Rev Esp Cardiol. 2016:69 Supl 1: 471

Revista Española de Cardiología

4009-3. IDENTIFICACIÓN DE VARIACIONES GENÉTICAS EN NÚMERO DE COPIAS MEDIANTE TECNOLOGÍA NEXT GENERATION SEQUENCING EN FAMILIAS AFECTADAS POR MUERTE CARDIACA SÚBITA

Jesús Mates[1], Carles Ferrer[2], Irene Mademont-Soler[1], Georgia Sarquella-Brugada[3], Pablo García-Pavía[1], Josep Brugada[3], Óscar Campuzano Larrea[1] y Ramón Brugada[1] del [1]Centre de Genètica Cardiovascular, IDIBGI, Universitat de Girona, [2]Laboratorios Ferrer, Barcelona y [3]Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat (Barcelona).

Resumen

Introducción y objetivos: La secuenciación de última generación (NGS) permite el análisis de variantes puntuales (SNV) y pequeñas indels asociadas a MSC. El papel patogénico de las alteraciones genéticas en número de copias (CNVs) en las enfermedades cardiacas asociadas a muerte súbita es un nuevo campo de estudio poco analizado. Actualmente hay solo unos pocos estudios publicados, que no implican a grandes cohortes de pacientes o que ha sido limitado a unos pocos genes lo que no clarifica la prevalencia real de tales mutaciones en estas patologías. El objetivo del estudio fue analizar las variantes en número de copias en 2 grandes cohortes: en una de muestras posmortem fallecidas de muerte súbita inexplicada con causa de fallecimiento potencialmente arritmogénico y en otra de pacientes diagnosticados con diferentes trastornos arritmogénicos.

Métodos: Se analizaron un total de 1.222 pacientes europeos (459 muestras posmortem y 763 muestras de pacientes). El análisis genético de los 78 genes principales asociados con la muerte súbita cardiaca se llevó a cabo utilizando tecnología de ultrasecuenciación. Se utilizó un algoritmo bioinformático para la detección de CNVs utilizando NGS. Estas alteraciones fueron confirmadas por MLPA o Q-PCR.

Resultados: Se identificaron 29 pacientes (2,4%) portadores de variantes en número de copias (6 muestras posmortem y 23 en pacientes diagnósticas: 6 con algún tipo de canalopatía y 17 en pacientes con cardiomiopatía). A pesar de la baja prevalencia, en el 48,3% de casos la alteración parece tener un papel patogénico. Las CNVs encontradas variaron en el tamaño entre 1 y 42 exones afectados; el 62% de las CNVs correspondían a duplicaciones, mientras que el 38% a deleciones. Más importante aún, en el 34,5% de los casos, este hallazgo podría llevar a establecer la causalidad de la patología, ya que en estos pacientes, no se detectaron otro tipo de variantes (ausencia de SNVs/indels).

Conclusiones: Nuestros resultados apoyan la aplicación de análisis de número de copias en patologías arritmogénicas cardiacas así como en muestras posmortem sin causa evidente de muerte tras autopsia. La identificación de este tipo de variantes genéticas, junto con la identificación de las SNVs permitirá no solo identificar la etiología de la muerte repentina sino también realizar una mejor evaluación clínica, asesoramiento genético y toma de medidas preventivas en individuos diagnosticados y en sus familiares.