La Hipercolesterolemia Familiar desde una perspectiva genética

Dra. Virginia Bañares

- 2017 -

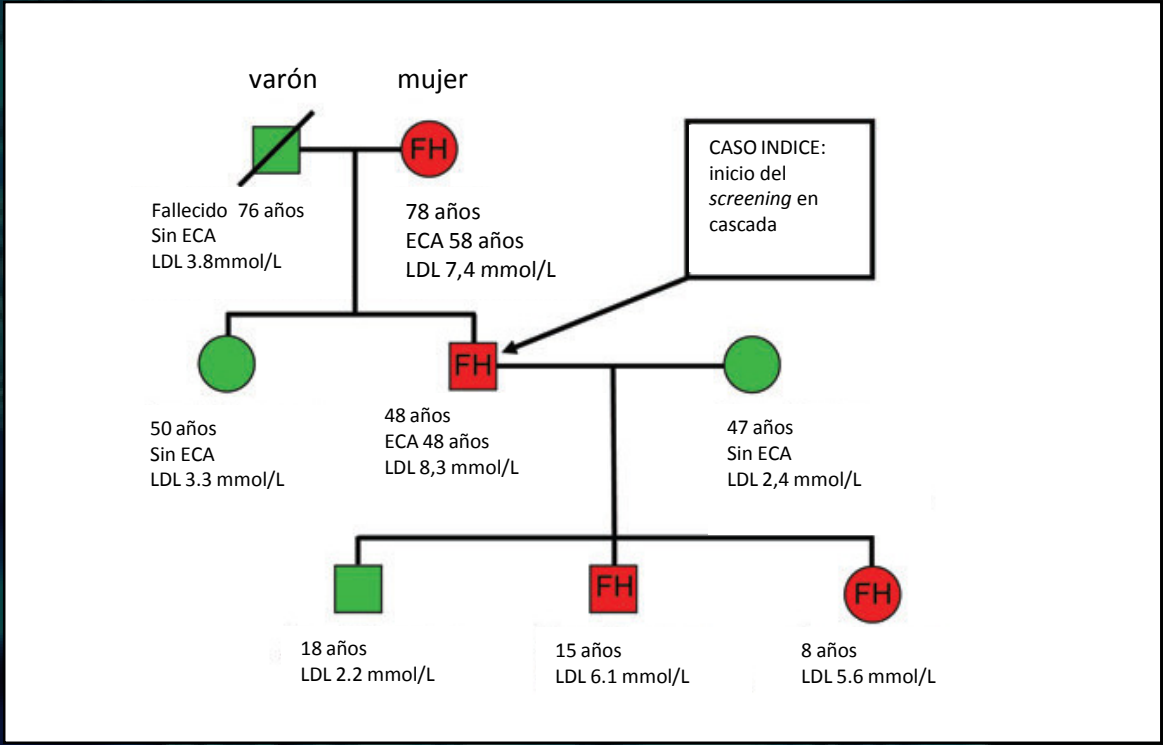
Centro Nacional de Genética Médica

Red Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar

ANLIS Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud

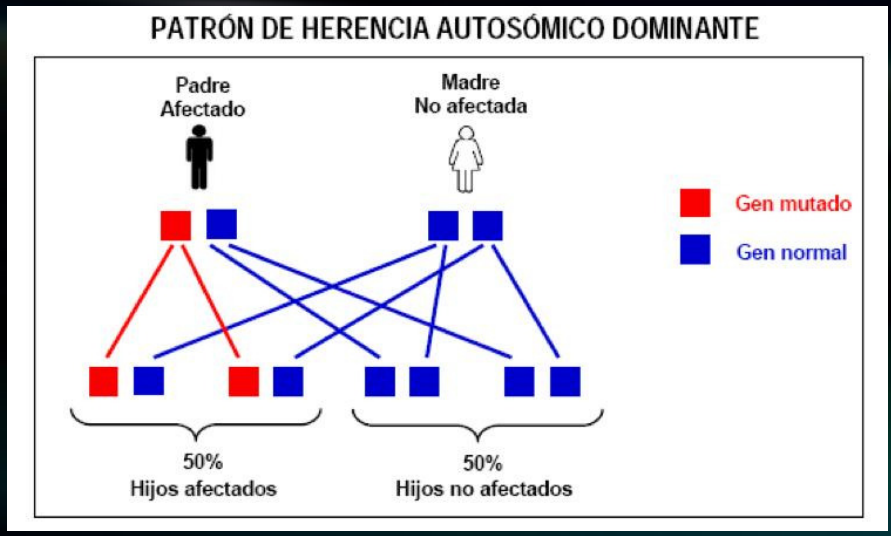

FENOTIPO = GENOTIPO + AMBIENTE
1er. principio de la genética

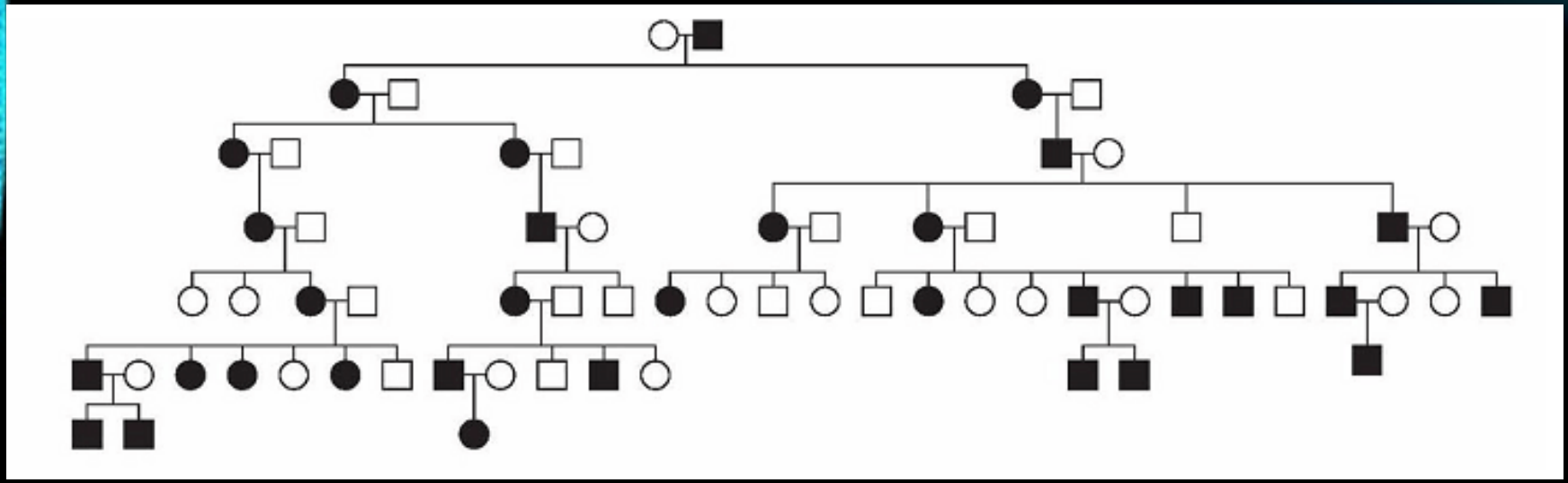
Hipercolesterolemia familiar



- niveles elevados de colesterol plasmático.
- antecedentes familiares.

- ✓ Antecedentes familiares





Patrón de herencia

Dominante con un pronunciado efecto de dosis y con una penetrancia de casi el 100%.

Premio Nobel en 1984, Goldstein y Brown
Defecto molecular de la hipercolesterolemia familiar
Describieron las primeras mutaciones causales de la enfermedad

- fines años 30, Müller caracteriza una familia con alto colesterol, infartos y xantomas . Propone una enfermedad **monogénica.**
- en los 60, Kachadurian, diferencia **heterocigotas** de **homocigotas** y propone una herencia dominante confirmando un origen **monogénico**.
- al mismo tiempo Fredrickson relaciona el **fenotipo** con **alteraciones en el metabolismo de las LDL** .
- 1984 se asocia el **fenotipo** con **mutaciones en el LDLR**, **genotipo**.

Patrón de herencia

También se propone una herencia del tipo codominante.

Am J Cardiol. 1984 Jul 1;54(1):20-30.

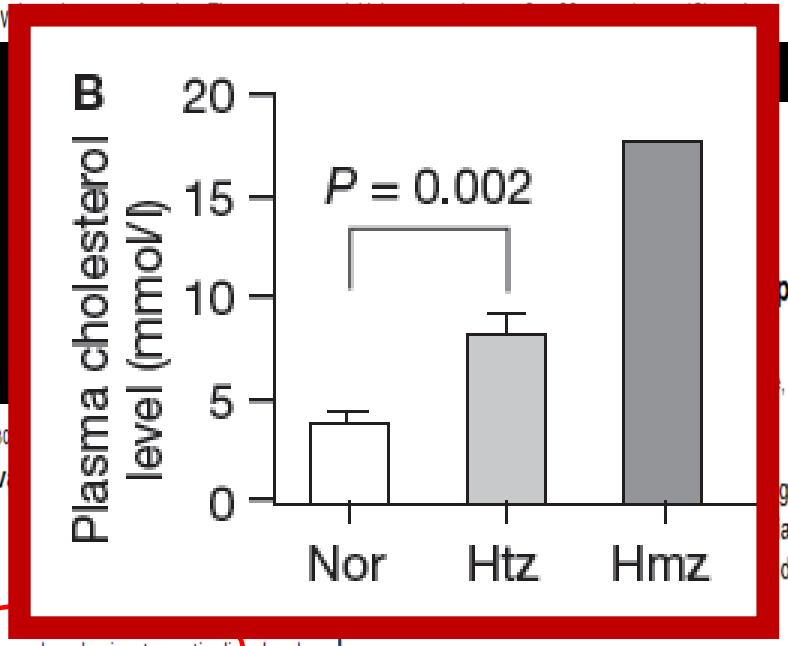
Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: analysis of 16 patients.

1984

Sprecher DL, Schaefer EJ, Kent KM, Gregg RE, Zech LA, Hoeg JM, McManus B, Roberts WC, Brewer HB Jr.

Abstract

Familial hypercholesterolemia (FH) is characterized by an autosomal codominant inheritance, an abnormality in low-density lipoprotein (LDL) receptor function, elevated plasma cholesterol levels and premature atherosclerosis. Sixteen patients with homozygous FH were studied to correlate the extent of their atherosclerotic disease with their lipid lev



Send to:

2012

...percholesterolemia.

..., Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri 63110, USA.

...gnosed autosomal codominant genetic condition associated with significantly ...agnosis and treatment decrease the excess risk, and strategies for identification ...discuss, from a clinician's perspective, some of the issues involved in identifying

Prog Cardiovasc Dis. 2016 Jul 29. pii: S0033-0620(16)30...

Familial Hypercholesterolemia: Adv...

Cartier JL[1], Goldberg AC[2].

Author information

Abstract

Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal co-dominant genetic disorder charac... levels and increased risk for premature cardiovascular disease. It is under diagnosed, yet... premature atherosclerotic disease. High-intensity statins are the mainstay of treatment, ... homozygous FH and as soon as the diagnosis of heterozygous FH is made in adults. C... can include the addition of ezetimibe and bile acid sequestrants. Lipoprotein apheresis is ... for those with homozygous FH and some patients with severe heterozygous FH. Mipome... homozygous FH. The recently approved PCSK9 inhibitors, alirocumab and evolocumab, ... ongoing. This article reviews the pathophysiology, diagnosis, and management of FH.

2016

KEYWORDS: Alirocumab; cascade screening; ezetimibe; familial hypercholesterolemia; gene... subtilisin/kexin type 9 (PCSK9); statin; universal screening

Atherosclerosis. 2002 Nov;165(1):127-35.

The apolipoprotein B R3500Q gene mutation in Spanish subjects with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia.

2002

Castillo S, Tejedor D, Mozas P, Reyes G, Civeira F, Alonso R, Ros E, Pocoví M, Mata P.

