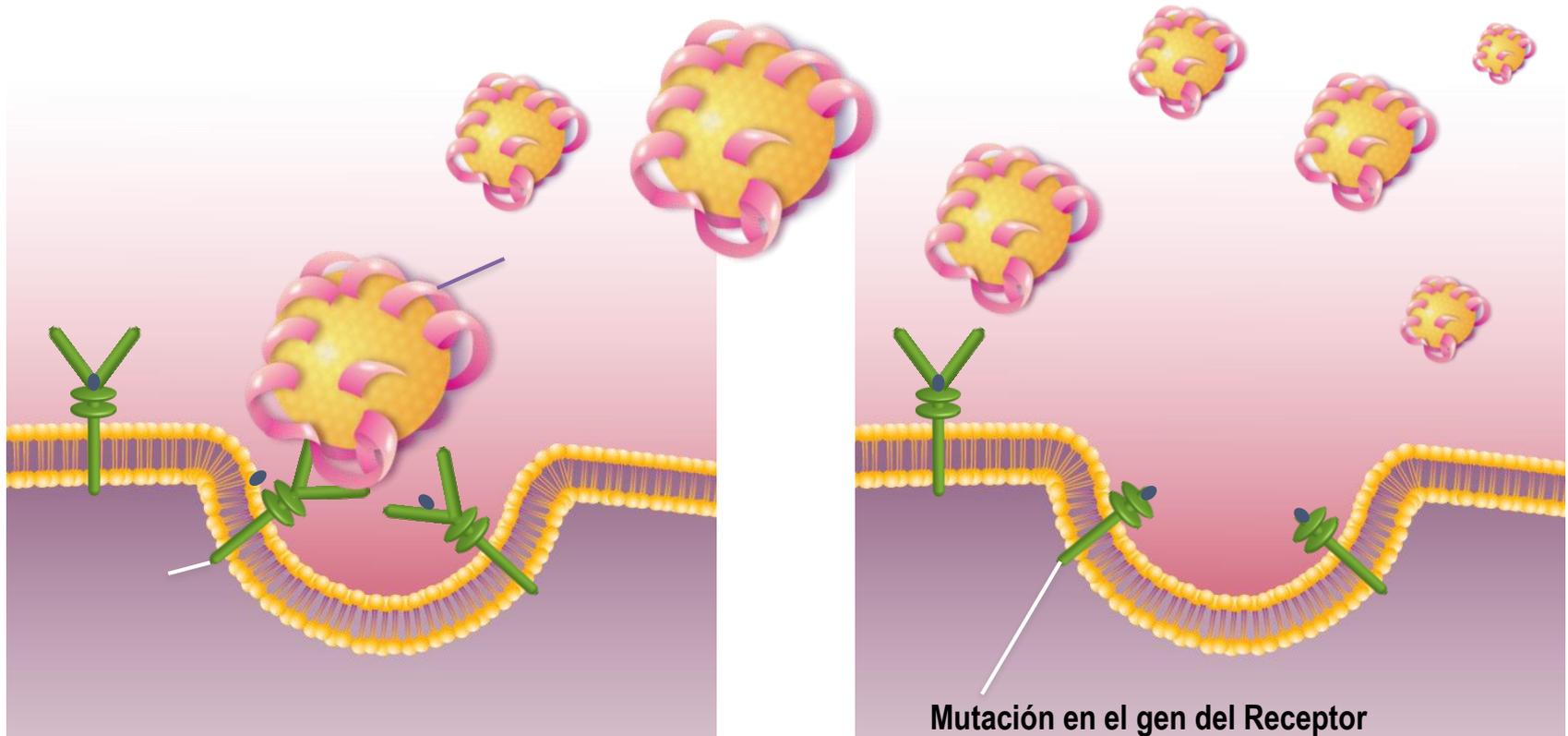
- *LDLR*
- *APOB*
- *PCSK9*

Metabolismo del c-LDL





Mutación en el gen LDLR

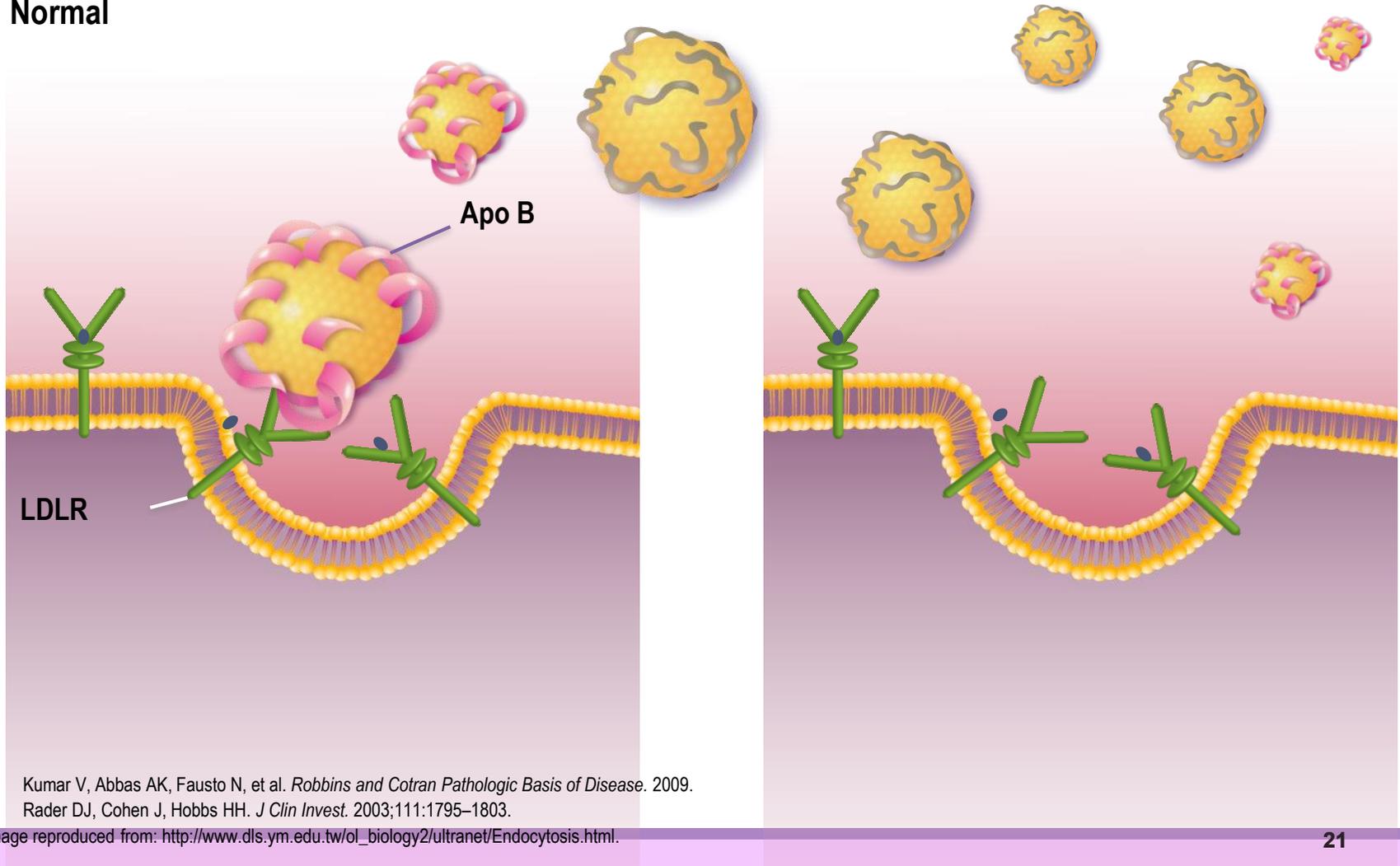


1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2009.
2. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. *J Clin Invest*. 2003;111:1795–1803.

Image reproduced from: http://www.dls.ym.edu.tw/ol_biology2/ultranet/Endocytosis.html.

Mutación en el gen APOB

Normal

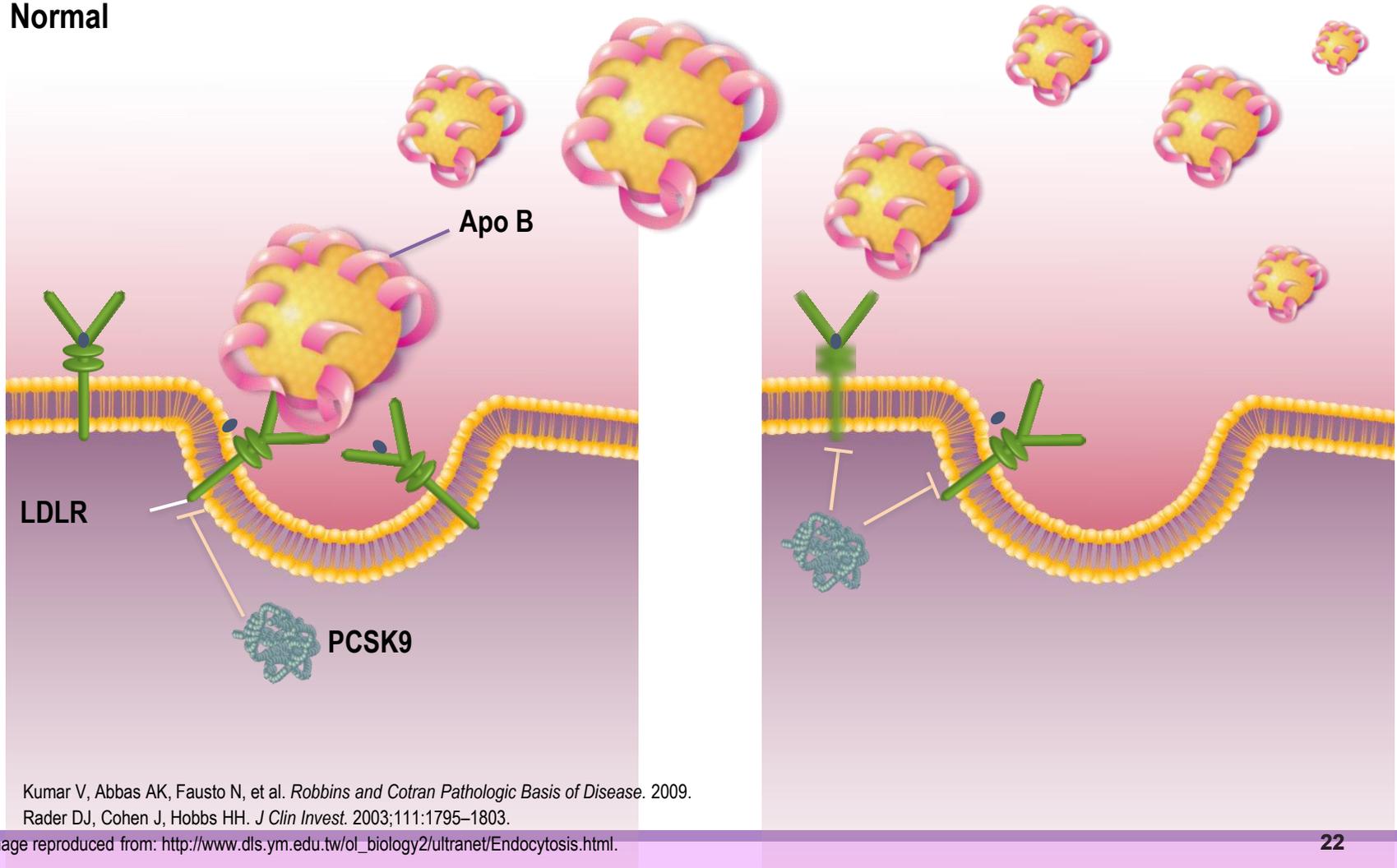


1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2009.
2. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. *J Clin Invest*. 2003;111:1795–1803.

Image reproduced from: http://www.dls.ym.edu.tw/ol_biology2/ultranet/Endocytosis.html.

Mutación en el gen PCSK9

Normal



1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2009.
2. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. *J Clin Invest*. 2003;111:1795–1803.

Image reproduced from: http://www.dls.ym.edu.tw/ol_biology2/ultranet/Endocytosis.html.

