

## Uso de la genética en el diagnóstico de la miocardiopatía hipertrófica familiar

### Use of genetics in the diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy

Drs. Rosalva Rodríguez Petit<sup>1</sup>, Raul Padrón Crema<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Posdoctorante Jefe del Lab de Biología Molecular. Jefe (E) de Centro de Biología Estructural. IVIC, Caracas-RB de Venezuela. <sup>2</sup>International Research Scholar (HHMI) Investigador Emérito IVIC, Caracas-RB de Venezuela.

#### RESUMEN

*La miocardiopatía hipertrófica familiar es una enfermedad cardíaca primaria, autosómica dominante, caracterizada por la hipertrofia del ventrículo izquierdo en ausencia de cualquier otra enfermedad del corazón, como hipertensión o estímulo metabólico. La enfermedad afecta a personas de todas las edades, siendo la consecuencia más grave la muerte súbita. La miocardiopatía hipertrófica familiar es genéticamente heterogénea y se debe mayormente a mutaciones en las proteínas del sarcómero. En Estados Unidos, afecta a uno de cada 500 individuos y es probablemente la enfermedad cardiovascular hereditaria más común. El cuadro clínico asociado puede ser muy variable, ya que abarca desde personas que manifiestan una variedad de síntomas como síncope, disnea, angina y palpitaciones, hasta la ausencia de ellos. Hasta el presente, se han identificado más de 450 mutaciones en 20 genes que codifican distintas isoformas de las proteínas del sarcómero, donde los genes myhpc-3 y myh7 son los que mayormente exhiben mutaciones. Desde hace mucho tiempo, existen diversos laboratorios en el mundo que desean establecer un test genético como rutina, sin embargo, ha resultado ser una labor difícil por la complejidad de la enfermedad, y la heterogeneidad genética asociada.*

**Palabras clave:** Herencia, mutación génica, muerte súbita.

#### CORRESPONDENCIA

Dra Rosalva Rodríguez Petit  
Dirección: Laboratorio de Biología Molecular. Centro de Biología Estructural. IVIC.  
Teléfono: 0212-5041715/5041717  
email: rrodrigu@ivic.gob.ve.

Recibido en: julio 07, 2010  
Aceptado en: febrero 18, 2011

#### SUMMARY

*Familial hypertrophic cardiomyopathy is a primary myocardial autosomal dominant disease, characterized by increased left ventricular mass and wall thickness in the absence of a pressure overload or metabolic stimulus. This disease affect to people of all ages, being the sudden death its principal consequence. FHC is genetically heterogeneous and can be caused by mutations in one of several sarcomeric genes. In the United States, affect nearly 1 in 500 people, being the most common genetic heart disease. Clinical expression of the disease vary markedly, and may include syncope, dyspnea, angina, and palpitation, but symptoms may also be absent, or be nonspecific. Until now it have identified more of 450 mutations in 20 genes of sarcomeric protein, being myhpc3 and myh7 genes are exhibited mainly mutations. The wish of the different lab at the world is establish one genetic test for the diagnostic of the disease but is very difficult due to complexity of the disease and the genetic heterogeneity associated.*

**Key words:** Inherence, gene mutation, sudden death.

La miocardiopatía hipertrófica familiar (MHF), es una enfermedad autosómica dominante, caracterizada por una marcada hipertrofia de la pared del ventrículo izquierdo sin la participación o incidencia de otros factores como estenosis aórtica o hipertensión, y microscópicamente se caracteriza por la hipertrofia de los miocardiocitos, desarreglo miofibrilar, y fibrosis. Aunque la mayoría de los pacientes con MHF tienen una esperanza de vida normal o casi normal, es la causa más común de

muerte súbita en jóvenes menores de 35 años, especialmente en atletas jóvenes<sup>(1,2)</sup>.