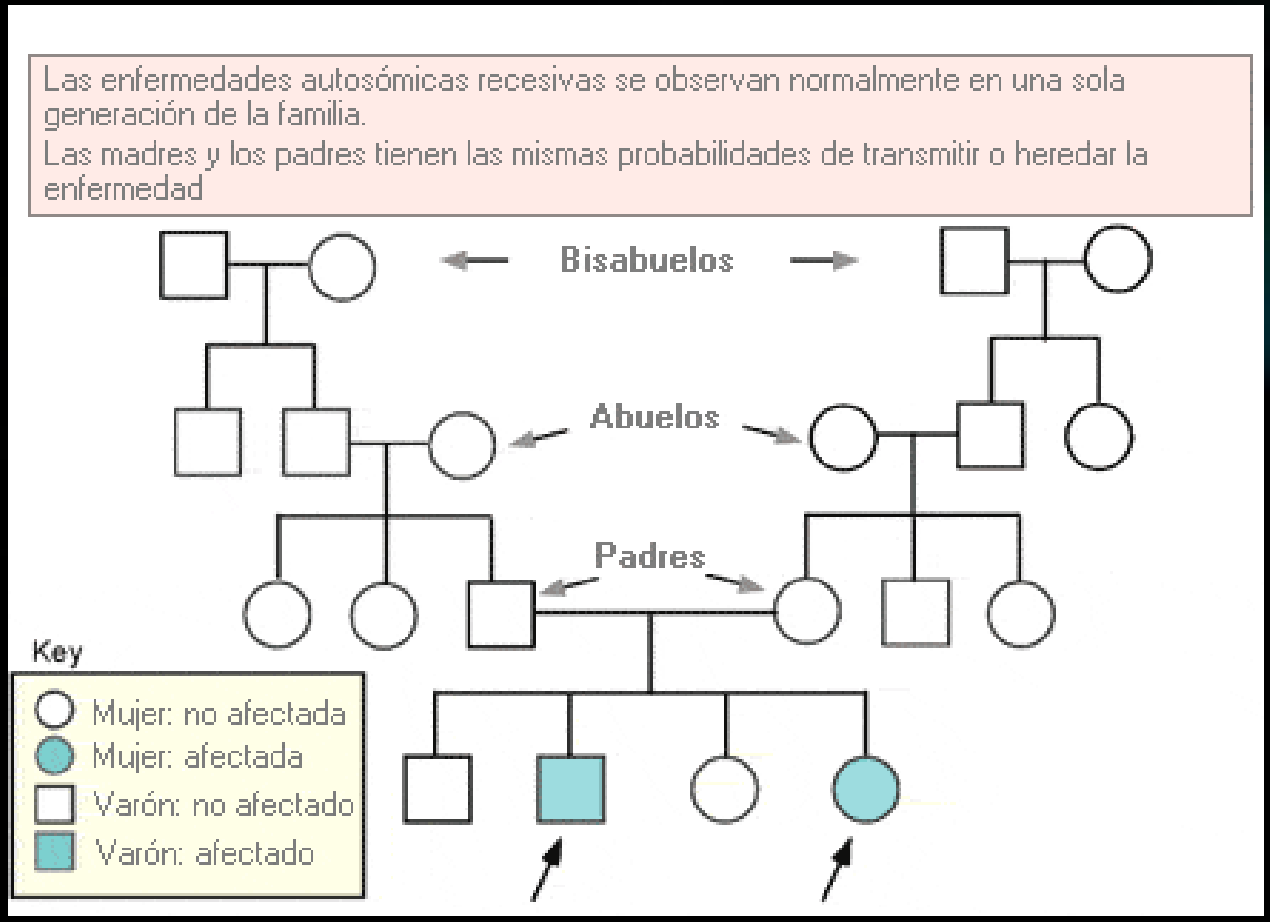
Departamento de Bioqui;mica y Biologi;a Molecular y Celular, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, Plaza San Francisco s/n, 51008, Zaragoza, Spain

Abstract

Familial hypercholesterolemia (FH) and familial defective apolipoprotein B-100 (FDB) are autosomal codominant diseases characterized by elevated LDL cholesterol levels and premature coronary artery disease. Mutations of the LDL-receptor and apolipoprotein B genes, which affect the binding domains of their protein products, are the causal defects. Securing the diagnosis of these conditions by molecular assays is important because it mandates early intervention for coronary risk reduction. DNA screening for apolipoprotein B R3500Q gene mutation was performed in 913 unrelated

Patrón de herencia autosómico recesivo

Las enfermedades autosómicas recesivas se observan normalmente en una sola generación de la familia.
Las madres y los padres tienen las mismas probabilidades de transmitir o heredar la enfermedad



Frecuencias poblacionales

European Heart Journal (2016) **37**, 1384–1394
doi:10.1093/eurheartj/ehw028

CLINICAL RESEARCH
Prevention and epidemiology

Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217

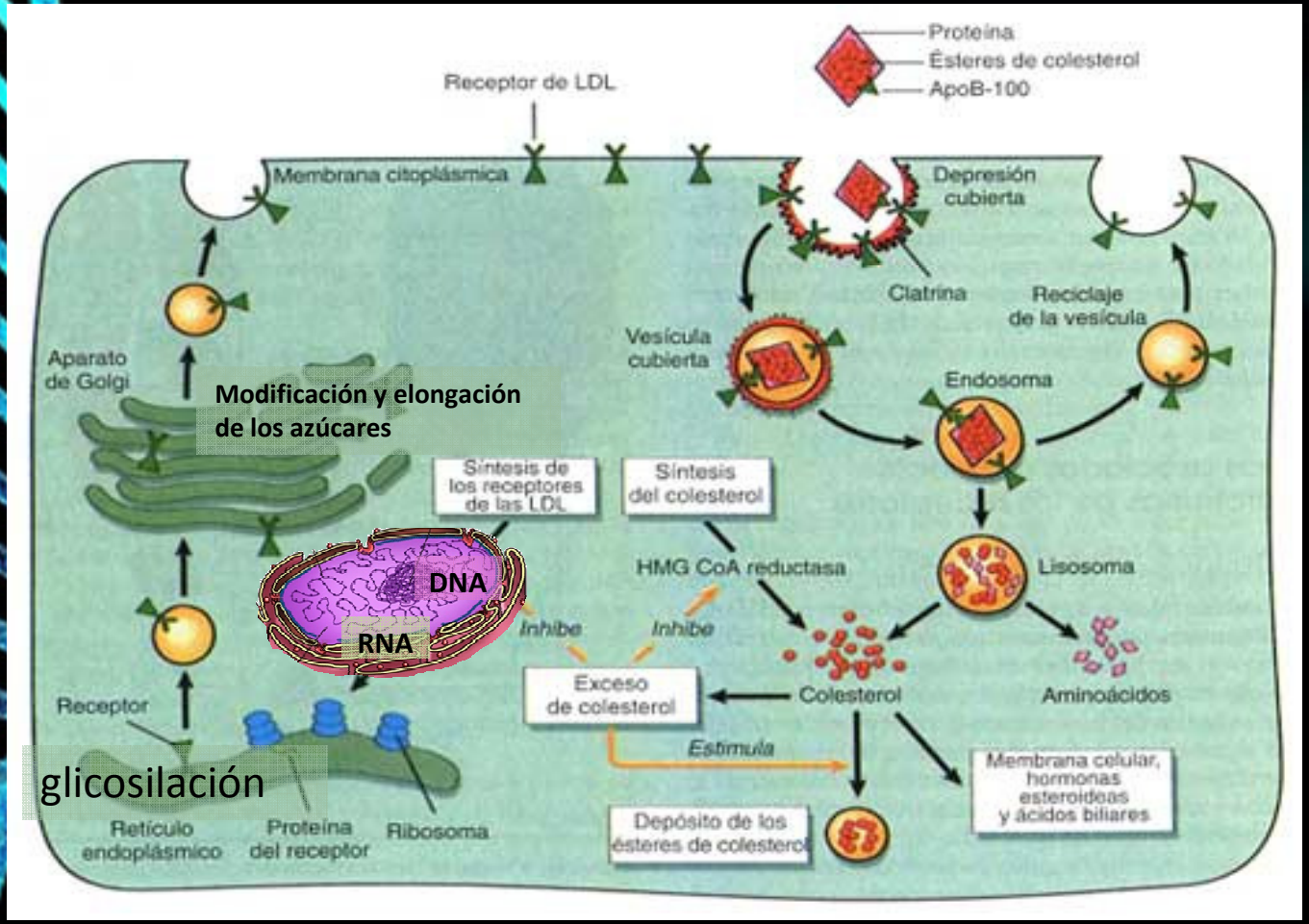
Marianne Benn[1,2,3]*, Gerald F. Watts[4], Anne Tybjærg-Hansen[2,3,5], and Børge G. Nordestgaard[2,3,6]

[1]Department of Clinical Biochemistry, Gentofte Hospital, Copenhagen University Hospital, Kildegårdsvej 28, DK-2900 Gentofte, Denmark; [2]The Copenhagen General Population Study, Herlev Hospital, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; [3]Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; [4]School of Medicine and Pharmacology, Lipid Disorders Clinic, Cardiovascular Medicine, Royal Perth Hospital, University of Western Australia, Crawley, Australia; [5]Department of Clinical Biochemistry, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; and [6]Department of Clinical Biochemistry, Herlev Hospital, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

Received 18 June 2015; revised 6 January 2016; accepted 20 January 2016; online publish-ahead-of-print 22 February 2016

See page 1395 for the editorial comment on this article (doi:10.1093/eurheartj/ehw130)

Endocitosis de partículas LDL mediada por el rLDL.



El receptor de las LDL se expresa a nivel de la superficie celular .

Se une de manera específica a las partículas LDL.

Se produce la internalización del complejo LDL-receptor.

Las enzimas lisosomales provocan la separación del complejo y la liberación del colesterol en el interior celular.

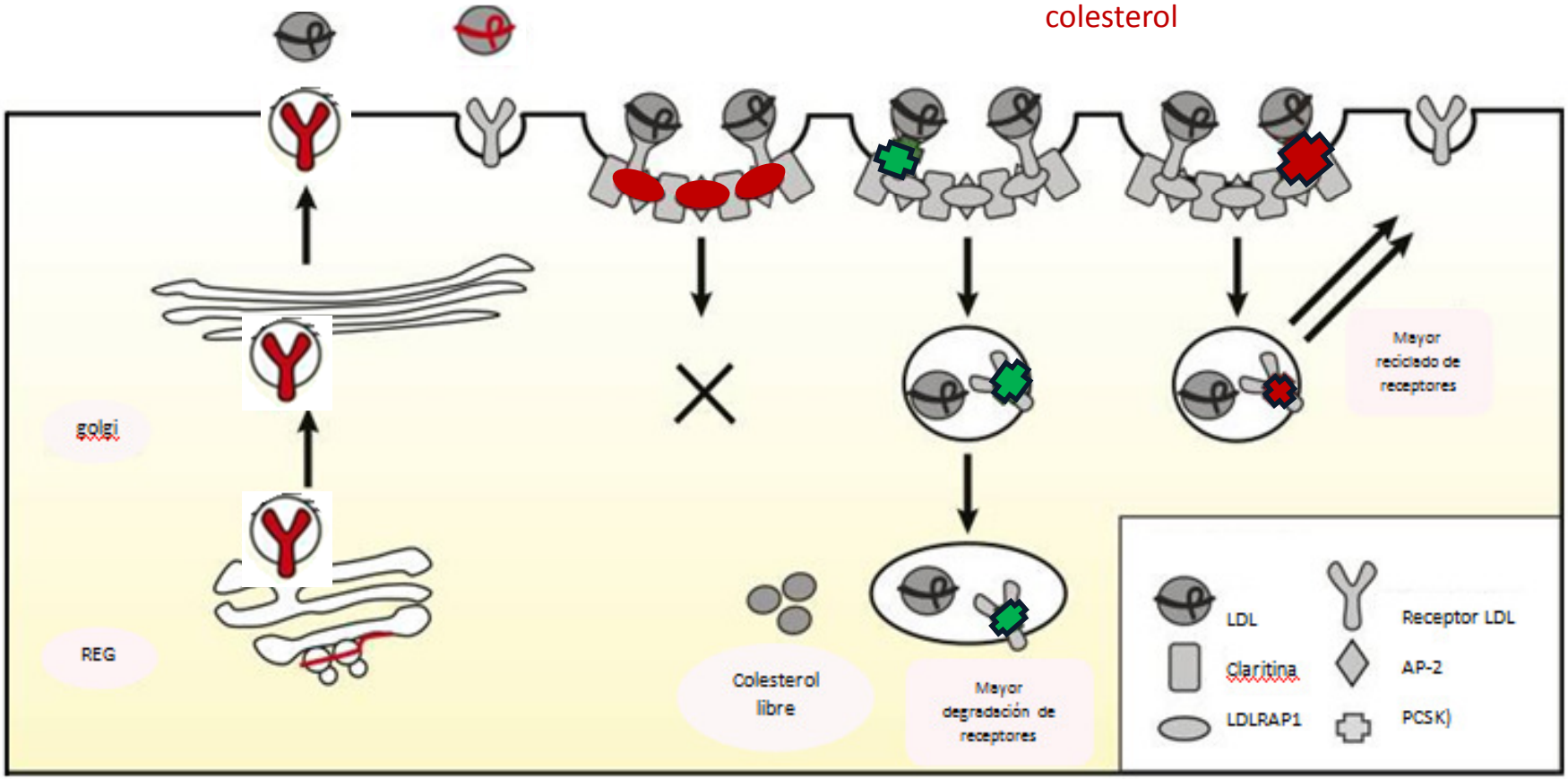
Este proceso está regulado por los niveles intracelulares de colesterol.

