

**Dell'Oca N; Reyes X; Ressa A; Lopez P; Fernandez G; Zelarayán M, Stoll M.**  
 Programa GENYCO, Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular.

## GENYCO EN EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

El programa GENYCO se creó para reducir la carga evitable por enfermedades cardiovasculares a través de la identificación precoz, diagnóstico molecular, seguimiento y tratamiento de pacientes con Hipercolesterolemia Familiar (HF) una enfermedad genética heterogénea muy frecuente que se hereda principalmente en forma autosómica dominante. Tradicionalmente utilizó la secuenciación capilar con método Sanger para el diagnóstico molecular de HF. Si bien esta tecnología es muy buena en cuanto a sensibilidad y especificidad su costo y el tiempo necesario para completarla la hacen impracticable para el diagnóstico molecular a gran escala. Estos problemas encontraron solución con el abaratamiento de costos y la posibilidad de secuenciación en forma masiva con las tecnologías llamadas NGS. Hoy en día las tecnologías NGS son la principal herramienta en el diagnóstico molecular en HF.

### METODOLOGÍA

Secuenciamos 66 CI por NGS

Extracción de ADN de Saliva



Secuenciación dirigida



51 CI

15 CI

ferrer inCode

genia

Illumina

Ion Torrent



**LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, APOE,**

STAP1, LIPA

Polimorfismos para

HF poligénica

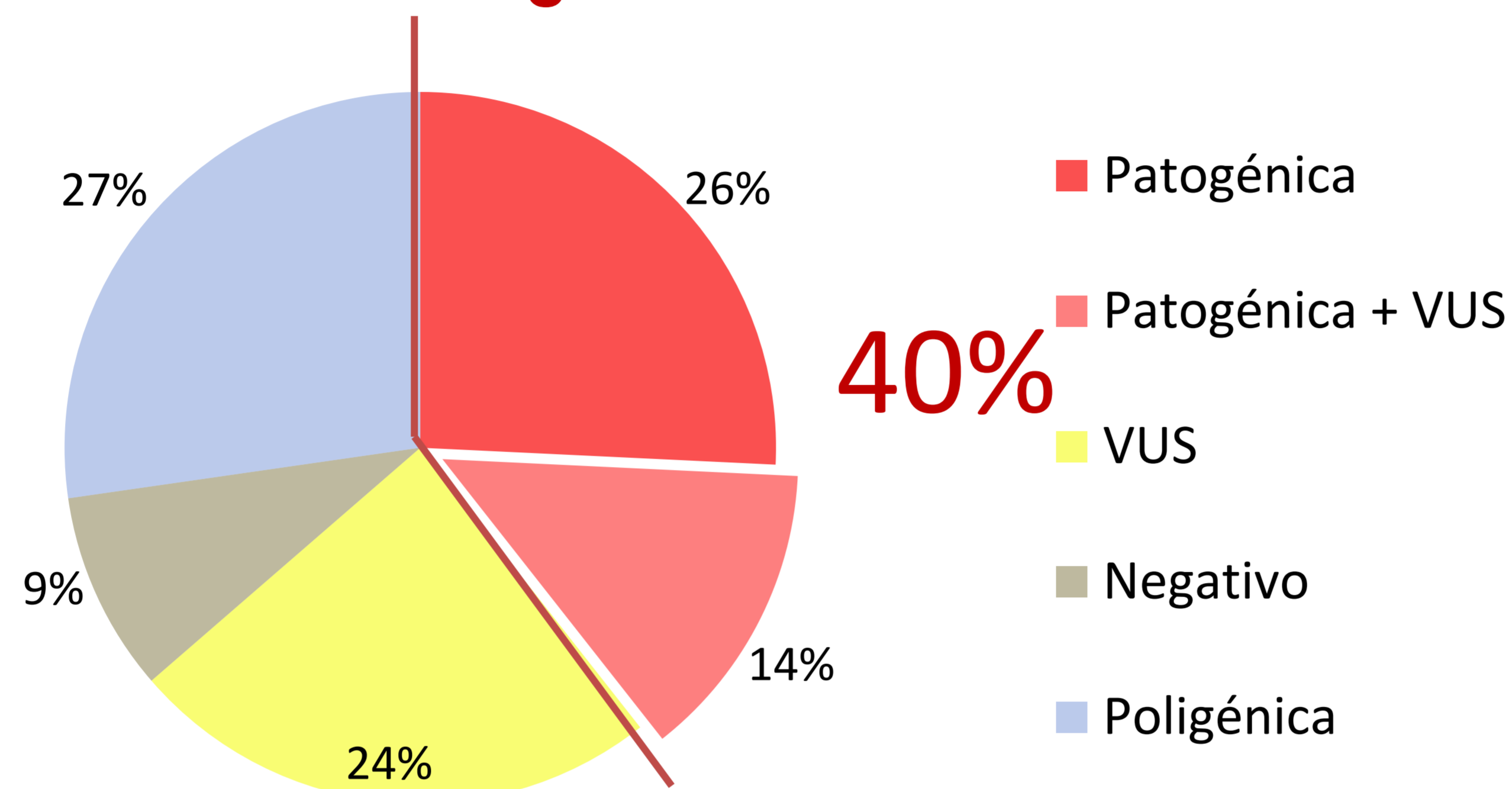
LP(a)

