

Motivo de orgullo científico argentino y gallego. Notable descubrimiento en la genética de la cardiomiopatía hipertrófica

Un médico argentino radicado en España encabezó una investigación internacional que ha logrado identificar un nuevo gen y relacionarlo con el desarrollo de miocardiopatía hipertrófica, una enfermedad hereditaria vinculada a la muerte súbita. Se trata de Juan Pablo Ochoa, un médico de 42 años que nació en La Pampa pero a los tres años se mudó a Trenque Lauquen, donde vivió hasta que se fue a vivir a Lanús para estudiar Medicina en la Universidad de La Plata. Desde 2014 está radicado en Galicia, donde trabaja para una empresa de salud y para un hospital.

Los resultados del trabajo que encabezó Ochoa fueron publicados en el Journal of the American College of Cardiology (JACC), revista que destacó la relevancia del descubrimiento dado que en la mitad de los casos se desconoce las razones de la miocardiopatía hipertrófica. «Con este avance considerable, el porcentaje de desconocimiento será alrededor de un 5 por ciento menor», sostuvo el médico en una comunicación telefónica con el periodista José María Costa, del diario La Nación, que fue el primero en dar a conocer la novedad. De la investigación participaron más de 40 centros de salud de España, además de dos centros de Reino Unido y Dinamarca. «Este gen no había estado asociado con la enfermedad. Tampoco había evidencia que asociara este gen con la miocardiopatía hipertrófica», publicó Ochoa en su cuenta de la red Twitter. La investigación comenzó cuando «encontramos cuatro familias diferentes de un pueblito muy chiquito en Murcia, España», relató el pampeano en diálogo telefónico con La Nación. El pueblo tiene menos de 30 mil habitantes y al rastrear los árboles genealógicos de los lugareños, se encontró con que la mayoría de ellos tenía un ancestro común siete generaciones atrás. «Después identificamos la mutación en 30 familias e hicimos un seguimiento por mucho tiempo. De forma que pudimos relacionar el gen FHOD3 con la miocardiopatía hipertrófica».

Enfermedad frecuente.

La miocardiopatía hipertrófica es la enfermedad cardíaca hereditaria más frecuente,

afectando a 1 de cada 500 personas. Su presencia se asocia a un mayor riesgo de problemas cardiovasculares: muerte súbita e insuficiencia cardíaca. También genera un deterioro en la calidad de vida de los pacientes, en razón de los síntomas que presenta.

La enfermedad se produce porque existen mutaciones en genes importantes para el desarrollo del músculo cardíaco que hace que éste crezca de manera desproporcionada; esto se conoce como hipertrofia. Pese a los avances científicos, en más de la mitad de los pacientes la causa genética que produce la enfermedad no puede ser identificada en la actualidad.

«Los deportistas jóvenes que tienen muerte súbita, en muchos casos, es porque tienen miocardiopatía hipertrófica, que es la causa más frecuente de muerte en los menores de 35 años; después de esa edad (la causa más frecuente) es el infarto», explicó el profesional.

Ochoa, que se formó en la Universidad de La Plata y se especializó en la Fundación Favaloro, agregó: «Quien lo padece, tiene mayor riesgo de arritmia y presenta los síntomas de la disnea (falta de aire). Otros son asintomáticos y se detectan cuando van a un control y notan que está incrementado el espesor del corazón».

Un nuevo gen.

El trabajo que Ochoa encabezó para la empresa gallega Health in Code, vinculada al hospital Chuac Juan Canalejo, es novedoso porque permitió descubrir un gen nuevo y ello explicaría entre el 2 y 4 por ciento de las causas de miocardiopatías hipertróficas», contó Ochoa. «Parece poco pero es mucho porque la mitad de las personas que la padecen, no tienen un diagnóstico», acotó. El cardiólogo opinó que lo más importante del trabajo no es la magnitud científica sino la aplicación práctica. «Aunque la publicación nace de la experiencia en genética cardiovascular, lo que busca es dar respuestas que aporten en el manejo clínico de los pacientes. Es decir, convertir el conocimiento en medicina personalizada aplicable a cada paciente en particular, y en especial a los familiares de los mismos».

Estos se beneficiarán de estrategias de screening para detectar aquellos que estén en riesgo o no de contraer la enfermedad antes de que la misma se exprese clínicamente», concluyó el médico desde el otro lado del teléfono.