Origen genético de la Hipercolesterolemia Familiar

Estas prevalencias varían geográficamente

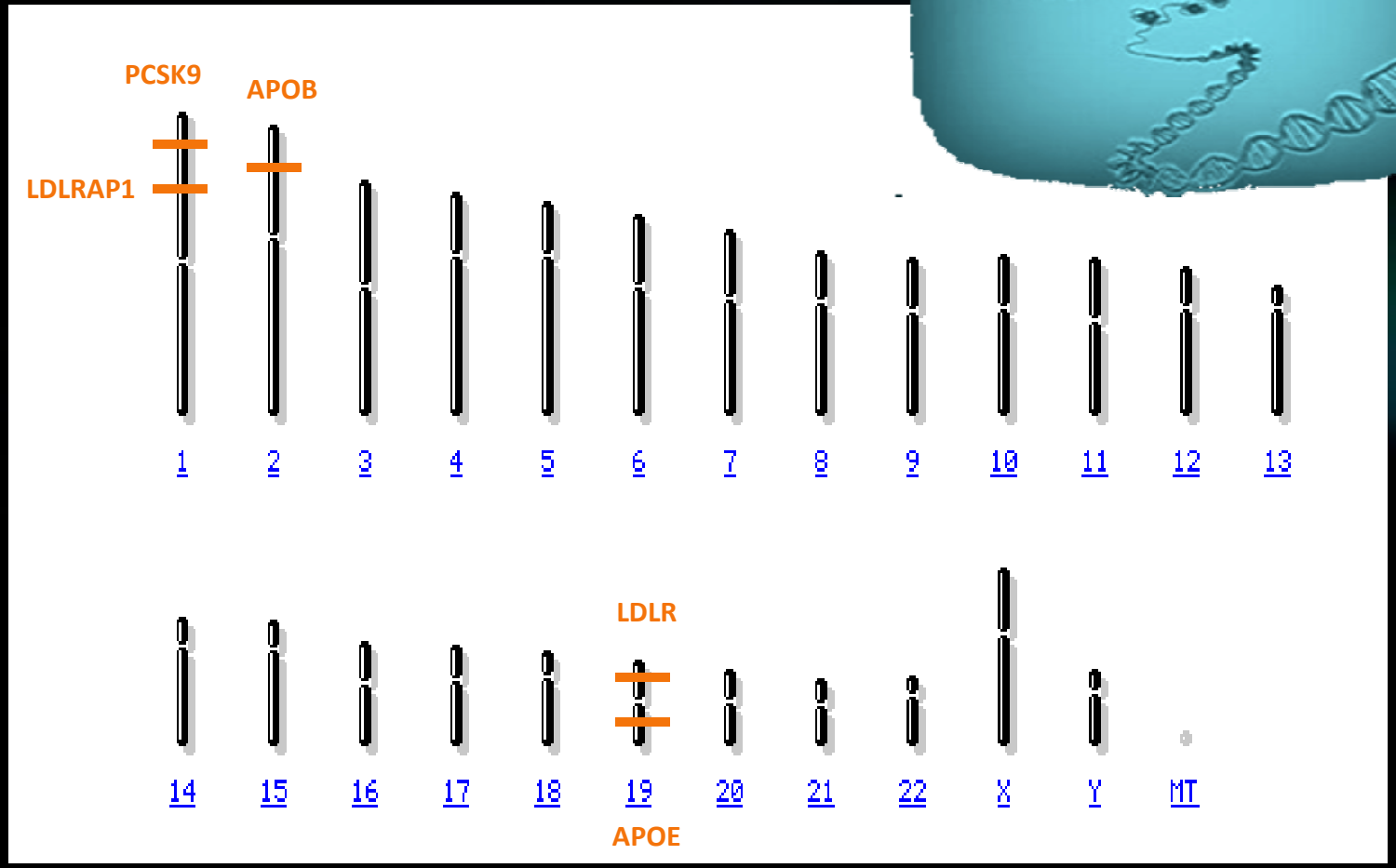
~ 90%	~ 5%	~ 1.3%	~ 1.7%
LDLR	APOB	APOE	LDLRAP1 *

PCSK9 ↑ colesterol ↓ PCSK9



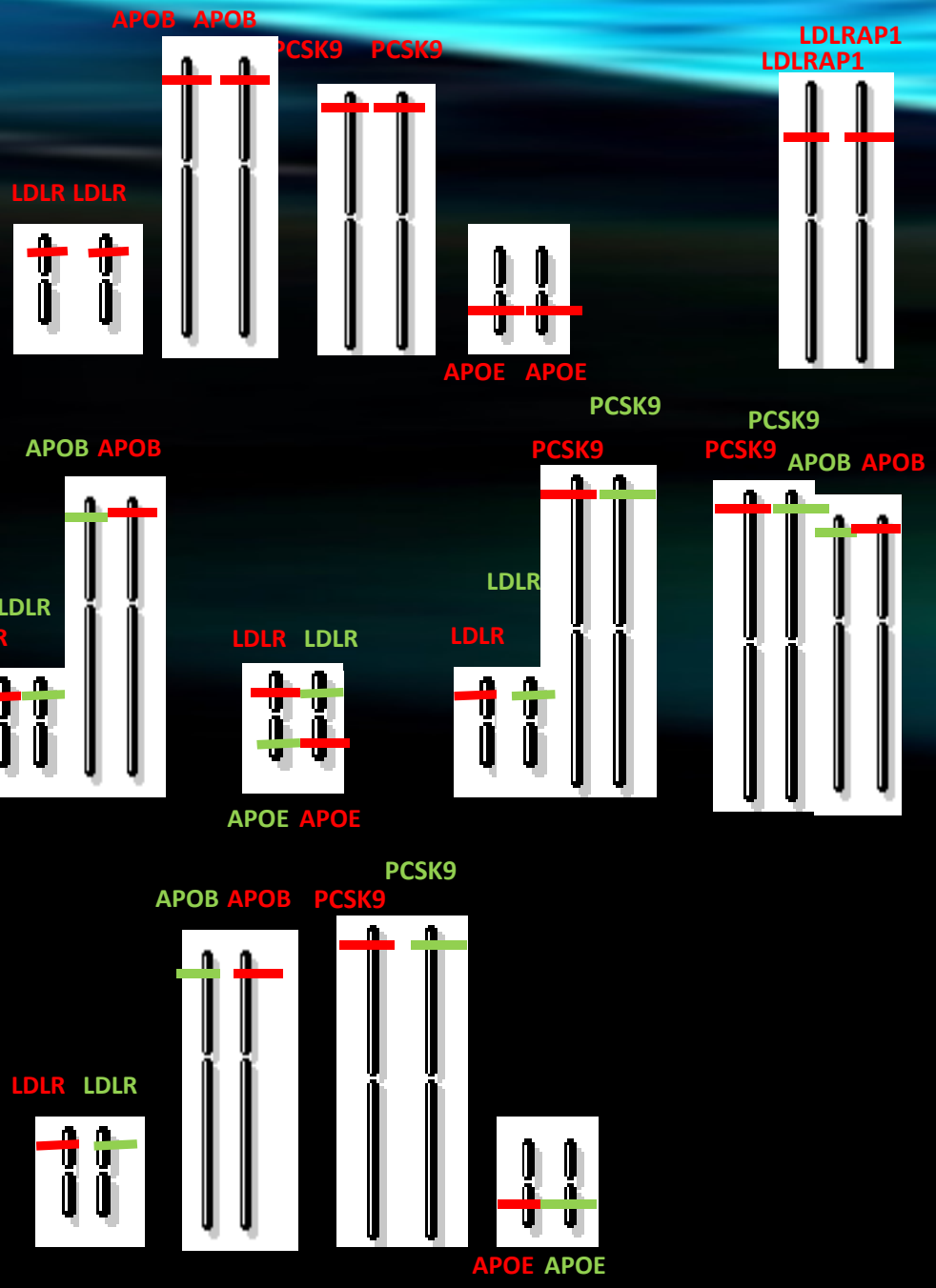
* Hipercolesterolemia autosómica recesiva

Posición de los genes en el genoma humano



SEVERIDAD

- ✓ **HOMOCIGOTAS VERDADEROS.** Y la forma recesiva, ARH.
- ✓ **COMPUESTOS HETEROCIGOTAS,** LDLR , PCSK9 o ARH.
- ✓ **DOBLES HETEROCIGOTAS,** raros, portan mutaciones en dos de los cuatro genes y el fenotipo suele ser intermedio entre los de los homocigotas y los heterocigotas.
- ✓ **HETEROCIGOTAS,** LDLR, APOB, PSCK9 o APOE.



Familial Hypercholesterolaemia in Primary Care: Knowledge and Practices among General Practitioners in Western Australia.

Bell DA, Garton-Smith J, Vickery A, ...

...atment for **homozygous familial hypercholesterolaemia**.

...(13)60797-7. No abstract available.

Identification of people with **heterozygous familial hypercholesterolemia**.

Haase A, Goldberg AC.

Curr Opin Lipidol. 2012 Aug;23(4):282-9. doi: ...

PMID: ...

Decreased Bone Mineral Density in Subjects Carrying **Familial Defective Apolipoprotein B-**

Y... Chen H, Ryan KA, Streeten EA, Shuldiner AR, Mitchell BD.

J...

F...

Global molecular analysis and APOE mutations in a cohort of autosomal dominant **hypercholesterolemia** patients in France.