Escalas Diagnósticas

Criterios diagn	Niveles de c-LDL (mg/dL) para familiares varones del caso índice por grupos de edad (años)						I diagnóstico de HF en los familiares del caso índice, con 98% de especificidad, por el grado de parentesco		
	0 a 14	15 a 24	25 a 34	35 a 44	45 a 54	≥ 55	de parentesco con el caso índice		c-LDL para población general
I Historia Familiar	205	205	205	205	205	205	** Segundo†	Tercero‡	
1. Enfermedad	201	201	201	201	201	201	165	170	200
2. Concentración	197	197	197	197	197	197	180	185	220
a. En familia	193	193	193	193	193	193	200	210	240
b. Menor	189	189	189	189	189	189	215	225	260
3. Xantomas	185	185	185	185	185	185			
II Historia clínica:	181	181	181	181	181	181	†sobrino o medio hermano. ‡bisabuelo, primer primo, bisnieto.		
1. Enfermedad	178	178	178	178	178	178	o Simon Broome.*		
2. Enfermedad	174	174	174	174	174	174	Criterios		
	170	170	170	170	170	170	n plasma:		
III Exploración física	166	166	166	166	166	166	mg/dL (adultos) o > 260 mg/dL (<16 años)		
1. Xantomas	162	162	162	162	162	162	adultos) o > 154 mg/dL (<16 años)		
2. Arco corneal	158	158	158	158	158	158	en los pacientes o en los familiares de primer o segundo grado†		
IV Niveles de c-LDL	154	154	154	154	154	154	o otro relacionado con HAD.		
1. ≥330	151	151	151	151	151	151	rto agudo al miocardio antes de la edad de		
2. 250 – 329	147	147	147	147	147	147	e primer o segundo grado†		
3. 190 – 249	143	143	143	143	143	143	e primer grado		
4. 155 – 189	139	139	139	139	139	139	niveles de colesterol total en plasma:		
V Mutaciones en	135	135	135	135	135	135	de primer o segundo grado		
*Modificado de WHO, 1998	131	131	131	131	131	131			
†Varones < 55 años de edad	127	127	127	127	127	127			
‡3-5. HAD: Hipercolesterolemia	124	124	124	124	124	124			
	120	120	120	120	120	120			
	116	116	116	116	116	116			

* Modificado de Austin et al, 2004a; Simon Broome Steering Committee, 1991.

†Primer grado: padre, hijo o hermano; segundo grado: abuelo, nieto, sobrino o medio hermano. HAD: Hipercolesterolemia Autosómica Dominante. Diagnóstico definitivo: A + B o C, probable: A + D o A + E

A-B-C del Diagnóstico

Hipercolesterolemia

SEVERA:

CT: ≥ 300 mg/dL y/o

LDL ≥ 190 mg/dL

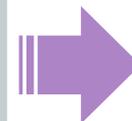
ECV prematura

Familiares
afectados

Xantomas



Causas secundarias



Tiroides
Hígado
Riñón

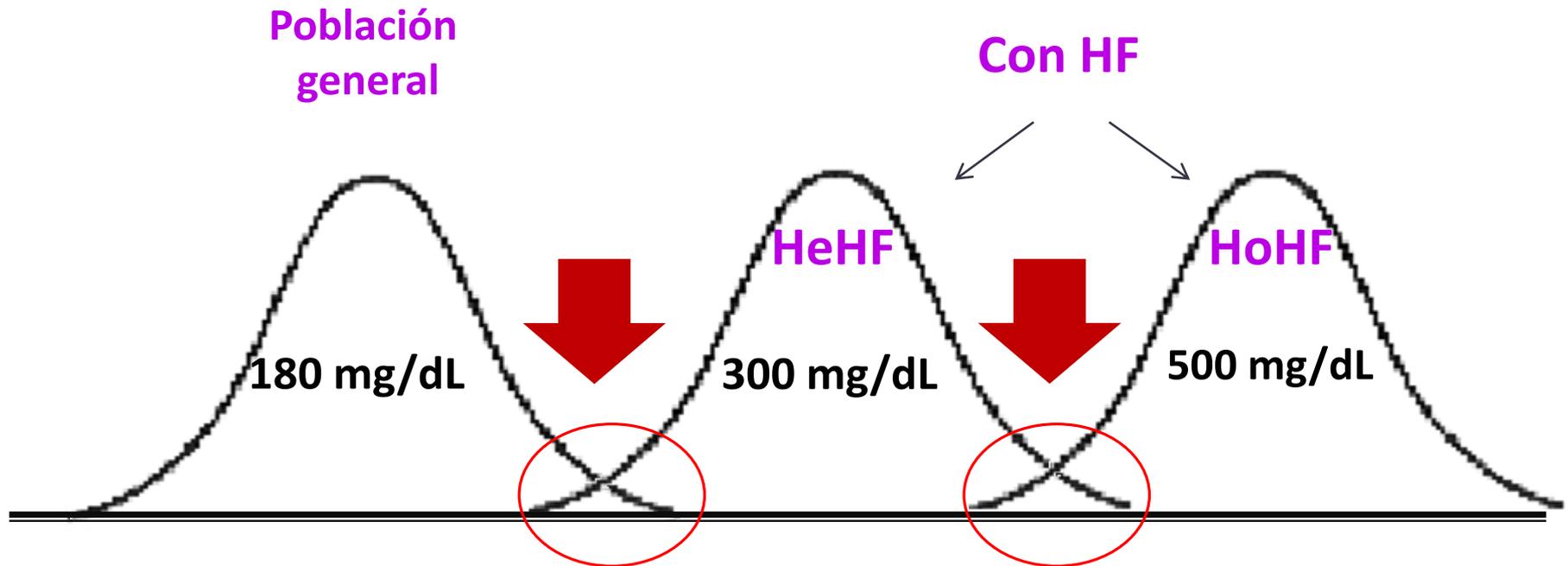
Hipercolesterolemia

FAMILIAR

Diagnóstico **GENÉTICO?**

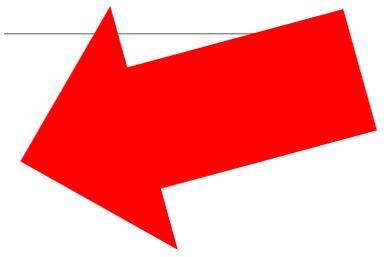


Colesterol Total



Niveles de c-LDL (mg/dL) para familiares varones del caso índice por grupos de edad (años)