Ochoa JP1, Sabater-Molina M2, García-Pinilla JM3, Mogensen J4, Restrepo-Córdoba A5, Palomino-Doza J6, Villacorta E7, Martínez-Moreno M8, Ramos-Maqueda J9, Zorio E10, Peña-Peña ML11, García-Granja PE12, Rodríguez-Palomares JF13, Cárdenas-Reyes IJ14, de la Torre-Carpente MM15, Bautista-Pavés A16, Akhtar MM17, Cicerchia MN14, Bilbao-Quesada R18, Mogollón-Jimenez MV19, Salazar-Mendiguchía J20, Mesa Latorre JM21, Arnaez B22, Olavarri-Miguel I23, Fuentes-Cañamero ME24, Lamounier A Jr25, Pérez Ruiz JM26, Climent-Payá V27, Pérez-Sanchez I2, Trujillo-Quintero JP14, Lopes LR28, Repáraz-Andrade A29, Marín-Iglesias R30, Rodríguez-Vilela A31, Sandín-Fuentes M12, Garrote JA32, Cortel-Fuster A33, Lopez-Garrido M2, Fontalba-Romero A34, Ripoll-Vera T35, Llano-Rivas I36, Fernandez-Fernandez X14, Isidoro-García M37, Garcia-Giustiniani D14, Barriales-Villa R38, Ortiz-Genga M25, García-Pavía P5, Elliott PM39, Gimeno JR40, Monserrat L14. Formin Homology 2 Domain

Containing 3 (FHOD3) Is a Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2018 Nov 13;72(20):2457-2467. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.001.

Author information

1. Health in Code S.L., Scientific Department, A Coruña, Spain; Universidade da Coruña, GRINCAR (Cardiovascular Research Group), A Coruña, Spain. Electronic address: juanpablo.ochoa@healthincode.com.
2. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Inherited Cardiac Diseases Unit, Department of Cardiology, Murcia, Spain.
3. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Cardiology, Heart Failure and Inherited Cardiac Diseases Unit, Málaga, Spain.
4. Odense Universitetshospital, Cardiology, Odense, Denmark.
5. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Cardiology, Heart Failure and Inherited Cardiac Diseases Unit, Madrid, Spain; European Reference Network on Rare and Complex Diseases of the Heart.
6. Hospital Universitario 12 de Octubre, Cardiology, Madrid, Spain.
7. Hospital Universitario de Salamanca, Cardiology, Salamanca, Spain.
8. Hospital General Universitario de Elche, Cardiology, Elche, Spain.
9. Hospital Universitario Virgen de Valme, Cardiology, Sevilla, Spain.
10. Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain.
11. Universidade da Coruña, GRINCAR (Cardiovascular Research Group), A Coruña, Spain; Hospital Universitario Virgen del Rocío, Cardiology, Sevilla, Spain.
12. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Cardiology, Valladolid, Spain.
13. Hospital Vall d'Hebron, Cardiology, Barcelona, Spain.
14. Health in Code S.L., Scientific Department, A Coruña, Spain.
15. Hospital Universitario Rio Hortega, Cardiology, Valladolid, Spain.
16. Hospital Universitario San Cecilio, Cardiology, Granada, Spain.
17. Saint Bartholomew's Hospital, Barts Heart Centre, London, United Kingdom; European Reference Network on Rare and Complex Diseases of the Heart.
18. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Cardiology, Vigo, Spain.
19. Hospital San Pedro de Alcántara, Cardiology, Cáceres, Spain.
20. Health in Code S.L., Scientific Department, A Coruña, Spain; Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Genètica i de Microbiologia, Barcelona, Spain.
21. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Clinical Genetics, Alcalá de Henares, Spain.
22. Hospital Sierrallana, Cardiology, Torrelavega, Spain.
23. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Cardiology, Santander, Spain.
24. Hospital Universitario Infanta Cristina, Cardiology, Badajoz, Spain.
25. Health in Code S.L., Scientific Department, A Coruña, Spain; Universidade da Coruña, GRINCAR (Cardiovascular Research Group), A Coruña, Spain.
26. Hospital Regional Universitario "Carlos Haya," Cardiology, Málaga, Spain.
27. Hospital General Universitario de Alicante, Cardiology, Alicante, Spain; Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL-FIDABIO Foundation), Alicante, Spain.

