

# Genética de la Fibrilación Auricular (FA)

Qing K. Wang, Ph.D., M.B.A.

Director

Centro para la Genética Cardiovascular

Instituto Lerner Research

Clínica Cleveland, EE.UU.

Director

Centro para la Investigación del Genoma Humano

Universidad Huazhong de Ciencia y Tecnología, China

# Componente Genético de la FA Común

- 1. Estudio cardíaco Framingham (2.234 hijos):
  - Razón de riesgo (RR) = 1,85 para hijos si al menos uno de los padres tiene FA
  - $O = 3,23$  con participantes en el estudio menores de 75 años o hasta 3,17 si los hijos con cardiopatía expresa fueran excluidos.
- 2. Estudio Icelandic (5.269 pacientes con FA y 10.000 controles):
  - RR = 1,77 para familiares de primer grado
    - = 1,36 para familiares de segundo grado
    - = 4,67 para familiares de primer grado menores de 60 años de edad
- 3. Estudio MGH (110 pacientes con FA solitaria)
  - RR = 8,1 para hijos, 9,5 para hijas, 70 para hermanos, 34 para hermanas, 4 para madres y 2 para padres 17

# Genética de la FA

- Las formas familiares de FA son raras, pero existen
- Las grandes familias con FA son instrumentales para identificar genes de FA

# Genética de la FA

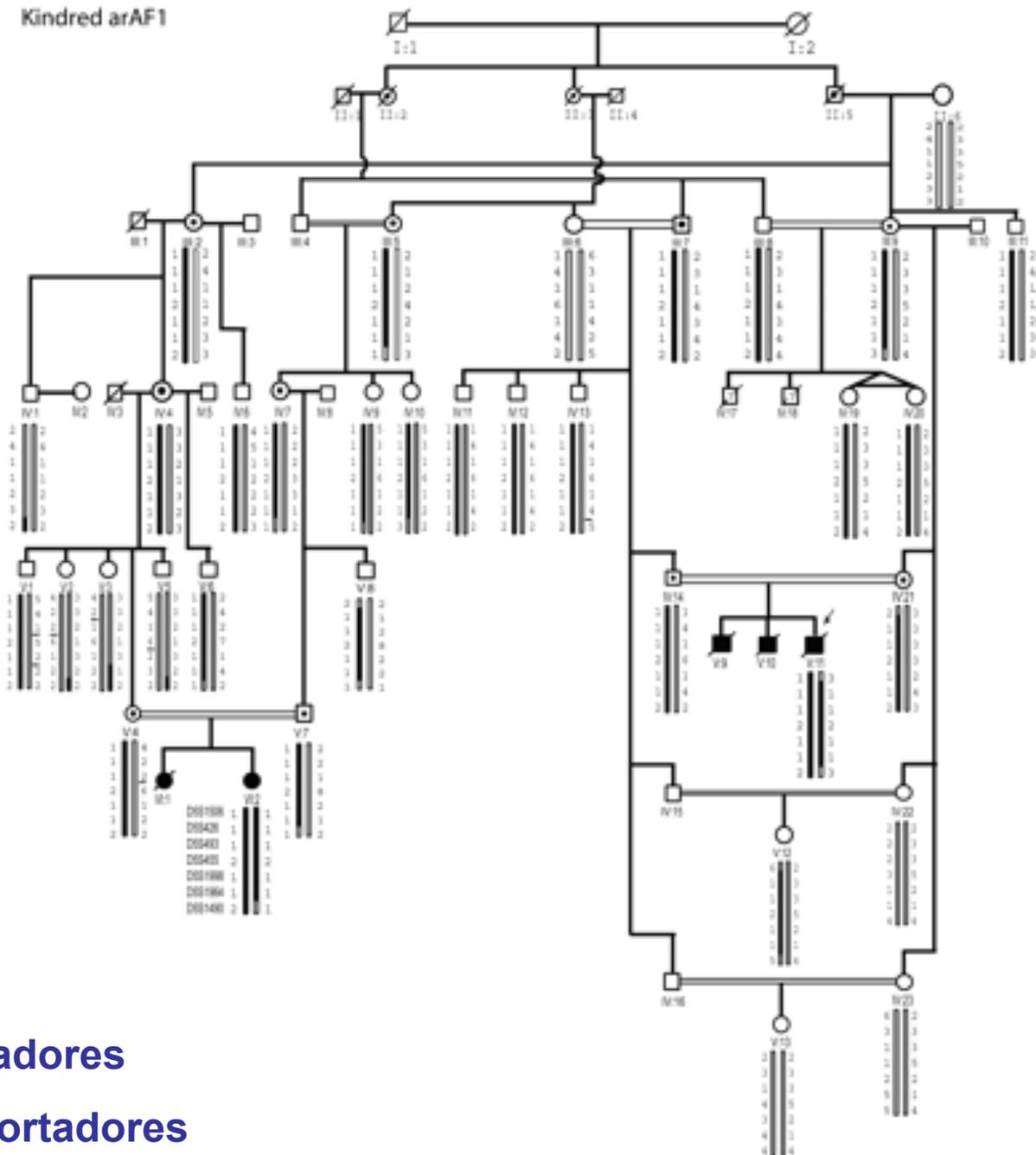
<b>Locus de FA</b>	<b>Ubicación</b>	<b>Gen</b>
adFA1	10q22-24	?
adFA2	6q14-16	?
adFA3/LQTS adFA3/SQTS	11p15,1	<i>KCNQ1</i>
adFA4	21q22	<i>KCNE2</i>
adFA5 adAF6/SQTS	12p13 7q35	<i>KCNA5</i> <i>KCNH2</i>
adFA7	17q23-24	<i>KCNJ2</i>
arFA1	5p13	?
FA Somática	1q21	<i>CX40 (CONEXINA 40)</i>