Wintjens R, Bozon D, Belabbas K, MD

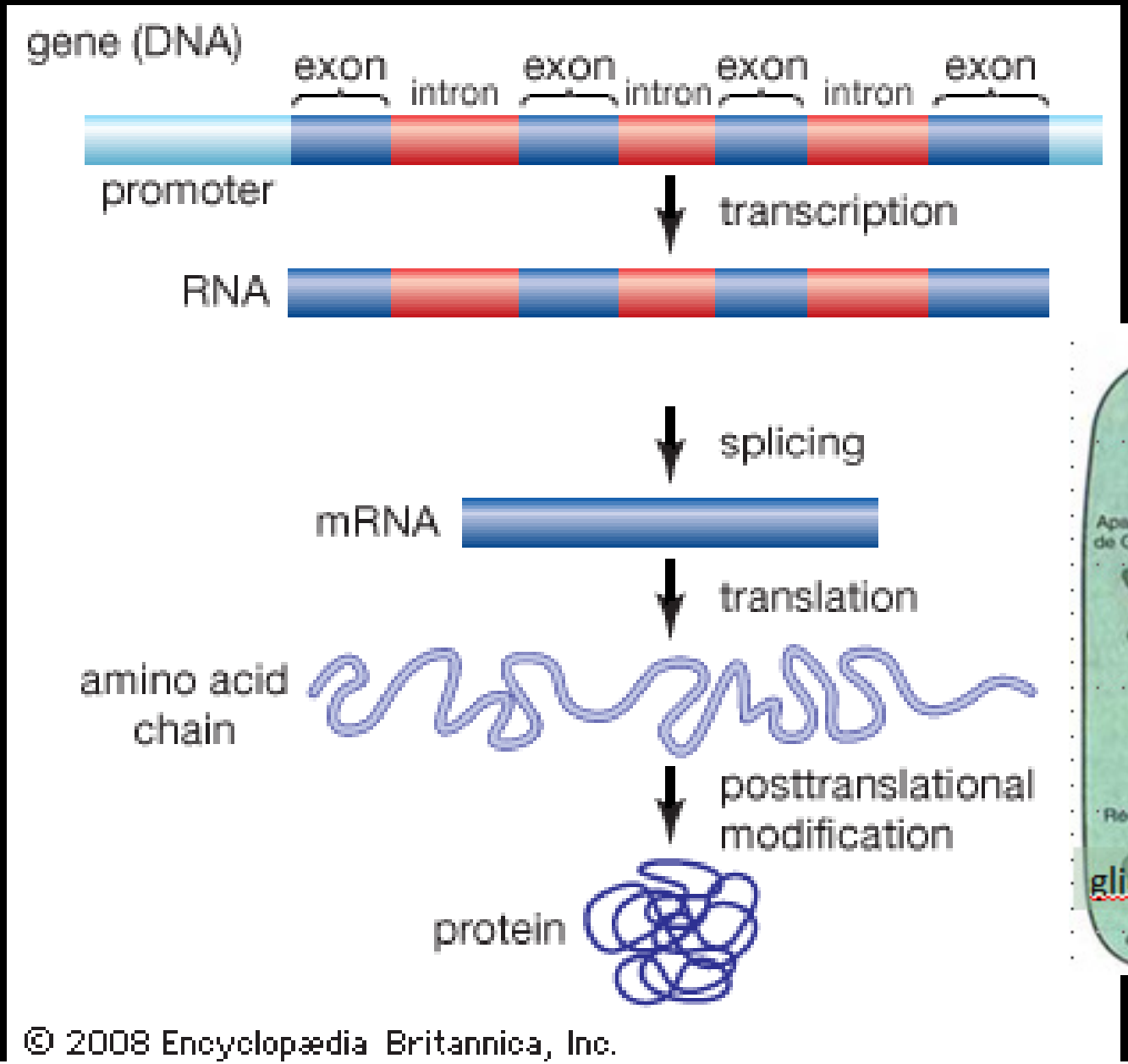
Clinical and biochemical characterisation of patients with **autosomal recessive hypercholesterolemia** (ARH).

Fellin R, Zuliani G, Arca M, Pintus P, Pacifico A, Montali A, Corsini A, Maioli M.

Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2003 Oct;13(5):278-86.

PMID: 14717060 [PubMed - indexed for MEDLINE]

BASES MOLECULARES DE LA VIDA



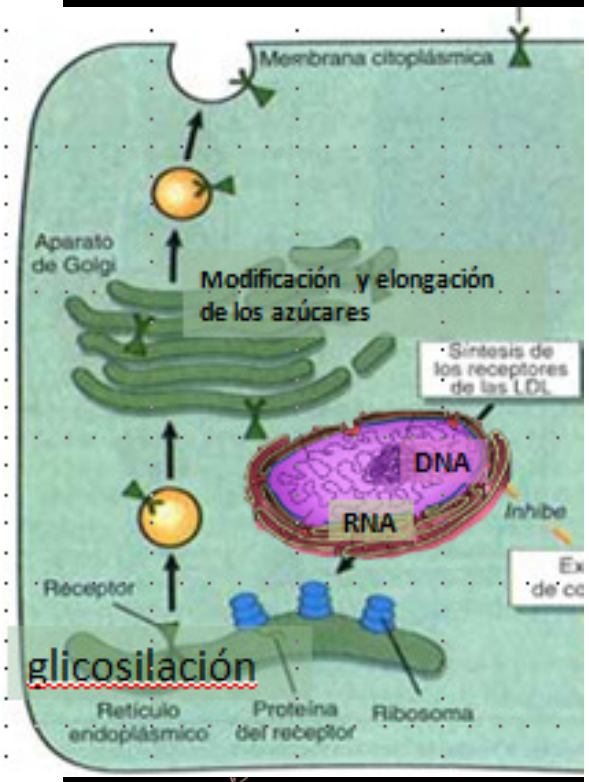
ADN → **ADN**

↓

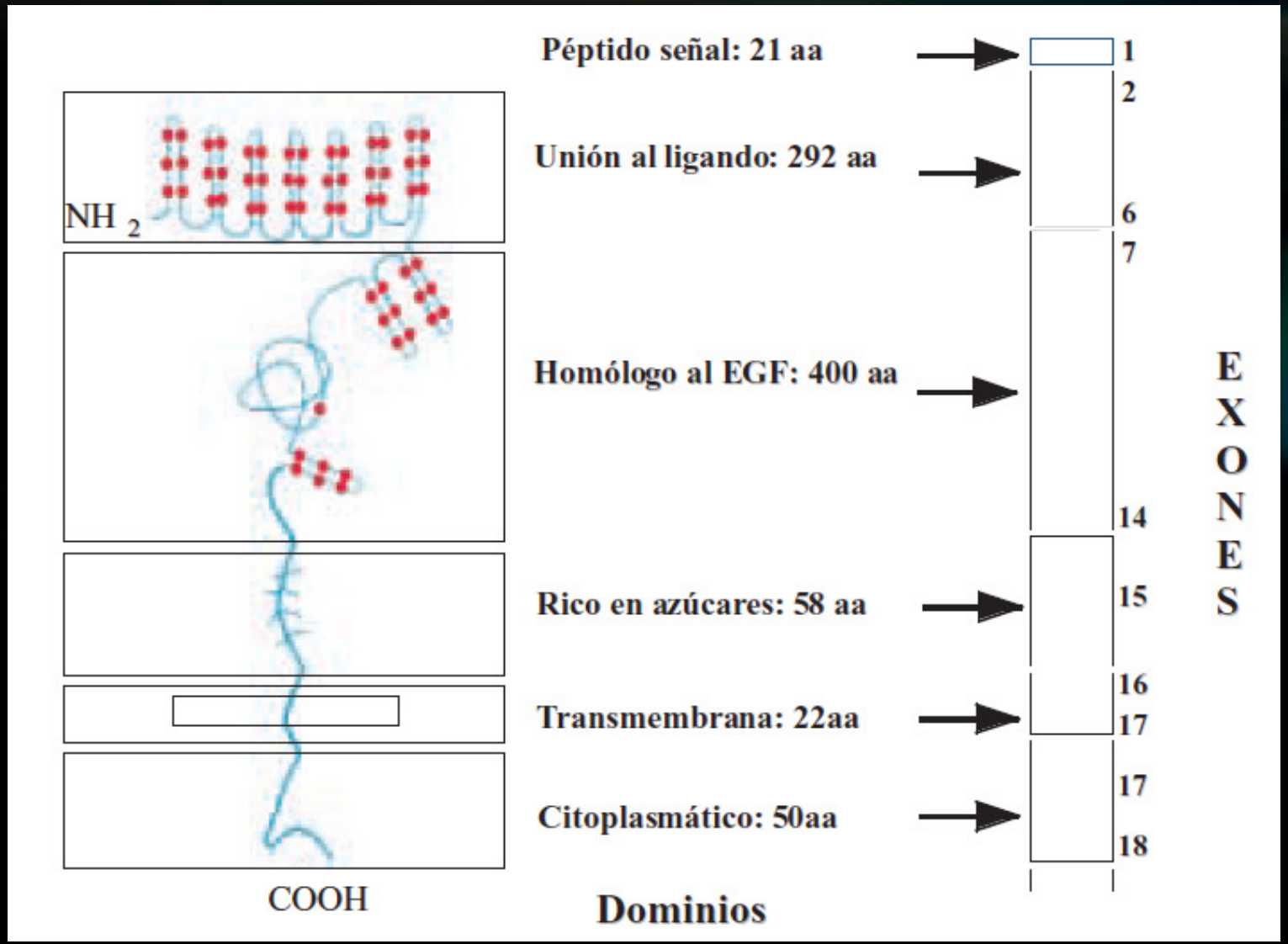
ARN

↓

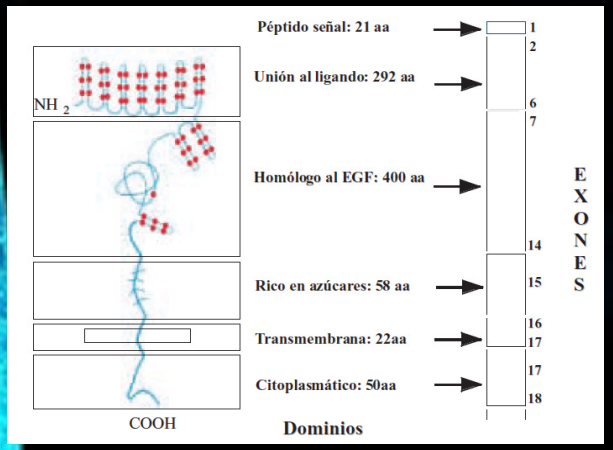
PROTEÍNAS

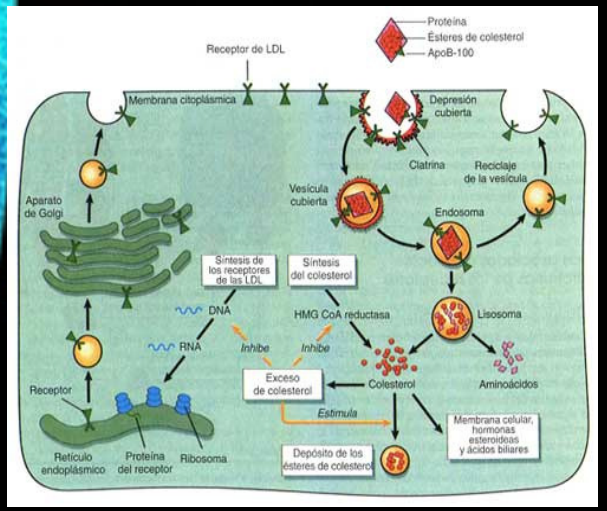


Ldlr: dominios y exones



Clasificación de las mutaciones de HF según su acción





Clase I, alelo nulo, no se detecta proteina funcional. Mutaciones sin sentido, corrimiento del marco de lectura, grandes deleciones , variantes en la zona del promotor que afectan la transcripción.

Clase II, alelo de transporte defectuoso, bloqueo total o parcial del receptor desde el REG hasta Golgi.

Clase III, alelos con defecto de unión con las LDL.

Clase IV, alelos con defectos en la internalización

Clase V, alelos con defectos en el reciclaje.