En pacientes clínicamente diagnosticados el incremento en la pared del ventrículo izquierdo va desde el rango de 13-15 mm, cuando la hipertrofia no es severa, hasta un valor mayor o igual a 30 mm, siendo el valor normal, menor o igual a 12 mm<sup>(3,4)</sup>.

### **Principal causa de la miocardiopatía hipertrófica familiar desde el punto de vista genético**

La principal causa de la enfermedad son mutaciones en al menos 7 genes que codifican para proteínas del sarcómero, como son: La miosina, (gen myh7), la cadena ligera esencial, (gen myl3), y la cadena ligera regulatoria (gen myl2), que se encuentran en el filamento grueso. Troponina cardíaca T, (gen tnnT2), la troponina I (gen tnnI3), y la alfa tropomiosina (gen tpM1), que se encuentran en el filamento delgado, además de la proteína regulatoria de unión a la miosina cardíaca C (gen mybpc-3)<sup>(4-6)</sup>.

### **¿Por qué ha sido difícil estudiar la miocardiopatía hipertrófica?**

La MHF es una enfermedad compleja a nivel clínico, estructural, funcional y molecular. Aún con el extenso conocimiento que existe de las mutaciones genéticas asociadas a la patología, estamos lejos de implementar una herramienta de diagnóstico que pueda ser utilizada como rutina en los hospitales y clínicas.

Esto se debe principalmente a que existe un alto grado de heterogeneidad entre las mutaciones con una predominancia de mutaciones privadas que incluyen familias completas, hasta individuos dentro de una misma familia, contrario a lo observado para otras enfermedades de origen genético donde se encuentran sitios específicos dentro de un gen, donde se apoya el diagnóstico. Las mutaciones en la MHF se pueden encontrar a lo largo de todo el gen incluyendo los intrones<sup>(7,8)</sup>.

Adicionalmente, un individuo portador de las mutaciones no necesariamente manifestará un

cuadro clínico, permaneciendo asintomático durante un largo período de su vida, por lo cual un diagnóstico en este tipo de paciente se producirá por un trastorno severo en la fisiología de su corazón, dependiendo del nivel de penetrancia de la mutación. Aunque no se ha encontrado relación entre las mutaciones y el nivel de hipertrofia, porque no hay una correlación entre el genotipo y el fenotipo, pero si existe correlación entre algunas mutaciones específicas, definidas como letales, asociadas a muerte súbita como por ejemplo las sustituciones: Arg 403 Gln, y Arg 719 Trp en el gen myH7<sup>(9-12)</sup>.

Un test genético para MHF es complicado por la marcada heterogeneidad genética. Hoy en día existen al menos 35 genes diferentes donde se han reportado mutaciones asociadas a la enfermedad, sin que exista garantía que se está buscando en todo el espectro de genes involucrados en la MHF<sup>(1)</sup>.

Otro factor que dificulta la realización de un diagnóstico genético de rutina, es la complejidad clínica que se genera por una diversidad de mutaciones. Por ejemplo, se han identificado pacientes con dos mutaciones diferentes en el mismo gen para la MHF, pacientes con dos mutaciones en dos genes diferentes, pacientes que llevan dos copias de una misma mutación asociada a MHF. Estas múltiples mutaciones conllevan a un desafío en el diagnóstico, que implica que el paciente tenga todos los genes afectados secuenciados para identificar así todas las mutaciones presentes.

PCR-SSCP (reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismo de conformación de cadena individual de ADN), como método de diagnóstico de la miocardiopatía hipertrófica familiar:

Existen muchos métodos de diagnóstico molecular que se han implementado, tratando de realizar un análisis completo de la MHF, desde que se asoció por primera vez una mutación con la enfermedad. La mayoría de ellos se fundamenta en la secuenciación de los exones correspondientes a los genes mayormente involucrados en la patología.

Uno de los métodos más utilizado desde hace algunos años es el de SSCP, para detectar las mutaciones en la cadena de ADN del individuo.