Reviewed in Wang QK (2007) Genetic considerations, In Atrial Fibrillation: From Bench to Bedside, eds, Natale A et al, (in press)

# **Mapeo del primer gen recesivo autosómico de la FA**

**El Escaneo de Ligación de Amplitud de Genoma (Genome –Wide Linkage Scan) identifica el locus genético novedoso en el cromosoma 5p13 de fibrilación auricular neonatal asociada con muerte súbita y miocardiopatía variable**

Kindred arAF1



familia adAF  
7  
matrimonios  
consanguíneos  
57 familiares  
32 masculinos  
25 femeninos

Sin SQTl

QTc:

412 ms para portadores  
416 ms para no portadores

# Procedimientos experimentales

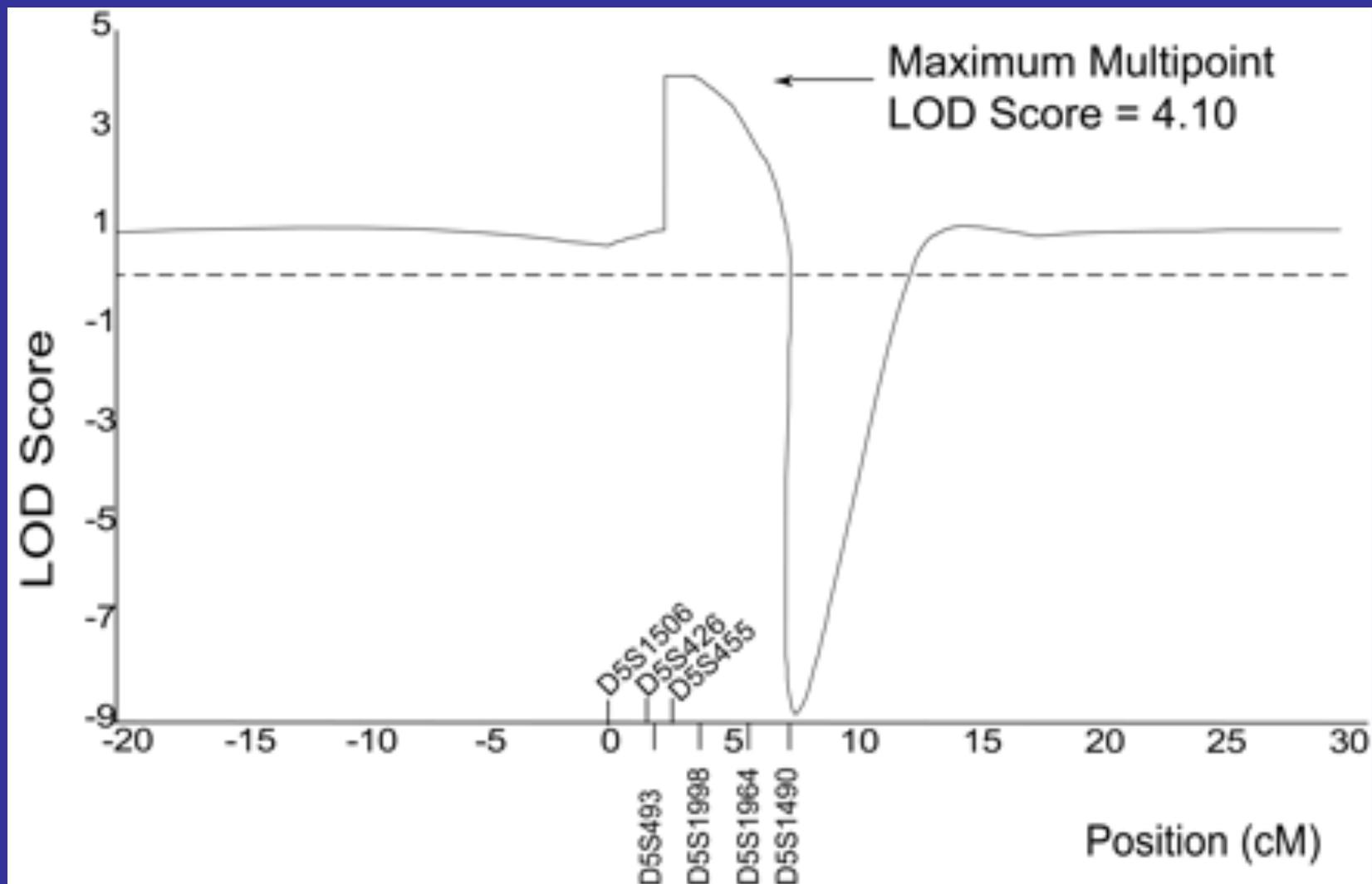
- **1. Sujetos de estudio y fenotipificación**
  - ECG de 12 derivaciones en reposo
  - Ecocardiografía
- **2. Aislamiento de ADN genómico y de genotipificación**
  - sangre entera
  - Equipo de aislamiento de ADN para sangre de mamíferos (Roche)
- **3. Análisis de ligación (puntajes LOD)**
  - Análisis de ligación de dos puntos (programa Fastlink)
  - Análisis de ligación de múltiples puntos (programa Simwalk2)