0 a 14	15 a 24	25 a 34	35 a 44	45 a 54	≥ 55
205	205	205	205	205	205
201	201	201	201	201	201
197	197	197	197	197	197
193	193	193	193	193	193
189	189	189	189	189	189
185	185	185	185	185	185
181	181	181	181	181	181
178	178	178	178	178	178
174	174	174	174	174	174
170	170	170	170	170	170
166	166	166	166	166	166
162	162	162	162	162	162
158	158	158	158	158	158
154	154	154	154	154	154
151	151	151	151	151	151
147	147	147	147	147	147
143	143	143	143	143	143
139	139	139	139	139	139
135	135	135	135	135	135
131	131	131	131	131	131
127	127	127	127	127	127
124	124	124	124	124	124
120	120	120	120	120	120
116	116	116	116	116	116



Ventajas del Diagnóstico Genético

- Se **HACE UNA VEZ EN LA VIDA**
- Permite un **diagnóstico inequívoco**
- Facilita el Tamiz en Cascada
- Permite otorgar un **ADECUADO** asesoramiento genético
- Establecer mejor **LOS RIESGOS**: Pacientes con mutación tienen **más** riesgo cardiovascular.
- Mejora la adherencia al tratamiento

Estudios de Nueva Generación

- Permiten ESTUDIAR los tres genes al mismo tiempo (*LDLR, APOB, PCSK9*) además *APOE, LDLRAP1*
- Resultados más rápidos, costos más accesibles.
- Además se pueden estudiar genes de respuesta al tratamiento con estatinas.
- Otros genes que condicionan mayor riesgo para ECV.
- Hacia una **Medicina de Precisión**: brindar el tratamiento adecuado, en el momento adecuado y a la persona adecuada.

Diferentes paneles ECV

MIOCARDIOPATÍAS

Hipertrófica

Dilatada

Arritmogénica

No Compactada

Restrictiva

RASopatías

Panel global
Miocardiopatías

CANALOPATÍAS – ARRITMIAS

QT Largo

QT Corto

Catecolaminérgica

Brugada/Onda J

Sistema de Conducción

Fibrilación Auricular

Panel global
Arritmia sin
Cardiopatía
Estructural

AÓRTICAS

Marfan

TAAD

Loeys-Dietz

Ehlers-Danlos

Shprintzen-Goldberg

Panel global
Enfermedades
Aórticas

CONGÉNITAS

NGS
Congénitas

SNP arrays

DISLIPEMIAS – ATEROSCLEROSIS

Hipercolesterolemia familiar

Hipertriglicéridemias familiares primarias

Hiperlipemias mixtas

Hipolipemias

MODY

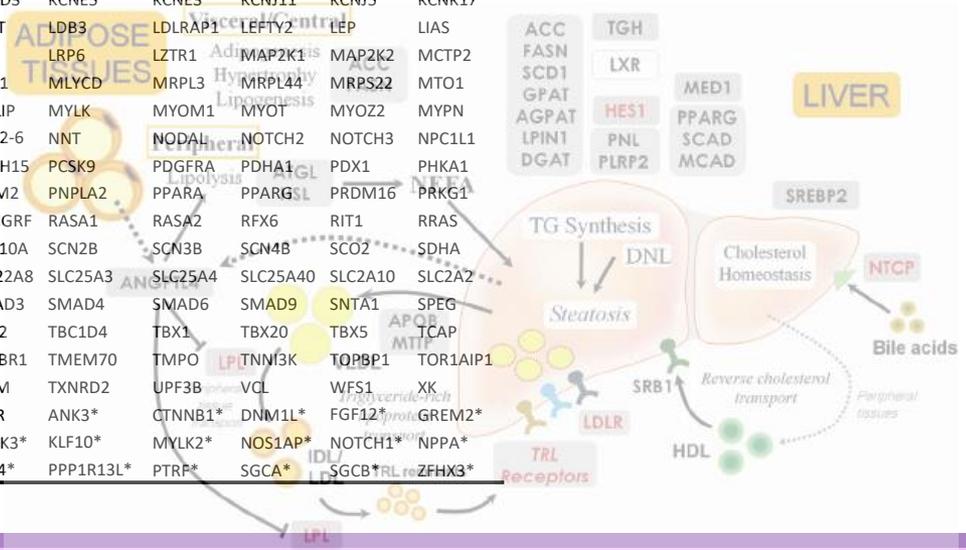
Panel global
Dislipemias /
Aterosclerosis
Precoz