Definiciones

Mut
er

Pol
cc
1%

Variantes

- *Patogénicas*
- *Neutras*
- *Benignas*

- *Patogénicos*
- *Neutros*
- *Benignos*

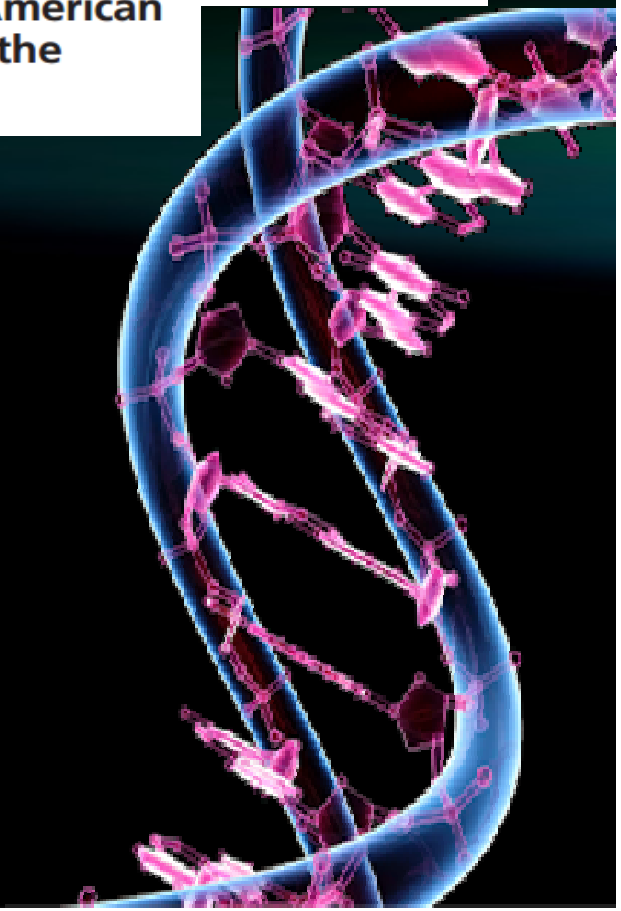
Clasificación de las Variantes

ACMG STANDARDS AND GUIDELINES | Genetics inMedicine

Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology

2015

- Benigna
- Probablemente benigna
- Significado incierto, VUS
- Probablemente patogénica
- Patogénica



Clasificación, criterios

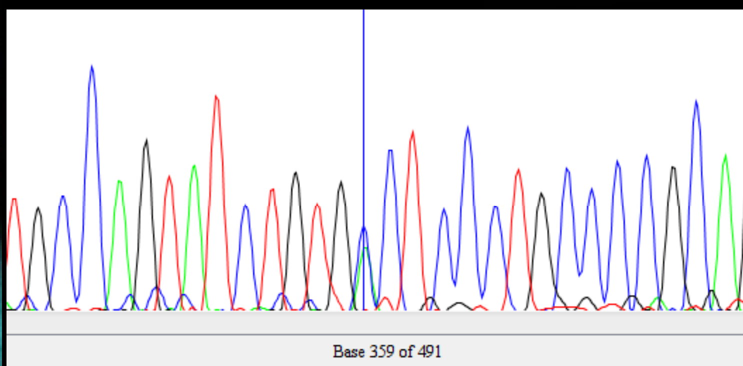
Aplicable a desórdenes con herencia del tipo Mendeliana

- Bioinformática *(in silico),* programas predictivos del efecto que produce la variante.
- Datos poblacionales, se observó la variante en la población general o en controles sanos?
- Datos funcionales, estudios funcionales, hot spot.
- Alelo nulo en enfermedades con origen genético conocido.
- Datos segregación, correlación fenotipo/genotipo, en varias generaciones de la genealogía, de varias familias.
- Otras bases datos, figurar en otras bases asociado ala enfermedad.

variante genética, ejemplo

c.2043C>A

p.(Cys681*)



low density lipoprotein receptor (LDLR) - coding DNA reference sequence

Please note that introns are available by clicking on the exon numbers above the sequence.

(upstream sequence)

```
                                                         ccagggtttc     -61

 cagctaggacacagcaggtcgtgatccgggtcgggacactgcctggcagaggctgcgagc     -1

 ATGGGGCCCTGGGGCTGGAAATTGCGCTGGACCGTCGCCTTGCTCCTCGCCGCGGCGGGG     60
 M  G  P  W  G  W  K  L  R  W  T  V  A  L  L  L  A  A  A  G       20

             | 2
 ACTGCAG | TGGGCGACAGATGCGAAAGAAACGAGTTCCAGTGCCAAGACGGGAAATGCATC   120
 T  A  V |   G  D  R  C  E  R  N  E  F  Q  C  Q  D  G  K  C  I     40
```

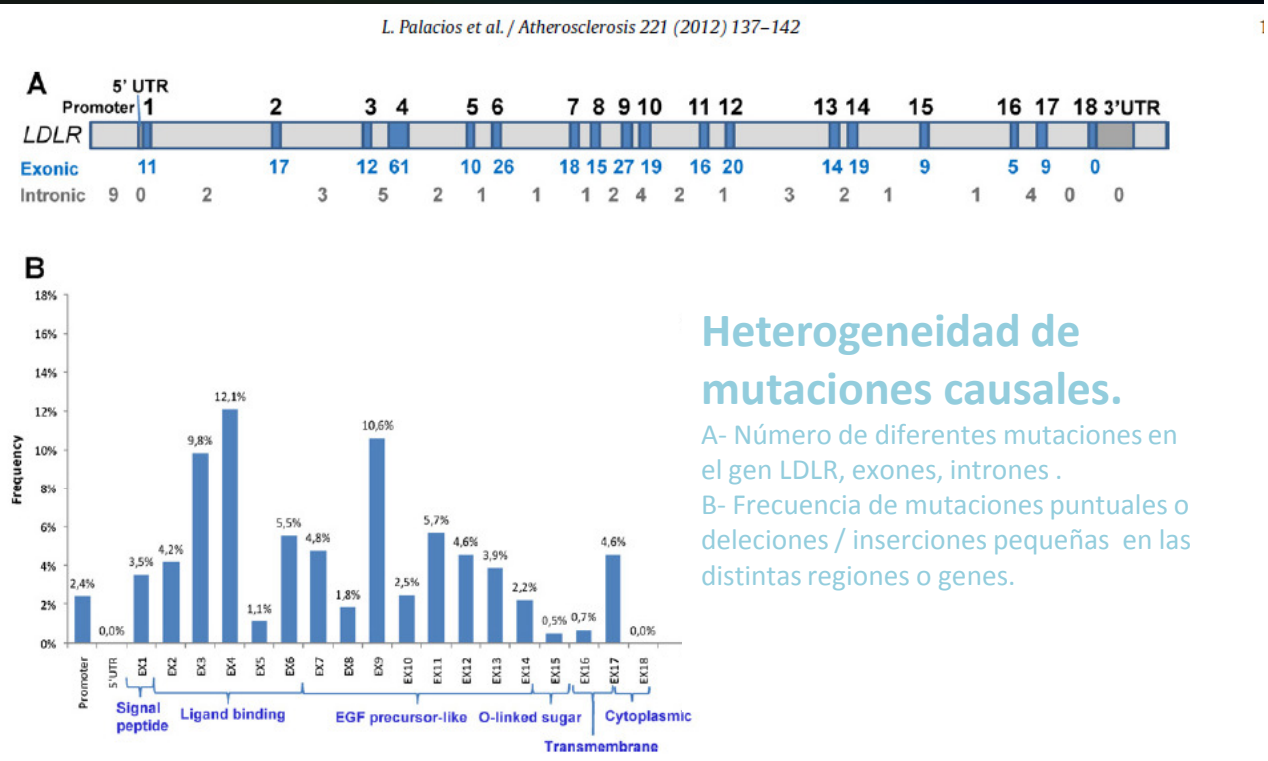
```
        | 14
CCAAGAG | GAGTGAACTGGTGTGAGAGGACCACCCTGAGCAATGGCGGCTGCCAGTATCTG     2040
P  R  G |   V  N  W  C  E  R  T  T  L  S  N  G  G  C  Q  Y  L       680

TGCCTCCCTGCCCCGCAGATCAACCCCCACTCGCCCAAGTTTACCTGCGCCTGCCCGGAC      2100
C  L  P  A  P  Q  I  N  P  H  S  P  K  F  T  C  A  C  P  D        700

                                         | 15
GGCATGCTGCTGGCCAGGGACATGAGGAGCTGCCTCACAG | AGGCTGAGGCTGCAGTGGCC   2160
G  M  L  L  A  R  D  M  R  S  C  L  T  E |   A  E  A  A  V  A     720
```

LDLR, variantes genéticas

Sin eventos fundadores, salvo entre los finlandeses, franco-canadienses, libaneses y africanos de sudáfrica principalmente.



Heterogeneidad de mutaciones causales.

A- Número de diferentes mutaciones en el gen LDLR, exones, intrones .

B- Frecuencia de mutaciones puntuales o deleciones / inserciones pequeñas en las distintas regiones o genes.

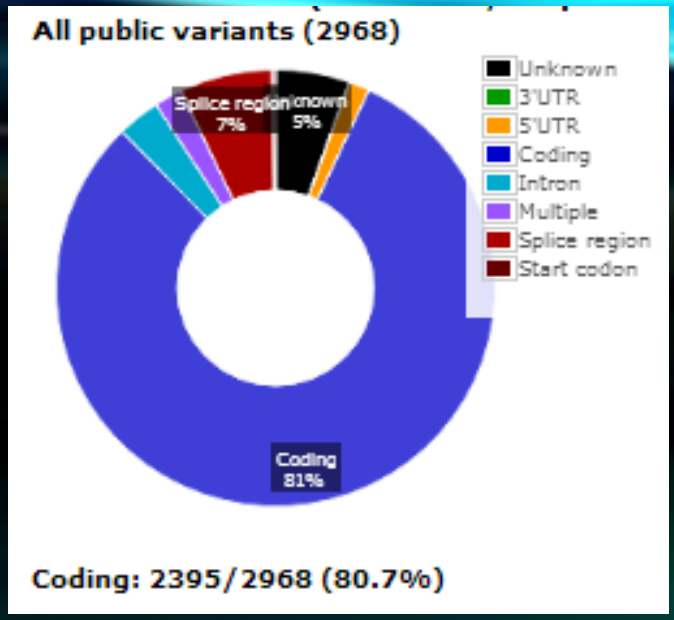
General information	
Gene symbol	
Gene name	low density lipoprotein receptor
Chromosome	19
Chromosomal band	p13.2
Imprinted	Unknown
Genomic reference	LRG_274
Transcript reference	NM_000527.4
Exon/intron information	NM_000527.4
Associated with diseases	FH
Citation reference(s)	-
Refseq URL	Genomic reference sequence
Curators (1)	Sarah Leigh
Total number of public variants reported	2968
Unique public DNA variants reported	1698
Individuals with public variants	3287
Hidden variants	1
Date created	March 14, 2011
Date last updated	July 08, 2016
Version	LDLR:160708