# Ligación de FA con marcadores de cromosoma 5p13 (Puntajes LOD por pares)

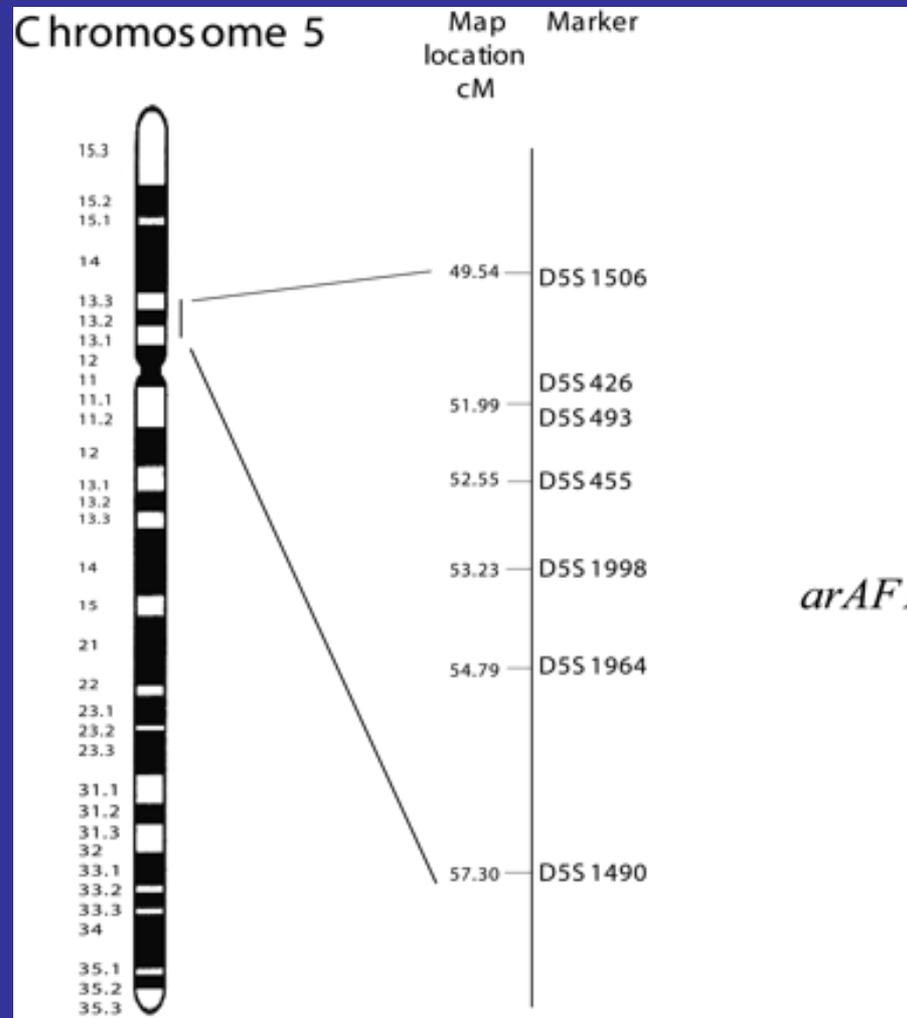
## Fracción de recombinación

Marcador	0,00	0,05	0,10	0,20	0,30	0,40
D5S1506	-0,02	0,25	0,58	0,63	0,48	0,25
D5S493	0,22	0,08	-0,03	-0,17	-0,19	-0,13
