



8. IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS LOCI IMPLICADOS EN LA DISFUNCIÓN CARDIACA RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER MEDIANTE EL METANÁLISIS DE ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN DE GENOMA COMPLETO

Laura Martínez Campelo¹, Alejandro Blanco Vereá¹, Teresa López Fernández², Amparo Martínez Monzonís³, Antonio Buño Soto⁴, Pilar Mazón Ramos³, Nadine Norton⁵, Alejandro Velasco⁶, Ángel Carracedo Álvarez⁷, Jose Ramón González-Juanatey⁸, José Luis López-Sendón Hentschel⁹ y María Brion¹⁰

¹Genética Cardiovascular. Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela IDIS, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ²Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España, ³Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela IDIS y CIBERCV, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ⁴Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España, ⁵Department of Cancer Biology. Mayo Clinic, Jacksonville Florida, Estados Unidos, ⁶Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas CNIO, Madrid, España, ⁷Medicina Xenómica, Universidade de Santiago de Compostela. CIBERER. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ⁸Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago IDIS, CIBER-CV, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ⁹Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz, Madrid, España y ¹⁰Hospital Clínico Universitario de Santiago, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago IDIS, CIBER-CV, Santiago de Compostela (A Coruña), España.

Resumen

Introducción y objetivos: La disfunción cardiaca relacionada con la terapia del cáncer, que comúnmente incluye diversos grados de disfunción ventricular asintomática y/o insuficiencia cardiaca, es el principal efecto adverso de la terapia contra el cáncer. El mecanismo por el cual se desarrolla es aún bastante incierto. En los últimos años, varios estudios de asociación genética han identificado variantes genéticas comunes asociadas con la cardiotoxicidad en genes relacionados con el daño del ADN, el transporte y el metabolismo de fármacos, el mecanismo antioxidante, la disfunción del sarcómero y el metabolismo alterado del hierro, pero la evidencia aún es limitada.

Métodos: Se realizó un metanálisis de todo el genoma con un total de 594 pacientes del registro CARDIOTOX y 3.545 individuos sanos del Banco Nacional de ADN, junto con 3 cohortes independientes publicadas previamente con 1.446, 227 y 52 individuos. Se clasificaron los pacientes con diferentes grados de cardiotoxicidad en base al registro CARDIOTOX. El estudio fue aprobado por los comités de ética locales y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito. Las muestras de ADN se genotiparon e imputaron para realizar un metanálisis caso-control ($n = 5.864$) y de fenotipos extremos ($n = 5.294$) en busca de variantes genéticas que predispongan a desarrollar disfunción cardiaca relacionada con la terapia contra el cáncer. El mapeo funcional y la anotación de los loci significativos se realizó con FUMA.

Resultados: El metanálisis caso-control mostró 14 loci que superaron la significación sugestiva ($p = 1 \times 10^{-5}$) (figura). El rs154990, una variante intergénica ubicada entre los genes TPRG1 y TP63, tuvo la relación más fuerte con el desarrollo de cardiotoxicidad ($p = 3,04 \times 10^{-7}$). El análisis de fenotipos extremos mostró señales menos robustas, con la variante rs145947033 alcanzando la mayor asociación ($p = 1,93 \times 10^{-7}$). El mapeo de genes de los loci sugestivos reveló una asociación con genes involucrados en las mitocondrias, la inflamación, y la fibrosis.



Miami plot.

Conclusiones: Nuestro metanálisis identificó nuevas variantes genéticas que pueden estar asociadas con la disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer. El genotipado de estos marcadores podría considerarse en una puntuación de riesgo genético que, junto con los factores de riesgo clínicos ya conocidos, mejoraría la predicción de cardiotoxicidad en las unidades de cardiooncología.