CTC1	ACVRL1	APOB	BAG3	BMPR2	BRAF	CACNA1C	CASQ2	DES	DMD
DSC2	DSG2	DSP	ELN	EMD	ENG	FBN1	FLNC	GATA4	GLA
JAG1	JUP	KCNE1	KCNE2	KCNH2	KCNJ2	KCNJ8	KCNQ1	KRAS	LAMP2
LMNA	MYBPC3	MYH7	MYL2	MYL3	NF1	NKX2-5	PKP2	PLN	PRKAG2
PTPN11	RAF1	RBM20	RYR2	SCN1B	SCN5A	SOS1	SOS2	TAZ	TGFBR2
TMEM43	TNNC1	TNNI3	TNNT2	TPM1	TTN	TTR	A2ML1	AARS2	ABCA1
ABCB1	ABCC9	ABCG1	ABCG5	ABCG8	ACAD9	ACADVL	ACTA1	ACTA2	ACTN2
ACVR1	ACVR2B	ADAMTS2	ADAMTSL4	AGK	AGL	AGPAT2	AKAP9	AKT2	ALMS1
AMPD1	ANGPTL3	ANK2	ANKRD1	ANOS	APOA1	APOA5	APOC2	APOC3	APOE
ASPH	ATP5E	ATP7A	ATPAF2	B3GAT3	B4GALT7	BLK	BMP10	BMPR1A	BMPR1B
BSCL2	CACNA1D	CACNA2D1	CACNB2	CALM1	CALM2	CALM3	CALR3	CAPN3	CAV1
CAV3	CBL	CBS	CEL	CETP	CFC1	CH25H	CHD7	CHRM2	CHST14
CIDEC	CITED2	COA5	COA6	COL1A1	COL1A2	COL3A1	COL5A1	COL5A2	COL7A1
COQ2	COX15	COX6B1	CPT2	CREBBP	CRELD1	CRYAB	CSRP3	CTNNA3	CYP2D6
CYP3A4	CYP3A5	DLD	DNAJC19	DOLK	DTNA	EFEMP2	EHMT1	EIF2AK3	EIF2AK4
ELAC2	EP300	EVC	EYA4	FAH	FBN2	FHL1	FHL2	FHOD3	FKBP14
FKRP	FKTN	FLNA	FOXC1	FOXD4	FOXF1	FOXH1	FOXP1	FOXP3	FOXRED1
FXN	GAA	GATA5	GATA6	GATAD1	GCK	GDF1	GDF2	GFM1	GJA1
GJA5	GLB1	GLIS3	GNPTAB	GPD1	GPD1L	GPIHBP1	GUSB	HAND2	HCN4
HFE	HNF1A	HNF1B	HNF4A	HRAS	IER3IP1	INS	INSIG2	INSR	IRX4
ISL1	JPH2	KANSL1	KCND2	KCND3	KCNE5	KCNE3	KCNJ11	KCNJ5	KCNK17
KLF11	KMT2D	LAMA2	LAMA4	LCAT	LDB3	LDLRAP1	LEFTY2	LEP	LIAS
LIPA	LIPC	LMF1	LPA	LPL	LRP6	LZTR1	MAP2K1	MAP2K2	MCTP2
MED12	MED13L	MEF2A	MFAP5	MIB1	MLYCD	MRPL3	MRPL44	MRPS22	MTO1
MTPP	MURC	MYH11	MYH6	MYLIP	MYLK	MYOM1	MYOT	MYOZ2	MYPN
NEBL	NEUROD1	NEUROG3	NEXN	NKX2-6	NNT	NODAL	NOTCH2	NOTCH3	NPC1L1
NPHP4	NRAS	OBSCN	PAX4	PCDH15	PCSK9	PDGFRA	PDHA1	PDX1	PHKA1
PITX2	PLIN1	PLOD1	PLTP	PMM2	PNPLA2	PPARA	PPARG	PRDM16	PRKG1
PSEN1	PSEN2	PTF1A	PYGM	RANGRF	RASA1	RASA2	RFX6	RIT1	RRAS
RYR1	SALL4	SAR1B	SCARB1	SCN10A	SCN2B	SCN3B	SCN4B	SCO2	SDHA
SGCD	SHOC2	SKI	SLC22A5	SLC22A8	SLC25A3	SLC25A4	SLC25A40	SLC2A10	SLC2A2
SLC39A13	SLCO1B1	SLMAP	SMAD1	SMAD3	SMAD4	SMAD6	SMAD9	SNTA1	SPEG
SPRED1	SURF1	SYNE1	SYNE2	TAB2	TBC1D4	TBX1	TBX20	TBX5	TCAP
TDGF1	TFAP2B	TGF2	TGF2	TGF2	TGF2	TMEM70	TMPO	TNNI3K	TOPBP1
TRDN	TRIB1	TRIM63	TRPM4	TSFM	TXNRD2	UPF3B	VCL	WFS1	XK
ZDHHC9	ZFPM2	ZIC3	ZMPSTE24	LDLR	ANK3*	CTNNB1*	DNM1L*	FGF12*	GREM2*
IDH2*	ILK*	IRX3*	KCNA5*	KCNK3*	KLF10*	MYLK2*	NOS1AP*	NOTCH1*	NPPA*
OBSL1*	OPA3*	PDLIM3*	PERP*	PKP4*	PPP1R13L*	PTRF*	SGCA*	SGCB*	ZFXH3*

Incluye 380 genes:

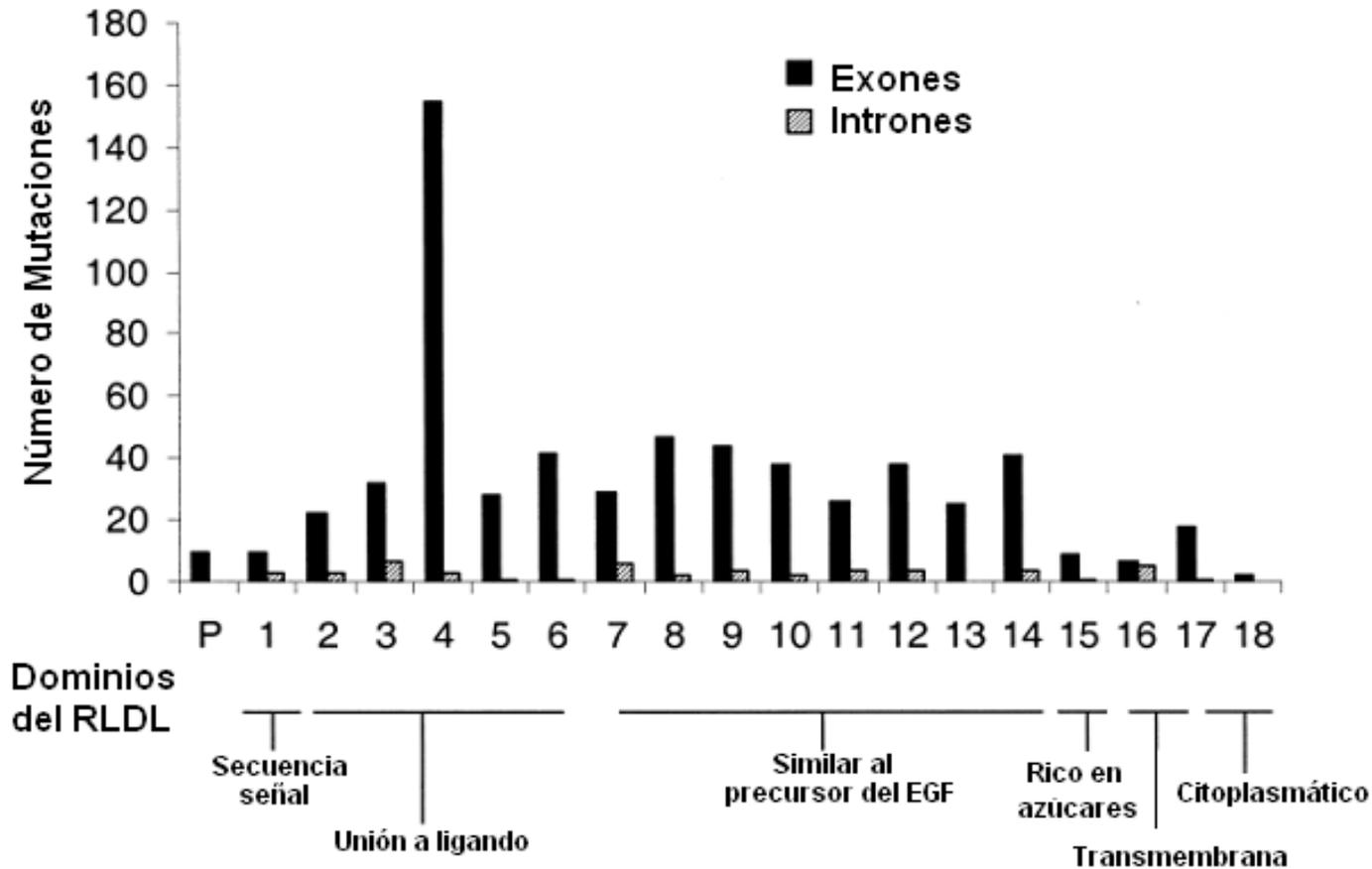
- Genes que se asocian a un mayor riesgo de ECV