D5S426	2,10	1,72	1,40	0,95	0,63	0,32
D5S455	<b>3,05</b>	2,61	2,17	1,39	0,84	0,43
D5S1998	2,23	1,98	1,74	1,26	0,81	0,39
D5S1964	1,91	1,77	1,60	1,20	0,78	0,37
DS51490	-3,24	-0,58	-0,11	0,20	0,24	0,16

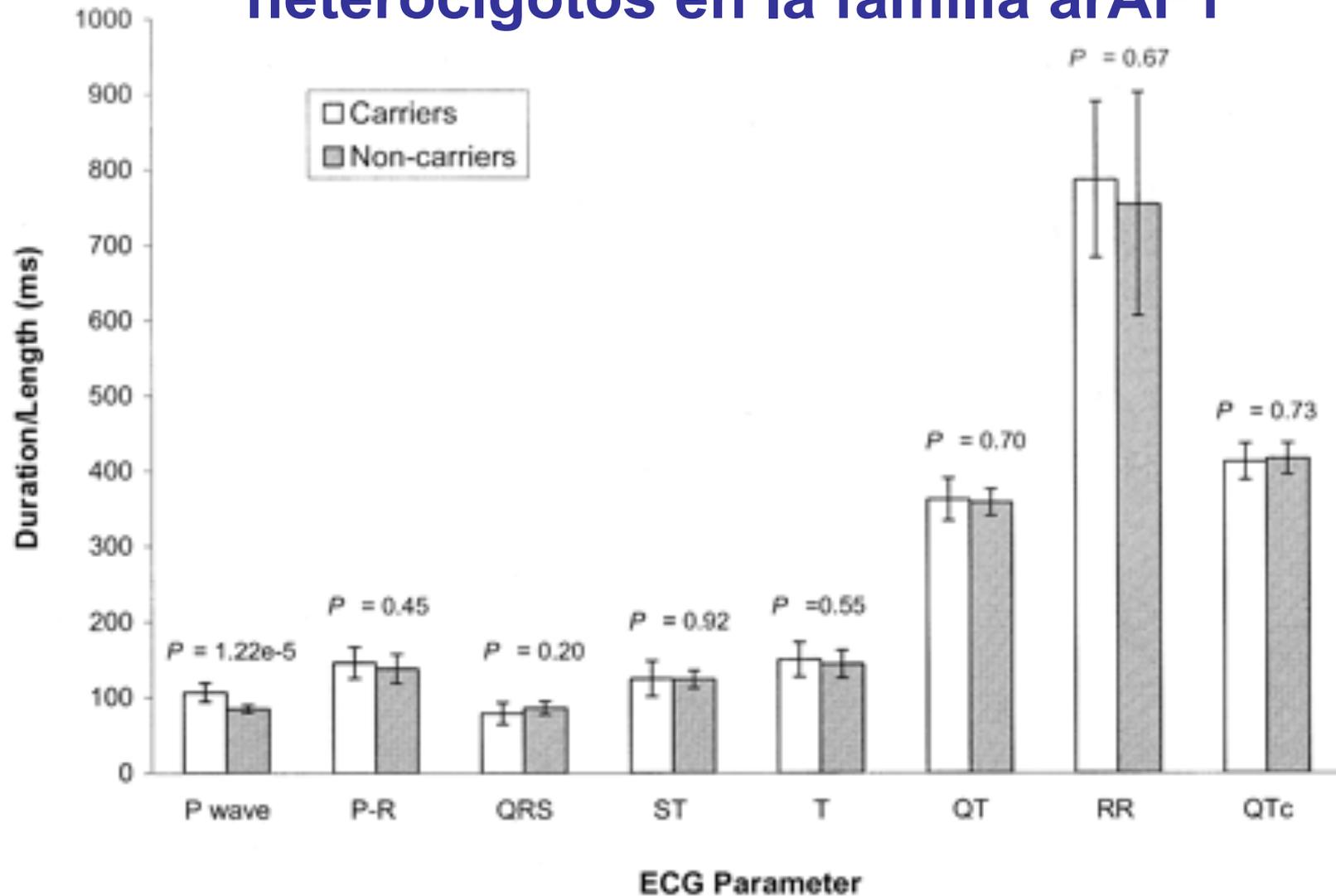
# Ligación de FA con marcadores de cromosoma 5p13



