Rev Esp Cardiol. 2019;72(Supl 1): 96

Revista Española de Cardiología

5005-5. VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS CON LA MIOCARDIOPATÍA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

María Alejandra Restrepo Córdoba[1], Yuri Kim[2], Beatriz Núñez-García[1], Fernando Domínguez[3], Antoni Bayés-Genís[4], Alfredo Bardají[5], Domingo Pascual-Figal[6], José Manuel García-Pinilla[7], Isabel Serrano[5], Josep Lupón Rosés[4], Mariano Provencio[1], Richard Aplenc[8], James Ware[9], Christine E Seidman[2] y Pablo García-Pavía[3], del [1]Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), [2]Harvard Medical School, Boston Massachusetts (EE.UU.), [3]Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), [4]Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona), [5]Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, [6] Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia), [7]Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, [8]Perelman School of Medicine and University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, Pennsylvania (EE.UU.) y[9]Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London (Reino Unido).

Resumen

Introducción y objetivos: Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de la miocardiopatía por quimioterapia (MCDQ) no explican completamente la variabilidad observada en la susceptibilidad individual. El objetivo de este estudio es determinar si la presencia de variantes raras en genes asociados a miocardiopatía dilatada (MCD) podría ser un modulador del riesgo de desarrollar MCDQ.

Métodos: Estudiamos 213 pacientes con MCDQ procedentes de 3 cohortes: adultos con varios tipos de cáncer seleccionados de forma retrospectiva (n = 99), adultos con cáncer de mama (n = 73) y niños con leucemia mieloide aguda (n = 41), estudiados prospectivamente. Se secuenciaron 49 genes asociados a miocardiopatías, incluidos 9 genes fuertemente asociados con MCD. Los hallazgos genéticos se compararon con los encontrados en pacientes participantes en el programa *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) (n = 2053), en voluntarios sanos (n = 445) y en una población de referencia emparejada por grupo étnico. Además, se generó un modelo murino transgénico portador de una mutación de truncamiento en titina que se trató con antraciclina.

Resultados: Se identificaron variantes raras en los 9 genes específicos causales de MCD en 26 de 213 casos de MCDQ (12,2%), una prevalencia mayor que la observada en los participantes del TCGA (5,3%, $p = 1{,}98^{-4}$) o en voluntarios sanos (3,4%, $p = 3{,}90^{-5}$). Las variantes de truncamiento en la titina (TTNtv) fueron las más frecuentes, con una prevalencia del 7,5% en la cohorte de MCDQ, frente a un 1,1% en los participantes del TCGA ($p = 7{,}36^{-8}$), 0,7% en voluntarios sanos ($p = 3{,}42^{-6}$) y 0,6% en la población de referencia ($p = 5{,}87^{-14}$). Los adultos portadores de TTNtv tuvieron más insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular (p = 0,003) y una fracción de eyección ventricular más reducida (p = 0,03). Similar a lo observado en humanos, los ratones y los cardiomiocitos aislados con TTNtv, tratados con antraciclina, mostraron una disfunción en la contractilidad más prolongada.

Conclusiones: Este estudio demuestra que la presencia de variantes raras en genes asociados a MCD, particularmente TTNtv, aumentan el riesgo de desarrollar MCDQ en pacientes adultos y pediátricos con cáncer. La identificación de factores de riesgo genéticos abre nuevas oportunidades para identificar los pacientes de alto riesgo, evaluar la eficacia de los fármacos cardioprotectores preventivos y ofrecerles un tratamiento antineoplásico personalizado.