- Genes que podrían explicar la causa de la ECV.



LDLR: >90%

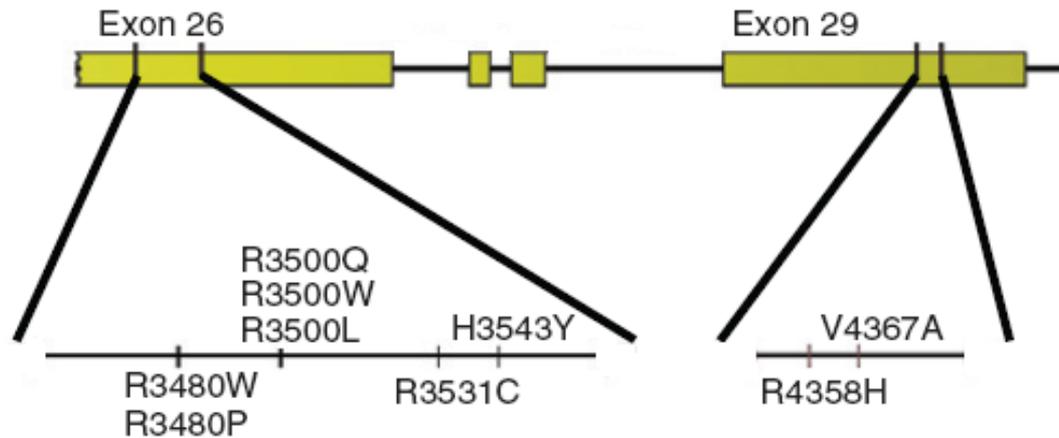
Más de 2000 variantes distribuidas a lo largo de todo el gen.