28. Saint Bartholomew's Hospital, Barts Heart Centre, London, United Kingdom; European Reference Network on Rare and Complex Diseases of the Heart; University College London Institute for Cardiovascular Science, London, United Kingdom.
29. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Genetics and Molecular Pathology, Vigo, Spain.
30. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, Spain.
31. Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide, Cardiology, El Ferrol, Spain.
32. Hospital Universitario Río Hortega, Molecular Genetics Laboratory, Valladolid, Spain.
33. Hospital Provincial Castellón, Cardiology, Castellon, Spain.
34. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Genetics, Santander, Spain.
35. Hospital Son Llatzer, Cardiology, Inherited Cardiomyopathies Unit, Palma de Mallorca, Spain.
36. Hospital Universitario Cruces, Clinical Genetics, Barakaldo, Spain.
37. Universidad de Salamanca, Medicine, Salamanca, Spain; Hospital Universitario de Salamanca, Molecular Genetics and Pharmacogenetics, Salamanca, Spain.
38. Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, Spain; Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Cardiology, A Coruña, Spain.
39. European Reference Network on Rare and Complex Diseases of the Heart; Saint Bartholomew's Hospital, Barts Heart Centre, London, United Kingdom; University College London Institute for Cardiovascular Science, London, United Kingdom.
40. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Inherited Cardiac Diseases Unit, Department of Cardiology, Murcia, Spain; European Reference Network on Rare and Complex Diseases of the Heart.

Abstract

BACKGROUND:

The genetic cause of hypertrophic cardiomyopathy remains unexplained in a substantial proportion of cases. Formin homology 2 domain containing 3 (FHOD3) may have a role in the pathogenesis of cardiac hypertrophy but has not been implicated in hypertrophic cardiomyopathy.

OBJECTIVES:

This study sought to investigate the relation between FHOD3 mutations and the development of hypertrophic cardiomyopathy.

METHODS:

FHOD3 was sequenced by massive parallel sequencing in 3,189 hypertrophic cardiomyopathy unrelated probands and 2,777 patients with no evidence of cardiomyopathy (disease control subjects). The authors evaluated protein-altering candidate variants in FHOD3 for cosegregation, clinical characteristics, and outcomes.

RESULTS:

The authors identified 94 candidate variants in 132 probands. The variants' frequencies were significantly higher in patients with hypertrophic cardiomyopathy (74 of 3,189 [2.32%]) than in disease control subjects (18 of 2,777 [0.65%]; $p < 0.001$) or in the gnomAD database (1,049 of 138,606 [0.76%]; $p < 0.001$). FHOD3 mutations cosegregated with hypertrophic cardiomyopathy in 17 families, with a combined logarithm of the odds score of 7.92, indicative of very strong segregation. One-half of the disease-causing variants were clustered in a small conserved coiled-coil domain (amino acids 622 to 655); odds ratio for hypertrophic cardiomyopathy was 21.8 versus disease control subjects (95% confidence interval: 1.3 to 37.9; $p < 0.001$) and 14.1 against gnomAD (95% confidence interval: 6.9 to 28.7; $p < 0.001$). Hypertrophic cardiomyopathy patients carrying (likely) pathogenic mutations in FHOD3 ($n = 70$) were diagnosed after age 30 years (mean 46.1 ± 18.7 years), and two-thirds (66%) were males. Of the patients, 82% had asymmetric septal hypertrophy (mean 18.8 ± 5 mm); left ventricular ejection fraction $<50\%$ was present in 14% and hypertrabeculation in 16%. Events were rare before age 30 years, with an annual cardiovascular death incidence of 1% during follow-up.

CONCLUSIONS:

FHOD3 is a novel disease gene in hypertrophic cardiomyopathy, accounting for approximately 1% to 2% of cases. The phenotype and the rate of cardiovascular events are similar to those reported in unselected cohorts. The FHOD3 gene should be routinely included in hypertrophic cardiomyopathy genetic testing panels.

KEYWORDS: FHOD3; cardiomyopathies; formins; genetics; hypertrophic cardiomyopathy; sudden death

Comment in

Formins Emerge as a Cause of Hypertrophic Cardiomyopathy: New Genes for Thick Hearts. [J Am Coll Cardiol. 2018]

PMID: 30442288 DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.001