# Ligación de FA con marcadores de cromosoma 5p13



# La duración de la onda P se encuentra significativamente prolongada en portadores heterocigotos en la familia arAF1



# Análisis de gen candidato de arAF1

- *Sólo un gen de canal en el locus arAF1: SLC1A3, que codifica la alta afinidad glial, transportador de glutamato dependiente de Na<sup>+</sup>*
- **Los análisis de secuencia de todos los exones, incluyendo límites exon-intrón, de SLC1A3 no pudieron identificar ninguna mutación en nuestra familia arAF.**
- **Estos resultados sugieren que el gen arAF1 no es un gen de canal. Análisis más profundos de la mutación en otros genes candidatos conducirán a la identificación del gen arAF1.**

# Genética de la FA

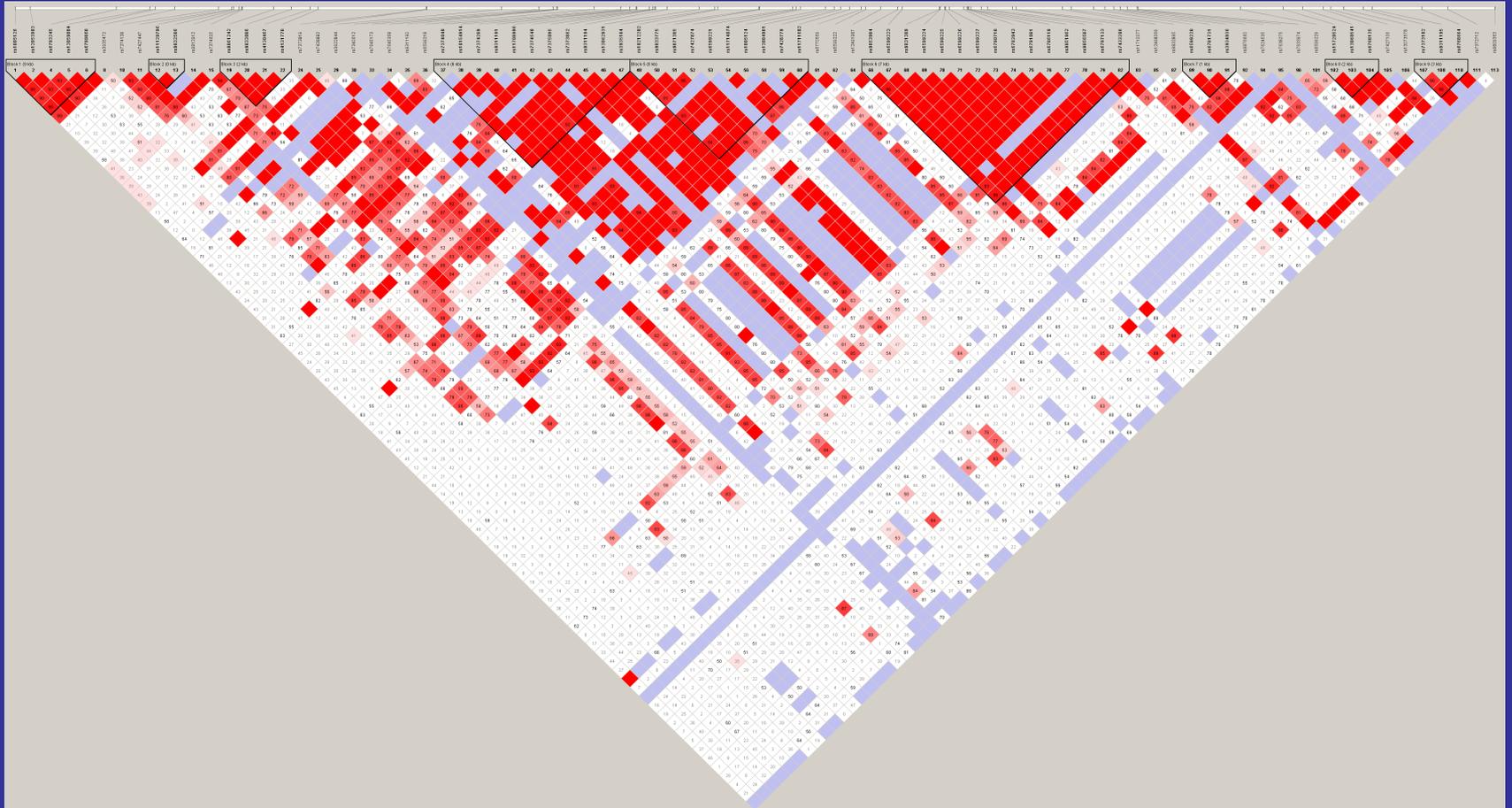
- Estudios de la asociación de control de casos basados en la población
  - 1. Selección de un gen candidato basado en su asociación potencial con la enfermedad
  - 2. Identificación de SNPs en el gen candidato por medio de la búsqueda en la base de datos HapMap ([www.hapmap.org](http://www.hapmap.org)) y en la literatura, o por análisis de secuenciación directa de ADN de un panel de pacientes
  - 3. Genotipificación del SNPs en un grupo de pacientes (casos) y controles pareados
  - 4. Análisis estadísticos: Las frecuencias de los alelos o genotipos SNP se analizan entonces por medio de una prueba de chi cuadrado o una prueba exacta Fisher.