Gen *APOB*: 5 -10%

2p24

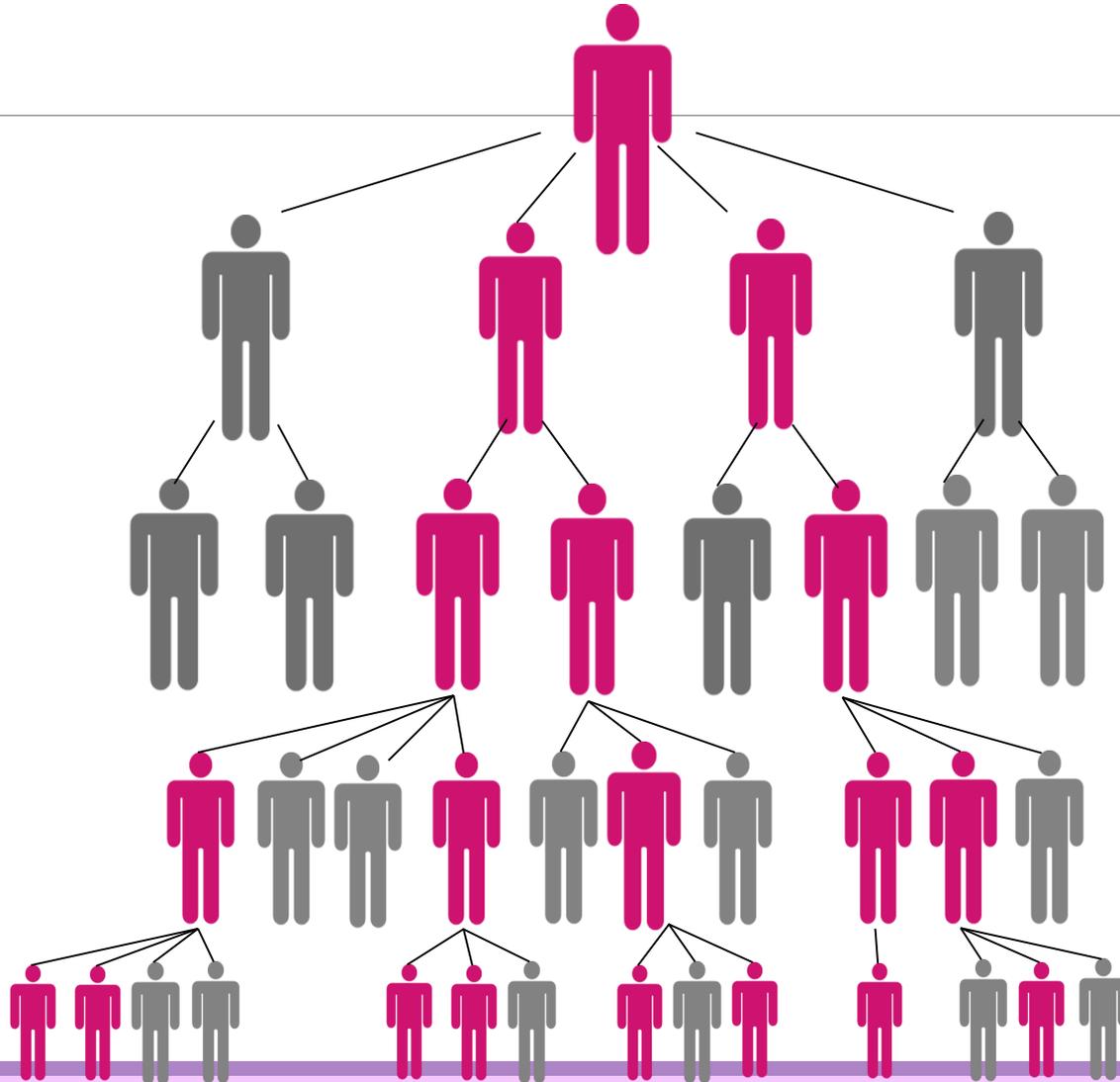
29 exons



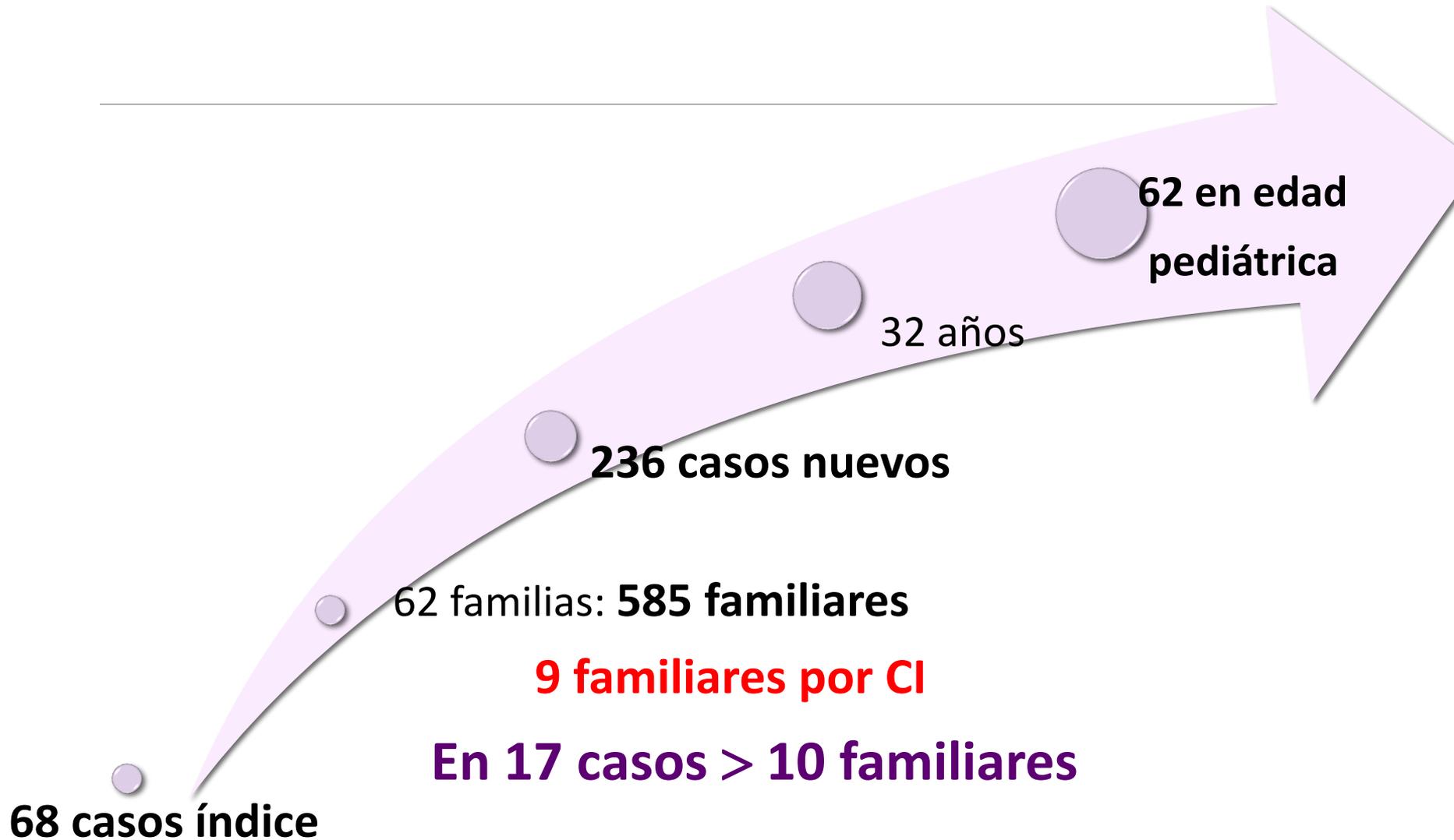
Gen *PCSK9*

- 1p32
- 12 exones
- Mutaciones “ganancia de función”
- < 2% de los casos

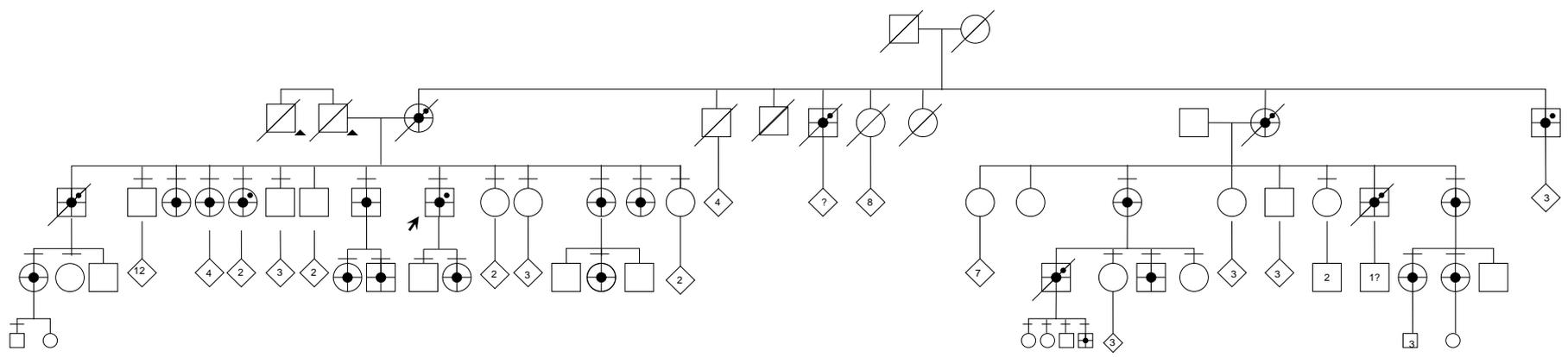
Tamiz en Cascada



Tamiz en cascada



I
II
III
IV
V



Importancia del Estudio de Familiares

- Permite comprobar la transmisión vertical de la enfermedad: VITAL PARA EL DIAGNÓSTICO
- Detectar nuevos casos, por lo general a más temprana edad.
- Permite que la familia se concientice con la enfermedad.
- La identificación de familias con varios miembros afectados, permite realizar una mejor caracterización clínica y bioquímica de la enfermedad.
- Facilita la adherencia al tratamiento.