Riesgo cardiovascular

Respuesta a estatinas

### RESULTADOS

#### Diagnóstico definitivo



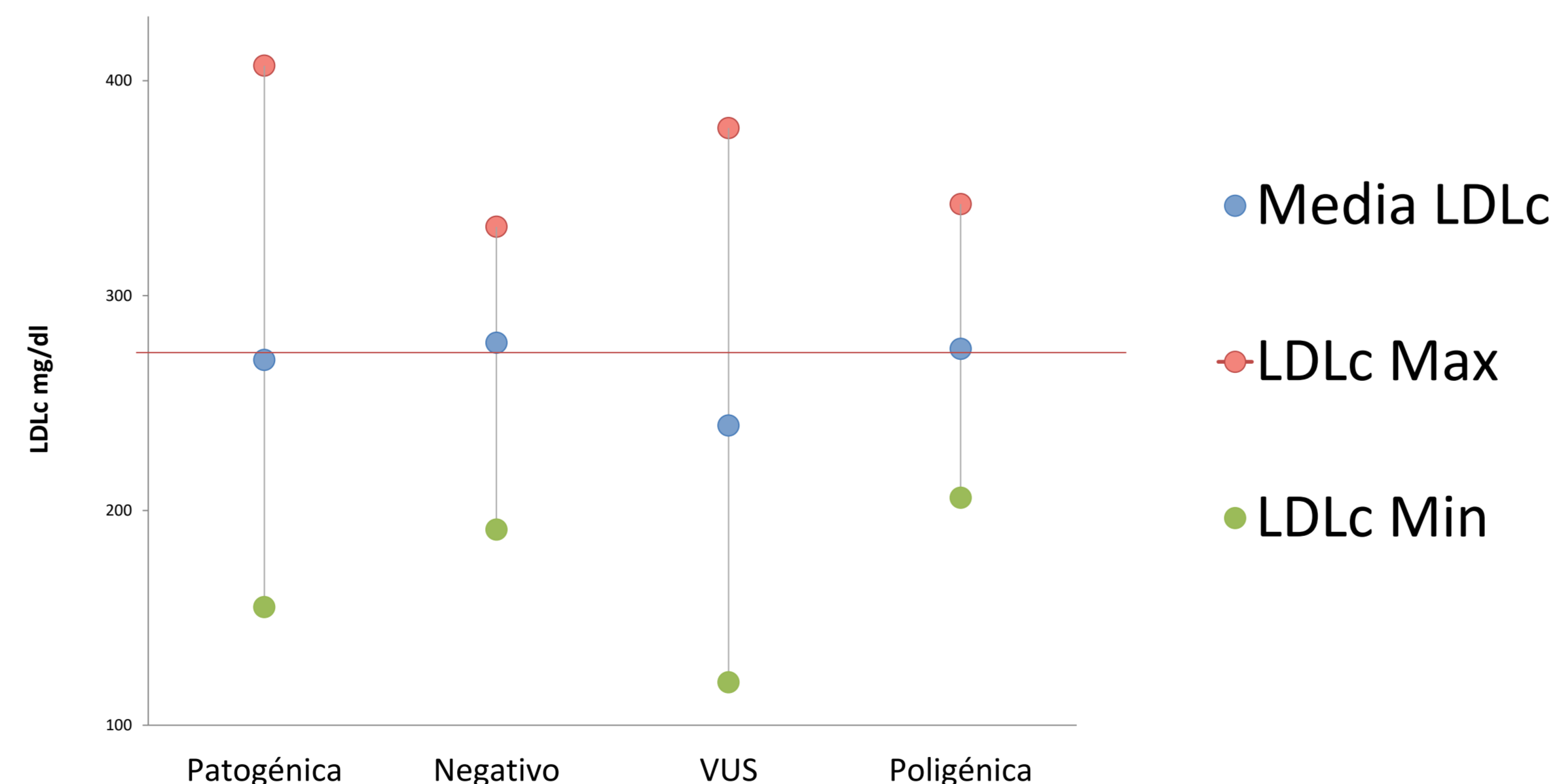
40% de los CI tiene una variante patogénica