2016

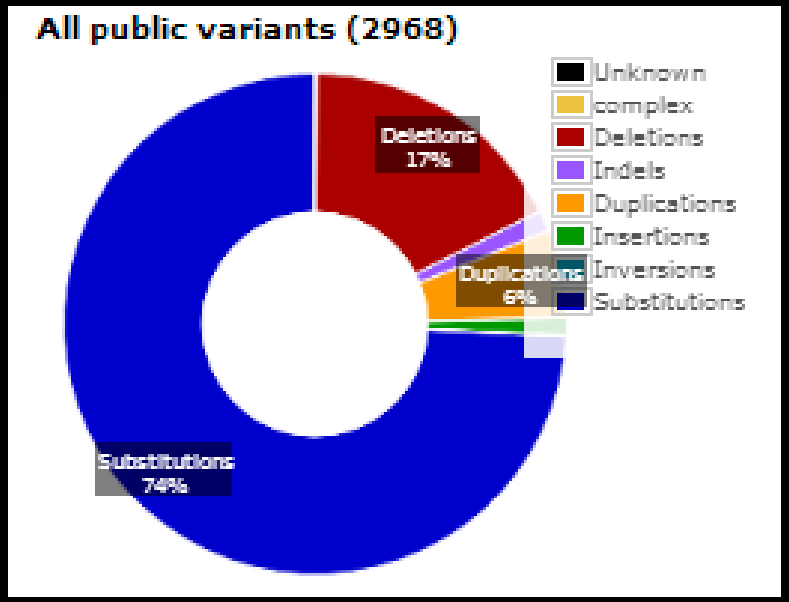
LDLR

Tipos de variantes genéticas

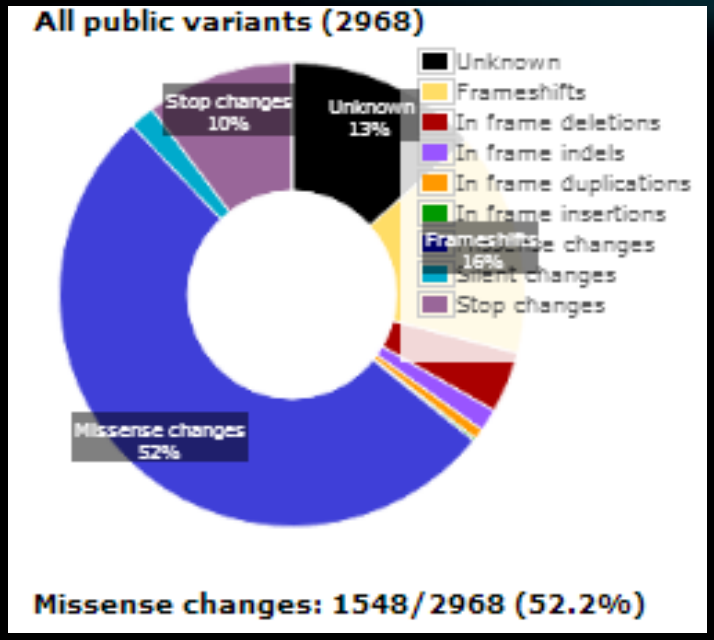
Localizacion
A nivel del ADN



Tipo de variante,
A nivel del ADN

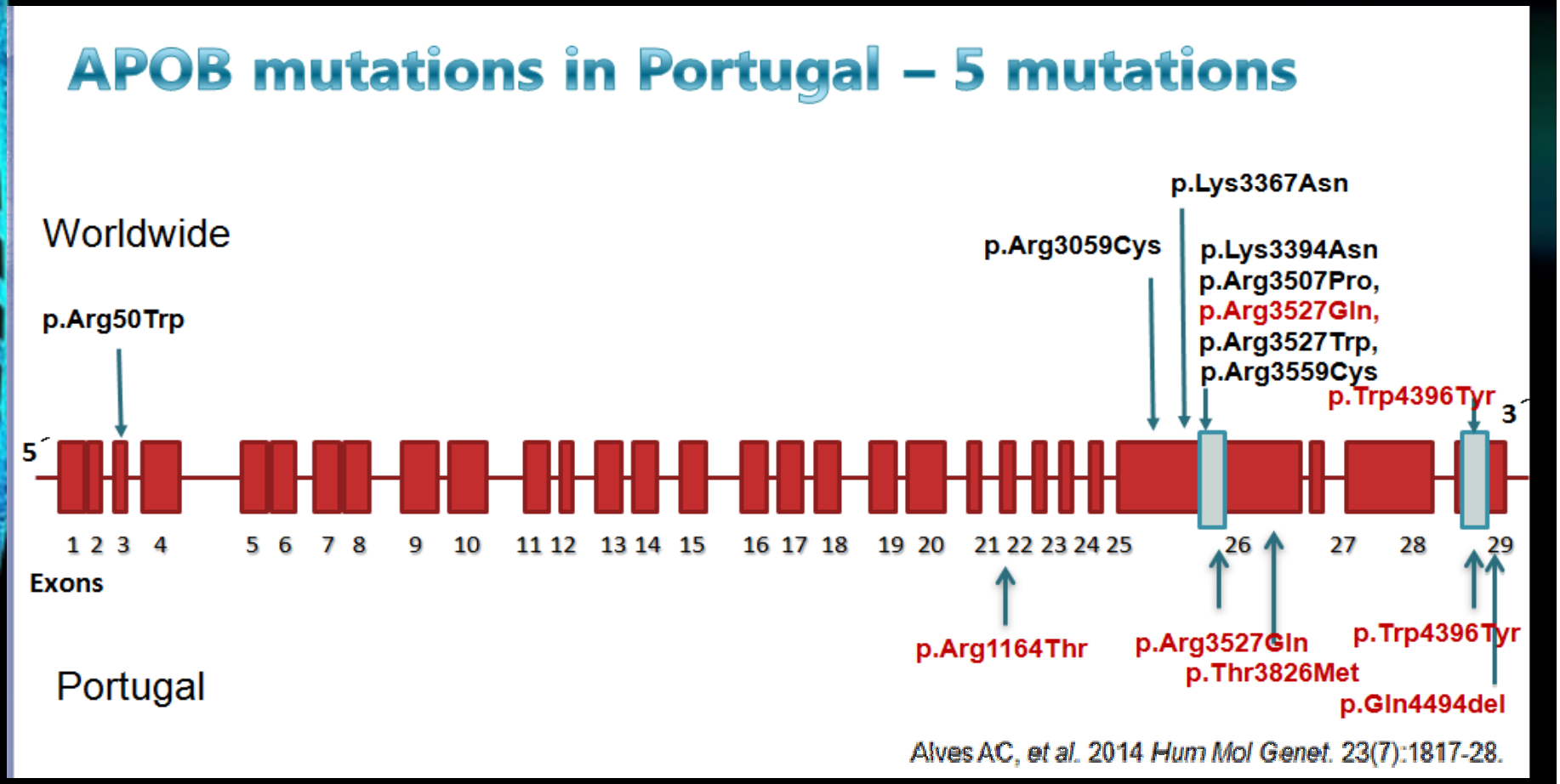


A nivel de proteína



APOB

- R3500Q, hoy R3527Q, más frecuente entre blancos europeos (0,1-4%). No se encontró entre franceses canadienses, finlandeses. Entre los Amish 12%.



PCSK9

proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

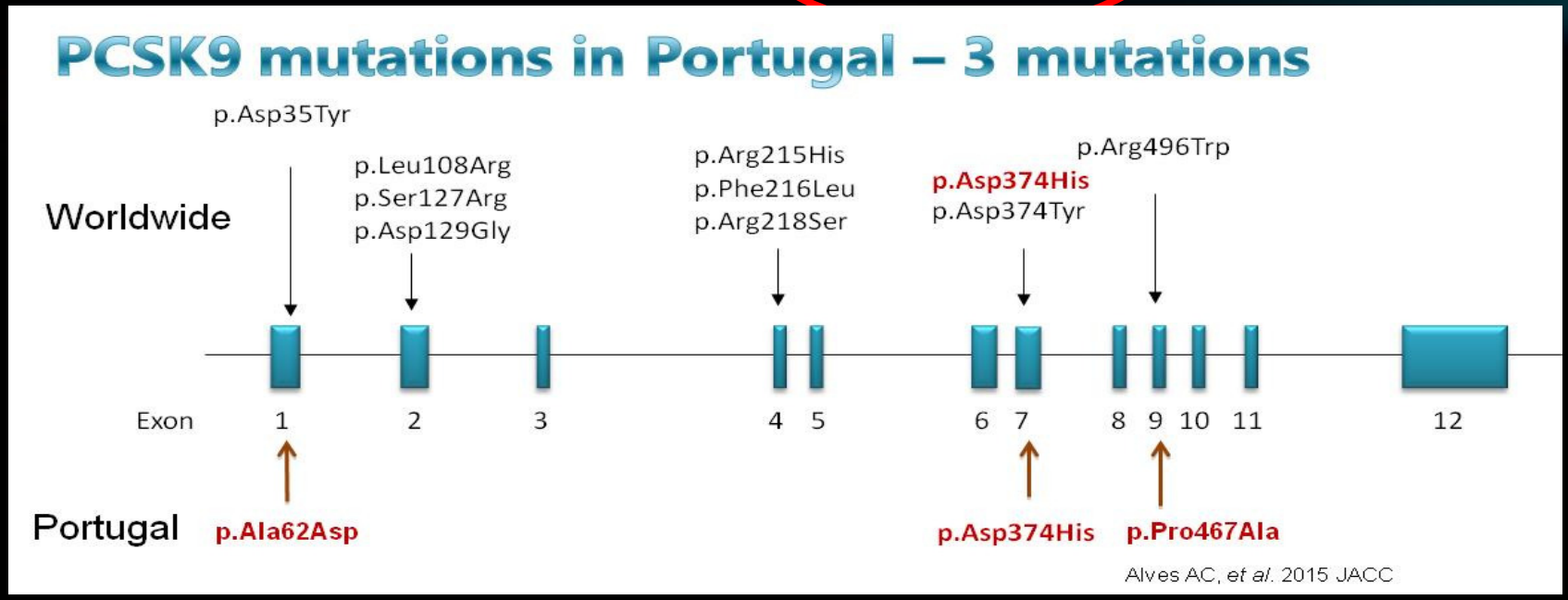
- Se asoció a la HF en familias francesas en 2003.

Variantes por exón.

Exon 01 (34):	20.9%
Exon 02 (17):	10.4%
Exon 03 (5):	3.1%
Exon 04 (14):	8.6%
Exon 05 (22):	13.5%
Exon 06 (4):	2.5%
Exon 07 (7):	4.3%
Exon 08 (12):	7.4%
Exon 09 (18):	11%
Exon 10 (9):	5.5%
Exon 11 (5):	3.1%
Exon 12 (16):	9.8%

sing or discussing
easy creation of a
Hum Mutat. 2005 A

rst time submitters:	Register here
oding DNA reference equence:	PCSK9 reference sequence for describing allelic variants
otal number of allelic ariants:	**163**
umber of unique allelic	**101**

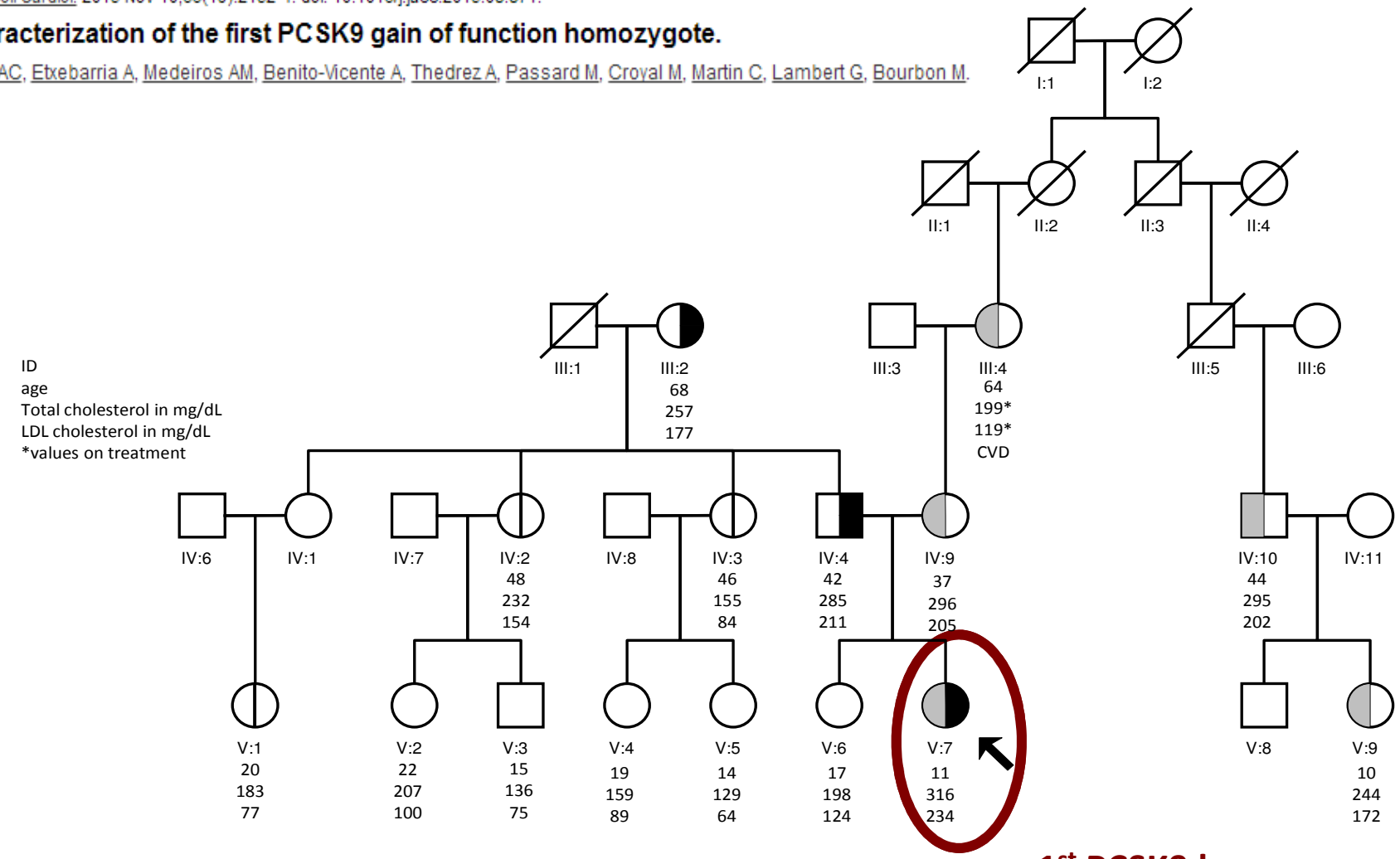


PCSK9 – Ala62Asp and Pro467Ala

J Am Coll Cardiol. 2015 Nov 10;66(19):2152-4. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.871.