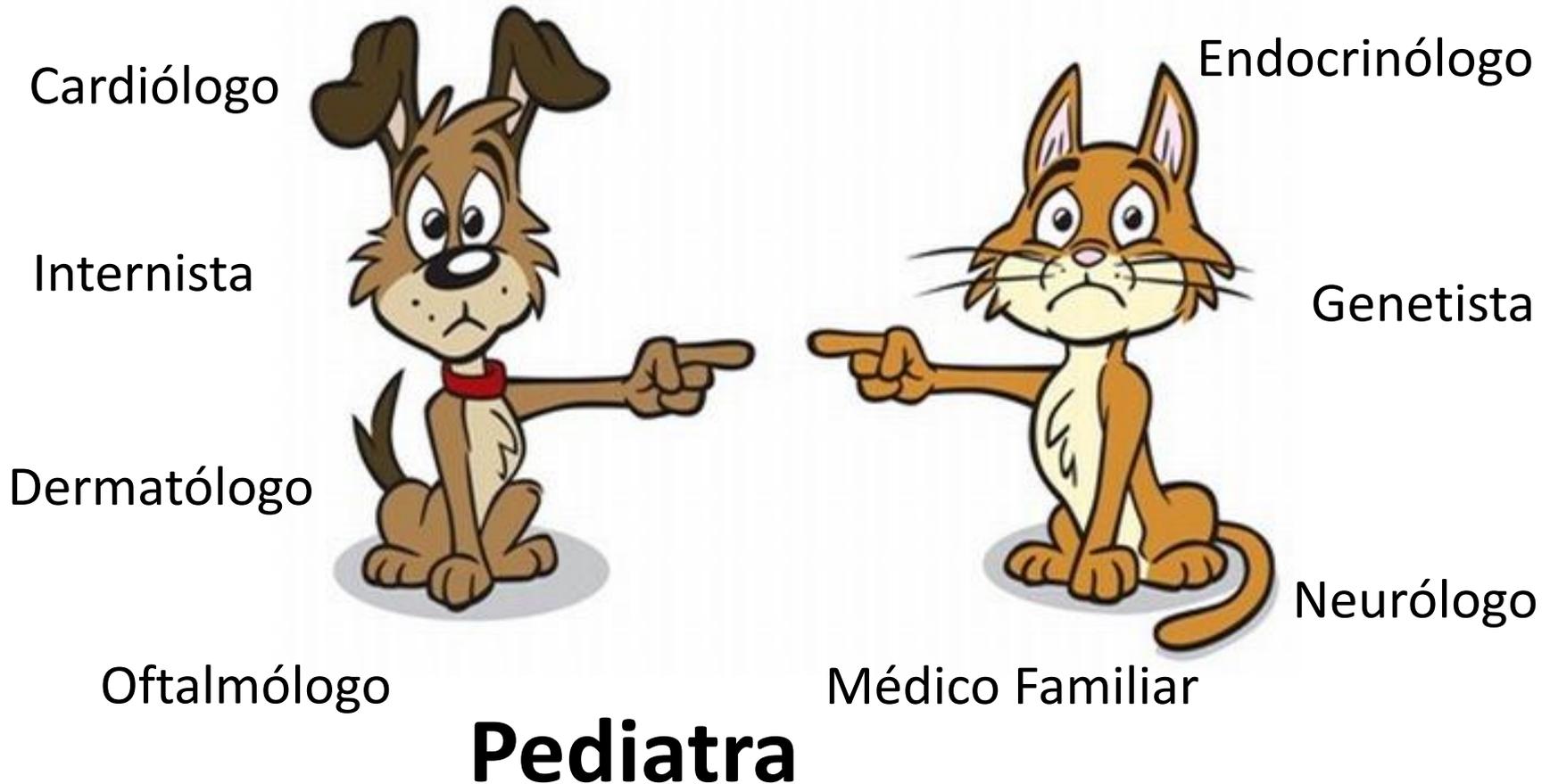
Si es tan frecuente... en dónde están?

- **Entre los pacientes infartados**
- **En los no infartados**
- **En los HIJOS de los infartados**

- **EN TODOS LADOS**



¿Quién es el responsable del diagnóstico?



Para Finalizar...

- NGS que analiza un mayor número de genes permitirá:
 - Identificar genes modificadores que expliquen la variabilidad **clínica y bioquímica**
 - Los otros genes causantes de la enfermedad. Nuevas rutas metabólicas.
 - Identificación de nuevos blancos terapéuticos para el desarrollo de nuevos fármacos: ANGPTL3
 - Entender la epidemiología genética de la región, del país.
 - Creación de algoritmos que permitan predecir mejor el riesgo cardiovascular.

- Ahora que están de MODA los **REGISTROS:**
-

- Sería deseable contar con un **REGISTRO NACIONAL DE FAMILIAS** con Enfermedades Crónicas NO Transmisibles.
- Permitiría **DEFINIR** además de las ya existentes, **NUEVAS MEDIDAS PREVENTIVAS.**



Perspectivas...

- La GENÓMICA es un recurso más que intenta contribuir a mejorar la salud.
- NO se puede utilizar de manera aislada: NO TODO ES GENÉTICA.
- Aunque un objetivo de los estudios genómicos, apuntan hacia una **MEDICINA DE PRECISIÓN** para brindar el tratamiento adecuado, en el momento adecuado y a la persona adecuada....

AÚN HAY IMPRECISIÓN E INCERTIDUMBRE
EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN

GRACIAS POR SU ATENCIÓN!

Dra. Alejandra Vázquez Cárdenas

alejandra.vazquez@edu.uag.mx

Tel. 33141 75 625

Facultad de
Medicina



Red Iberoamericana de
Hipercolesterolemia Familiar