El método SSCP, tiene su base en la conformación espacial que puede llegar a tomar una hebra individual de ADN, la cual viene dada por su secuencia de nucleótidos. La conformación va a depender de la hibridación entre las distintas regiones de un segmento de ADN replegado sobre sí mismo. Por ende, una hebra con un cambio de al menos una base tendrá una conformación espacial diferente a la hebra normal, y por tanto un patrón de migración diferente en geles de poliacrilamida, bajo condiciones de corrida específicas<sup>(13-15)</sup>. La técnica es simple, versátil y económica, pero exige la optimización de parámetros en la composición del gel y condiciones de corrida, para cada exón a evaluar.

## CONCLUSIONES

A pesar que no existe una cura para la MHF, con la aplicación de un test genético se pueden vigilar más de cerca los problemas que surgen en una familia con esta patología procurando la mejoría de su salud. El reconocimiento de una forma de miocardiopatía familiar contribuye a la identificación del tipo de miocardiopatía así como también contribuye a definir el riesgo dentro de la familia de desarrollar en una complicación mayor que involucre la función cardíaca. Además, los desórdenes sindrómicos que pueden cursar con miocardiopatías familiares y manifestaciones asociadas se pueden anticipar por una adecuada, apropiada y temprana evaluación genética. Con la información aportada por un test genético se puede llegar a comprender en una gran parte de la patogénesis de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. McLeod CJ, Bos JM, Theis JL, Edwards WD, Gersh BJ, Ommen SR, et al. Histologic characterization of hypertrophic cardiomyopathy with and without myofibrillar mutations. *Am Heart J.* 2009;158:799-805.
2. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J.* 1958;20:1-8.
3. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. *JAMA.* 2002;287:1308-1320.
4. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54: 201-211.
5. Gomes AV, Liang J, Potter JD. Mutations in human cardiac troponin I that are associated with restrictive cardiomyopathy affect basal ATPase activity and the calcium sensitivity of force development. *J Biol Chem.* 2005;280: 30909-30915.
6. Morita H, Seidman J, Seidman CE. Genetic causes of human heart failure. *J Clin Invest.* 2005;115: 518-526.
7. Ramírez CD, Padrón R. Cardiomiopatía hipertrófica familiar: genes, mutaciones y modelos animales. *Invest Clín.* 2004;45:69-100.
8. Rodríguez JE, McCudden CR, Willis MS. Familial hypertrophic cardiomyopathy: Basic concepts and future molecular diagnostics. *Clin Biochem.* 2009;42:755-765.
9. Fatkin D, Christe ME, Aristizabal O, McConnell BK, Srinivasan S, Schoen FJ, et al. Neonatal cardiomyopathy in mice homozygous for the Arg403Gln mutation in the alpha cardiac myosin heavy chain gene. *J Clin Invest.* 1999;103:147-153.
10. Lowey S, Lesko LM, Rovner AS, Hodges AR, White SL, Low RB, et al. Functional effects of the hypertrophic cardiomyopathy R403Q mutation are different in an alpha- or beta-myosin heavy chain backbone. *J Biol Chem.* 2008;283:20579-2089.
11. Tsoutsman T, Bagnall RD, Semsarian C. Impact of multiple gene mutations in determining the severity of cardiomyopathy and heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35:1349-1357.
12. Yacoub MH, Olivotto I, Cecchi F. End-Stage Hypertrophic Cardiomyopathy: From mystery to model. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4:232-233.
13. Ainsworth PJ, Surh LC, Coulter-Mackie MB. Diagnostic single strand conformational polymorphism, (SSCP): A simplified non-radioisotopic method as applied to a Tay-Sachs B1 variant. *Nucleic Acids Res.* 1991;19:405-406.
14. Orita M, Suzuki Y, Sekiya T, Hayashi K. Rapid and sensitive detection of point mutations and DNA polymorphisms using the polymerase chain reaction. *Genomics.* 1989;5: 874-879.
15. Orita M, Iwahana H, Kanazawa H, Hayashi K, Sekiya T. Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86:2766-2770.