Characterization of the first PCSK9 gain of function homozygote.

Alves AC, Etxebarria A, Medeiros AM, Benito-Vicente A, Thedrez A, Passard M, Croyal M, Martin C, Lambert G, Bourbon M.



1st PCSK9 hm

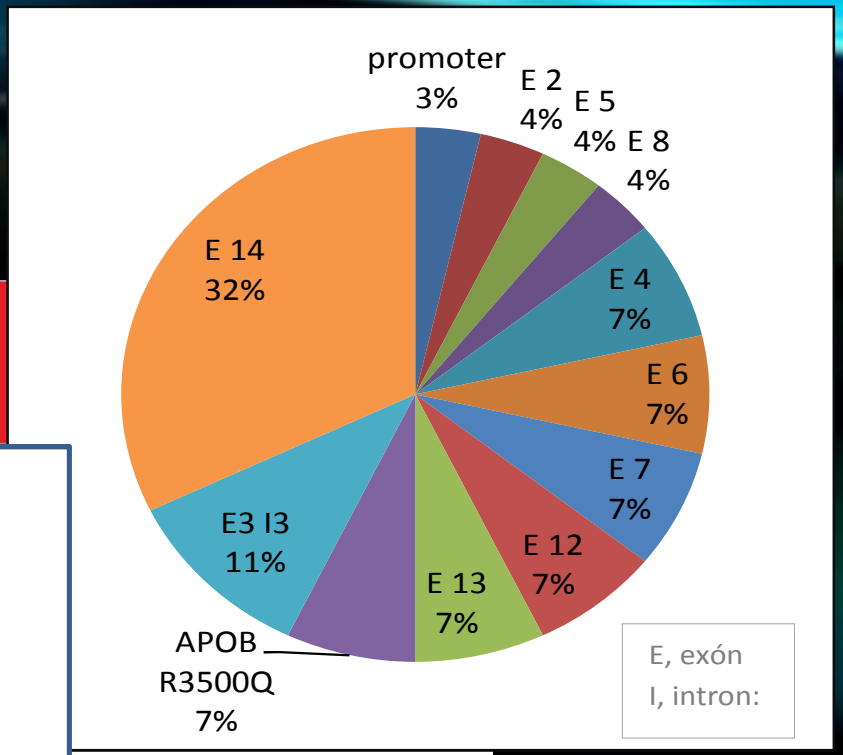
Carriers of p.Ala62Asp

Carriers of p.Pro467Ala

individuals in whom p.Pro467Ala was screened and not found

Alves AC, *et al*. 2015 JACC *in press*

Y en Argentina?



CLINICAL LIPIDOLOGY

Casos índices, 33
Casos con mutación identificados, 24, 73%
Mutaciones, 20: 95% LDLR y 5% en APOB
Mutación libanesa, 18%.

Preliminary spectrum of genetic variants in familial hypercholesterolemia in Argentina

Virginia G. Bañares, PhD, Pablo Corral, MD, Ana Margarida Medeiros, PhD, María Beatriz Araujo, MD, Alfredo Lozada, MD, Juan Bustamante, PhD, Roxana Cerretini, PhD, Graciela López, MSci, Mafalda Bourbon, PhD, Laura E. Schreier, PhD

DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.02.007

Article Info

Y en Iberoamerica?

Journal of Clinical Lipidology (2017)

Clinical and m
hypercholeste
countries

Raul D. Santos, MD,
Ada Cuevas, MD, MS
Alexandre C. Pereira
Ana Margarida Mede
Laura Schreier, PhD,
Maria Teresa Magaña
Nicolas Dell Oca, MD
Virginia G. Bañares,
of the Ibero-Americ

Lipid Clinic Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School Hospital, Sao Paulo, Brazil (Dr Santos); Preventive Medicine Centre and Cardiology Program, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo, Brazil (Dr Santos); Departamento de Promoção da Saúde e Doenças Não Transmissíveis, Unidade I&D, Grupo de Investigação Cardiovascular, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal (Drs Bourbon, Alves, and Medeiros); University of Lisboa, Faculty of Sciences, BioISI—Biosystems & Integrative Sciences Institute, Lisboa, Portugal (Drs Bourbon, Alves, and Medeiros); Departamento de Nutrición, Clínica Las Condes, Santiago, Chile (Drs Alonso and Cuevas); Fundación Hipercolesterolemia Familiar, Madrid, Spain (Drs Alonso, de Isla, N. Mata, and P. Mata); Facultad

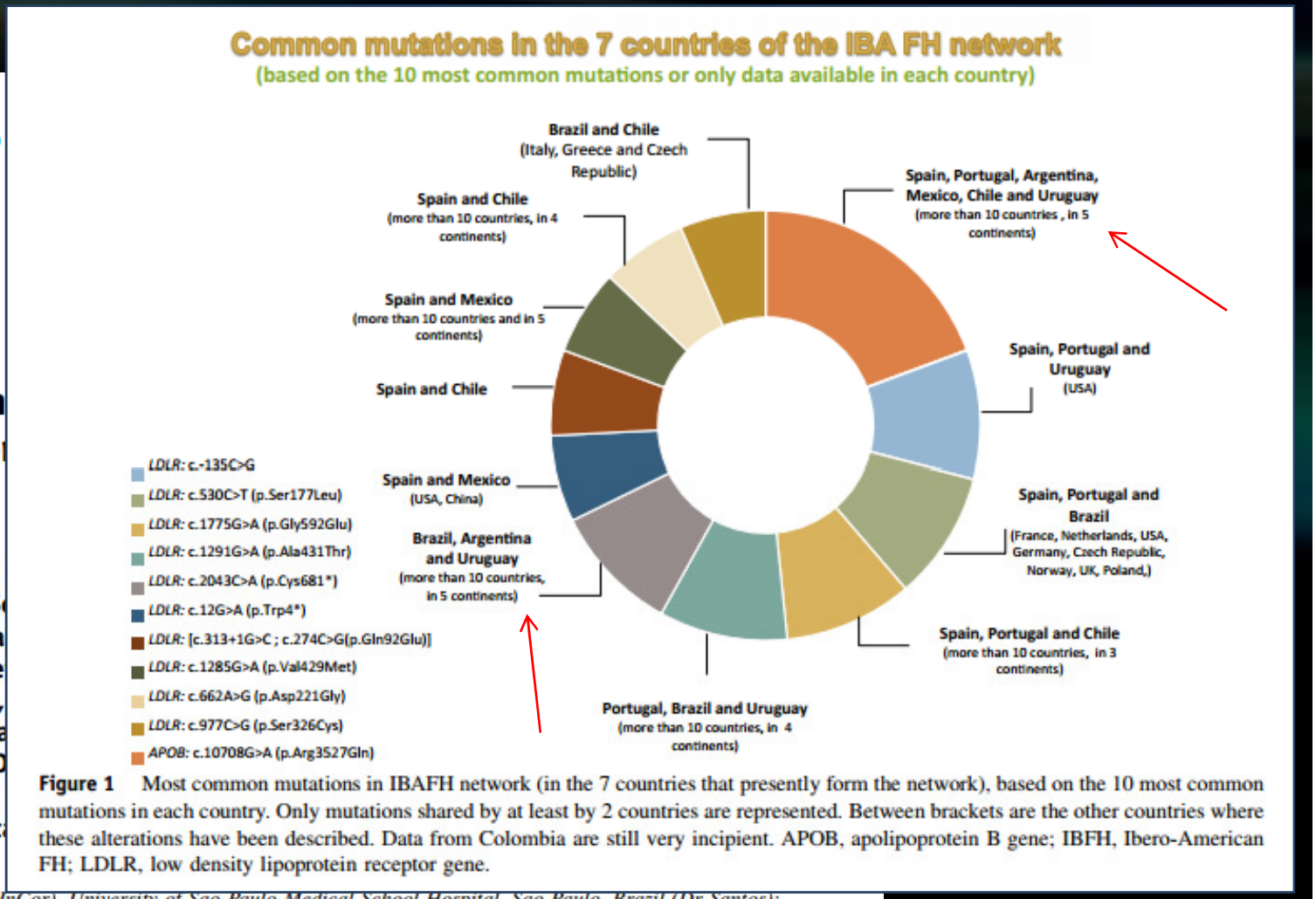


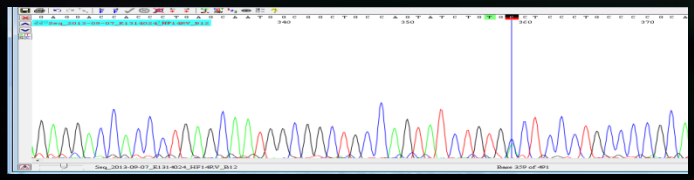
Figure 1 Most common mutations in IBAFH network (in the 7 countries that presently form the network), based on the 10 most common mutations in each country. Only mutations shared by at least by 2 countries are represented. Between brackets are the other countries where these alterations have been described. Data from Colombia are still very incipient. APOB, apolipoprotein B gene; IBFH, Ibero-American FH; LDLR, low density lipoprotein receptor gene.