**Todas en LDLR**

34 % de los pacientes Positivos tiene una VUS

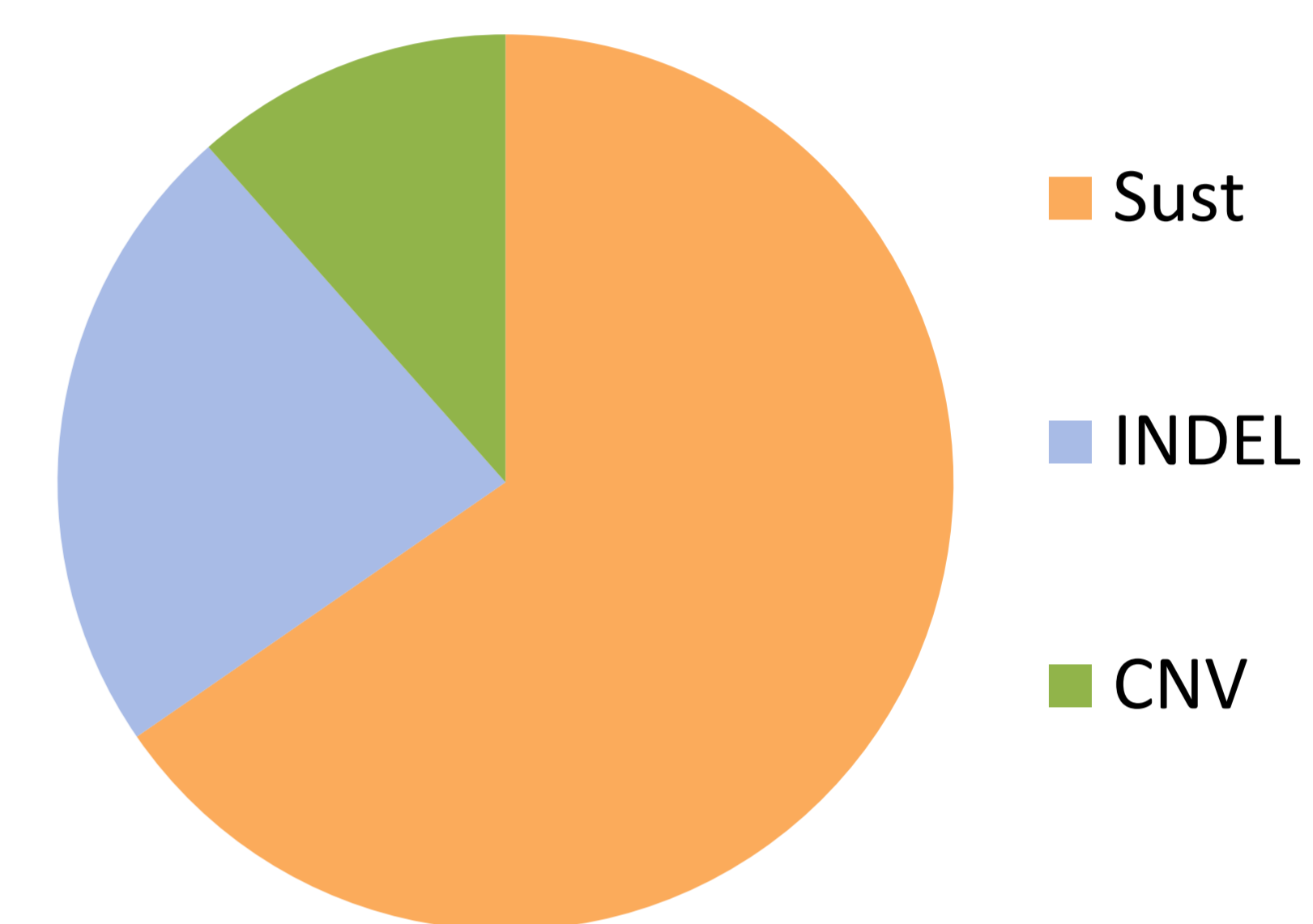
**1 Heterocigoto compuesto**

#### Mediana de LDLc en CI secuenciados



No hay diferencias significativas en las medias de LDLc en los distintos grupos

#### Clasificación de variantes



21 variantes distintas

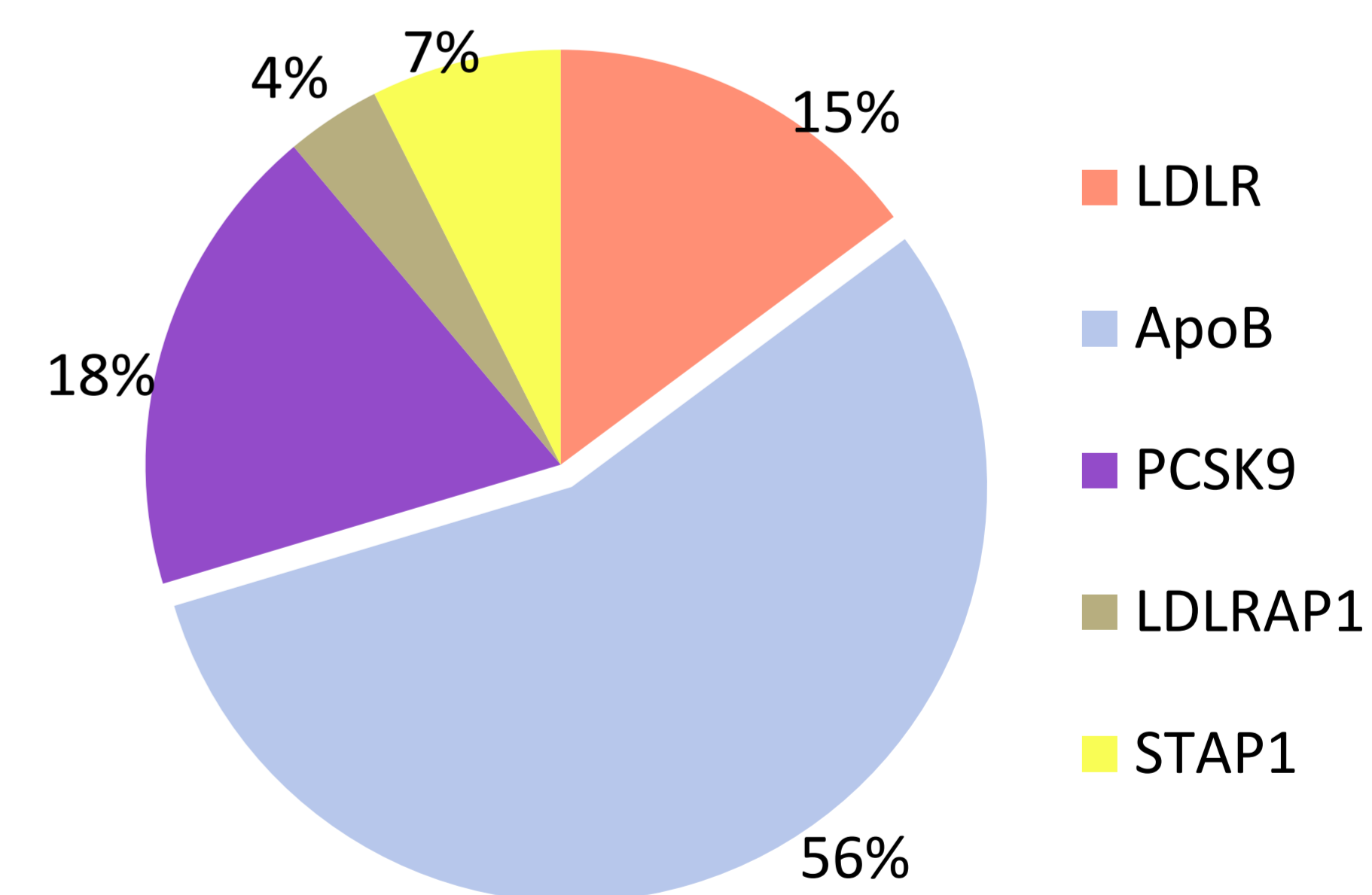
Mayoría sustituciones simples

60% cambios sin sentido

**Variante más frecuente c.-135 C>G**

#### VARIANTES VUS

##### Distribución de variantes VUS



27 VUS distintas

56% de las variantes VUS se encuentran en ApoB

### CONCLUSIONES

La secuenciación dirigida mediante NGS se ha convertido en la estrategia de elección para el diagnóstico molecular de HF. El programa GENYCO incorpora esta tecnología de punta para el diagnóstico molecular de CI con sospecha de HF. Esta estrategia nos permite analizar en forma rápida y eficiente los genes responsables de HF incluidos polimorfismo para HF poligénica y otras variantes para evaluar el riesgo cardiovascular y la respuesta al tratamiento lo que nos permite realizar un mejor seguimiento y tratamiento de los pacientes con HF. La secuenciación de genoma o de exoma completo puede utilizarse para identificar mutaciones nuevas en genes no analizados en los casos en que no se encuentren variantes patogénicas. Uno de los principales hallazgos derivados de la secuenciación masiva es la presencia de un gran número de variantes VUS para las que es difícil determinar su papel en la enfermedad. Es necesario generar redes en las que se pueda compartir la información genética junto a la clínica para avanzar en la determinación de la patogenicidad de estas variantes.