**Un alelo o genotipo está asociado con enfermedad si su ocurrencia en casos es significativamente diferente de los controles.**

# Genética de la FA

- Evaluación de la asociación de SNPs en el gen SCN5A del canal de sodio cardíaco con FA en la población caucásica
  - 133 Pacientes con FA solitaria
  - 350 controles pareados sin FA

# Análisis de desequilibrio de ligación (DL) del SCN5A (derivado de la información del HapMap)



9 bloques DL; se seleccionó un SNP por bloque DL para los estudios de asociación.

# Análisis de asociación de SNPs en el gen *SCN5A* con FA (Caso=133; Control=350)

	Nombre de SNP	Ubicación de SNP	Alelos mayores (caso, control)	Frecuencia del alelo (caso , control)	Valor de P
1	rs12053903	38568397	T, T	0,650 , 0,670	0,5846
2	rs11129796	38581718	C, C	0,854 , 0,888	0,162
3	rs9833086	38585475	A, A	0,710 , 0,714	0,902
4	rs7373862	38609347	A, A	0,697 , 0,696	0,9932
5	<a href="#">rs1805124 (H558R)</a>	38620420	A, A	0,760 , 0,735	<b>0,4388</b>
6	rs6797133	38631037	G, G	0,613 , 0,596	0,6331
7	rs3934936	38639313	C, C	0,679 , 0,689	0,7738
8	rs6599230	38649710	C, C	0,813 , 0,799	0,6939
9	rs6768135	38653013	A, A	0,750 , 0,732	0,5754
10	rs9311195	38656222	C, C	0,835 , 0,804	0,2927
11	SCP368	38668021	C, C	0,810 , 0,845	0,2133
12	153GT	38668236	G, G	0,871 , 0,856	0,5691

**Ninguno de los SNPs de *SCN5A*, incluyendo H558R, demostró asociación significativa con FA**

# Genética de la FA

- *Conclusión*

No es probable que el SCN5A sea un gen de susceptibilidad mayor para el rasgo del FA común compleja en la población caucásica.

# *Agradecimientos*

## **Investigadores y colaboradores**

Ying Ni, M.S.

Quansheng Xi, Ph.D.

Lin Li, Ph.D.

Andrea Natale, M.D.

Mina Chung, M.D.

Q, Kenneth Wang, Ph.D., M.B.A.

## **Subsidios**

**(A QKW)**

**Premio al Investigador  
Establecido de la American  
Heart Association**

**NIH R01 HL66251**

**Premio del Proyecto de la  
Tercera Frontera del Estado  
de Ohio**