Identificación de variantes genéticas

Métodos

Secuenciación

Sanguer



NGS, secuenciación de nueva generación

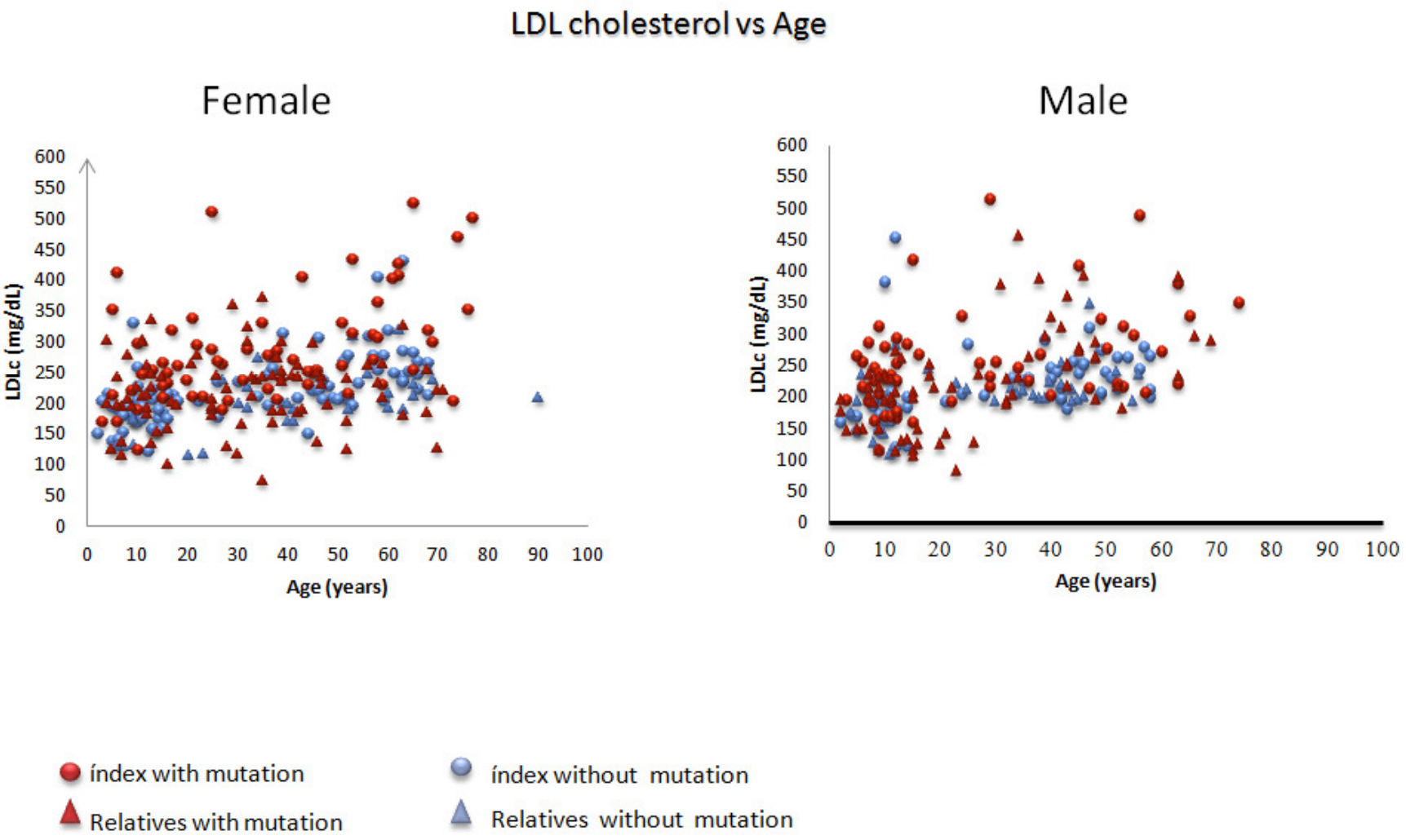
NGS

Secuenciaciión masiva

- Plataformas
- Exoma
- Genoma completo

MLPA Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

Diagnóstico clínico vs diagnóstico genético

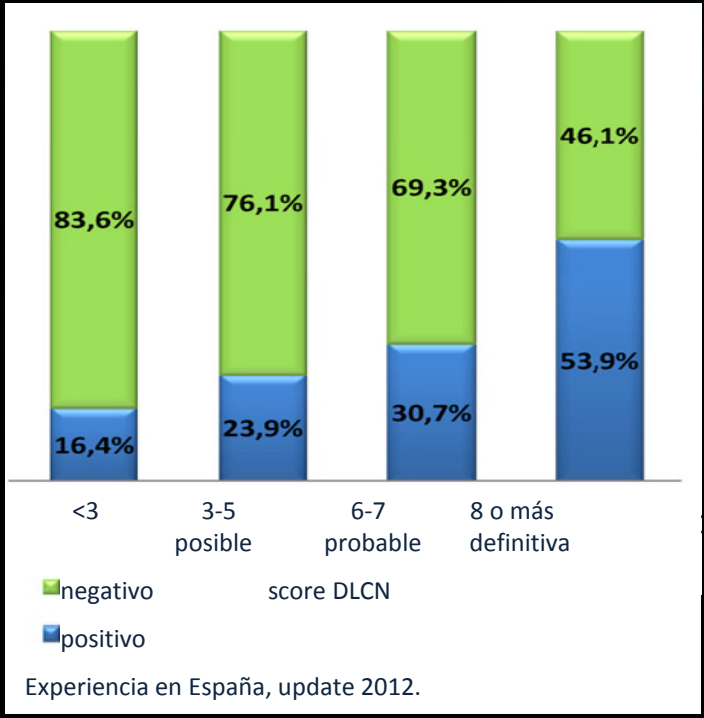


Alves *et al*, Rev Port Cardiol 2010; 29 (06): 907-921

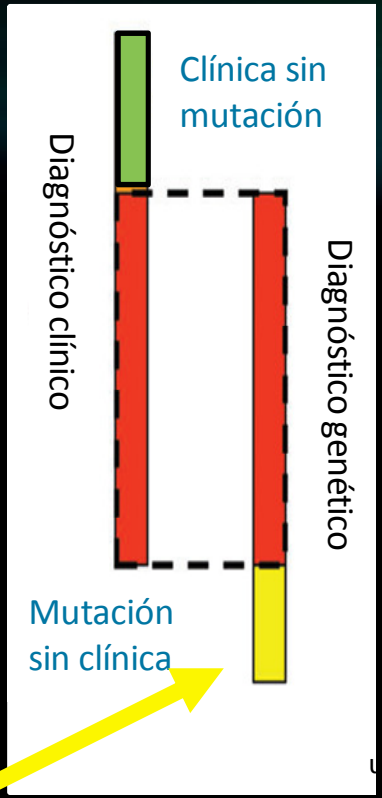
Diagnóstico clínico vs diagnóstico genético

- En el 20-50% (según criterios de referencia) de los individuos con clínica de HF no se identifica la variante genética asociada.

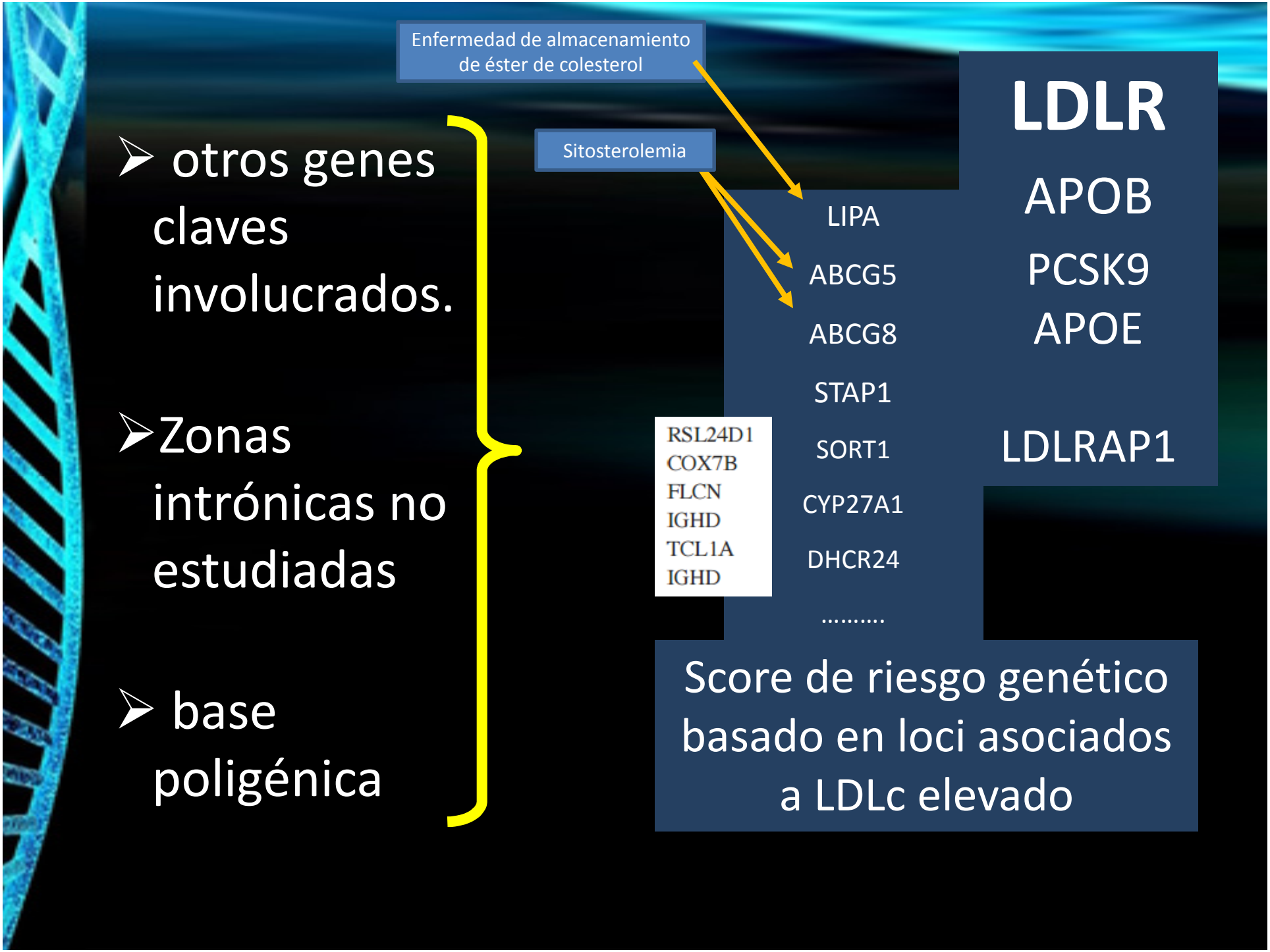
- otros genes claves involucrados.
- Zonas intrónicas no estudiadas
- base poligénica



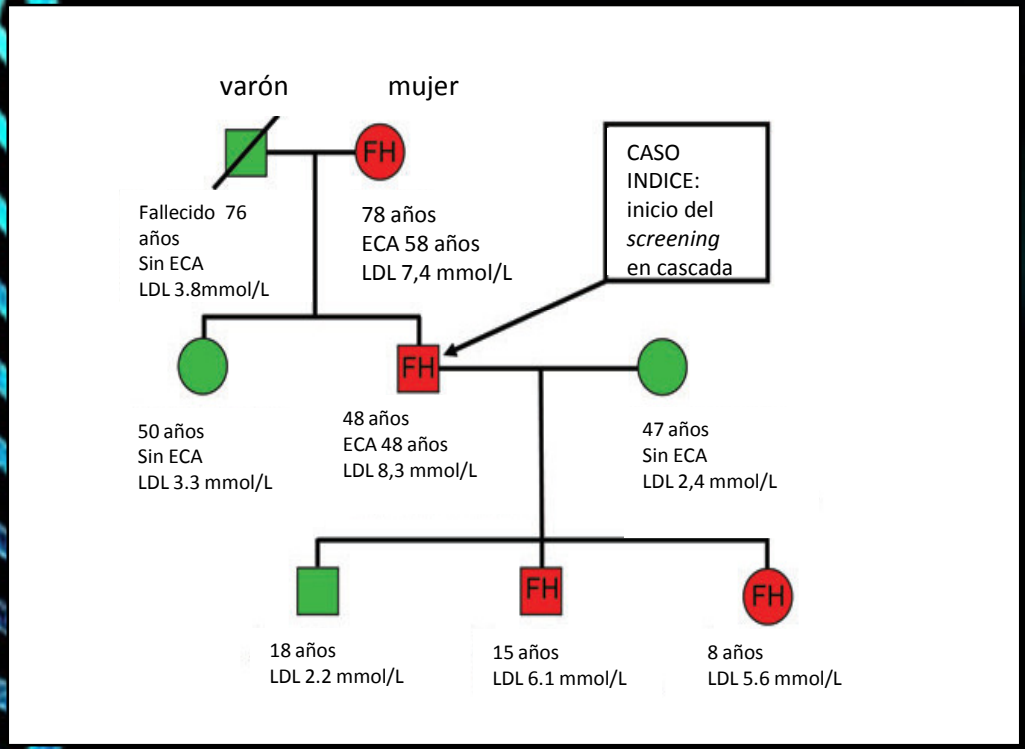
Experiencia en España, update 2012.



Genes favorables ? y/o hábitos que reduzcan el impacto de la mutación


Enfermedad de almacenamiento de éster de colesterol
Sitosterolemia
LIPA
ABCG5
ABCG8
STAP1
SORT1
CYP27A1
DHCR24
.....
RSL24D1
COX7B
FLCN
IGHD
TCL1A
IGHD
LDLR
APOB
PCSK9
APOE
LDLRAP1
Score de riesgo genético basado en loci asociados a LDLc elevado
otros genes claves involucrados.
Zonas intrónicas no estudiadas
base poligénica

Estudio genético



BENEFICIOS Y UTILIDADES

- Confirmar la etiología de la enfermedad.
- Brinda efecto pronóstico en el caso de los alelos nulos.
- Puede inducir mayor motivación al paciente y su familia a cumplir con los tratamientos.
- **Permite iniciar el screening en cascada familiar e identificar afectados en estados preclínicos .**
- **PREVENCION, de la enfermedad cardiovascular prematura.**

gracias por su atención

DRA. VIRGINIA BAÑARES

vgbaniares@hotmail.com
vbaniares@anlis.gov.ar

Centro Nacional de Genética Médica

Red Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar

ANLIS Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud