

Polimorfismos genéticos en la región del HLA y susceptibilidad a la disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer: estudio de asociación de genoma completo en el registro CARDIOTOX

Amparo Martínez-Monzonís(1), Nuria López-Trigo(2), Alejandro Blanco-Verea(3), Rocío Gil(3), Alba Adega(3), Estrella Sánchez-Carmona(3), Raquel Cruz(4), Milagros Pedreira(1), Inés Quintela(4), Antonio Buño(5), José Luis López-Sendón(6), Ángel Carracedo(4), José Ramón González-Juanatey(7) y María Brión(8) de (1)Servizo de Cardioloxía do Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Santiago de Compostela (A Coruña) - España, (3)Xenética Cardiovascular, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPMGX), Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña) - España, (2)Xenética Cardiovascular, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña) - España, (4)Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Santiago de Compostela (A Coruña) - España, (5)Departamento de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Paz, Madrid - España, (6)Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPaz), Madrid - España, (7)Cardiología, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Santiago de Compostela (A Coruña) - España y (8)Xenética Cardiovascular, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Santiago de Compostela (A Coruña) - España

Introducción: El papel de la genética en el desarrollo de una disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer (CTRCD) es un desafío emergente en la cardio-oncología. El principal objetivo de este estudio es desvelar la implicación de variantes genéticas comunes en la predisposición individual a desarrollar una CTRCD.

Métodos: Un total de 644 pacientes del registro CARDIOTOX sometidos a tratamiento antineoplásico, principalmente antraciclinas, fueron genotipados utilizando el array AxiomTM Spain Biobank. En el control de calidad se descartaron variantes genéticas mal genotipadas, con una frecuencia del alelo menor inferior a 0.01 y aquellas que se desvían del equilibrio Hardy-Weinberg. Tras un análisis de heterocigosidad y de ancestralidad genética, 50 individuos fueron eliminados. El análisis de asociación de genoma completo (GWAS) se llevó a cabo con 594 pacientes, 81 casos (ausencia de CTRCD o leve) y 513 controles (CTRCD moderada, severa o sintomática). Las herramientas PLINK y R software se utilizaron para el análisis de regresión logística, ajustando por corrección de Bonferroni ($p<8,392 \times 10-8$). Para la anotación funcional de las variantes se ha utilizado la herramienta FUMA.

Resultados: En el estudio de asociación se identificaron 3 regiones cromosómicas de susceptibilidad a la CTRCD (Tabla 1). Destaca el locus chr6p13, con un total de 16 polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) superando el umbral sugestivo de significancia estadística ($p<1*10-5$). En el modelo de regresión logística ajustado por edad, sexo y 10 primeros componentes principales de ancestralidad genética (PCAs), el SNP rs1633021, situado en una

región intergénica cercana al gen HLA-V, ha mostrado la asociación estadística más fuerte (OR= 2,99; IC 95% 1,61-3,38; p= 1,039 x 10-6). La anotación funcional identificó al rs1611209 como el SNP con una mayor puntuación en el predictor CADD (9,479), sugiriendo un posible impacto en la función biológica, mientras que el rs1077433 destacó por su evidencia reguladora (RegulomeDB: 1f), pudiendo afectar a la expresión génica.

Conclusiones: Los resultados apoyan el papel de las variantes genéticas comunes en la región del HLA como moduladoras de la susceptibilidad a la CTRCD. Su replicación en estudios independientes es fundamental antes de su aplicación en la práctica clínica.

Polimorfismos genéticos de susceptibilidad a la CTRCD identificados en el GWAS.

rsID	Cr: posición (GRCh37)	Tipo	Gen	A1/A2	MAF (ENF)	MAF (Casos)	MAF (Controles)	OR (IC 95%)	p	CADD	RDB
rs905581	1:242663386	Intrónica	PLD5	T/C	0,434	0,58	0,395	2,33 (0,19-1,61)	7,209 x 10-6	0,489	5
rs1633021	6:29746869	Intergénica	HLA-V	C/T	0,207	0,327	0,176	2,99 (1,93-4,65)	1,039 x 10-6	4,718	
rs1632988	6:29772395	Upstream	RPL7AP7	A/G	0,251	0,382	0,232	2,58 (1,71-3,88)	5,416 x 10-6	3,596	
rs1629068	6:29765291	Exónica_RNAnc	HLA-V	G/A	0,256	0,388	0,235	2,55 (1,70-3,83)	5,953 x 10-6	6,871	
rs1633041	6:29733223	Intergénica		A/G	0,256	0,383	0,232	2,53 (1,69-3,79)	7,161 x 10-6	6,090	
rs1737041	6:29736229	Intergénica		A/C	0,256	0,375	0,229	2,55 (1,69-3,85)	9,125 x 10-6	0,439	
rs1736994	6:29766596	Intergénica	HLA-V	A/C	0,256	0,383	0,234	2,49 (1,67-3,73)	8,977 x 10-6	5,029	
rs1736983	6:29768049	Upstream	HLA-P	A/G	0,256	0,383	0,235	2,49 (1,66-3,72)	9,446 x 10-6	1,670	
rs885940	6:29739057	Intergénica		T/C	0,256	0,383	0,235	2,49 (1,66-3,72)	9,446 x 10-6	0,803	
rs1632987	6:29772549	Upstream	RPL7AP7	G/C	0,256	0,383	0,235	2,49 (1,66-3,72)	9,446 x 10-6	1,990	7
rs1633004	6:29764663	Exónica_RNAnc	HLA-V	C/T	0,255	0,383	0,235	2,49 (1,66-3,72)	9,446 x 10-6	8,831	
rs1611209	6:29759923	Exónica_RNAnc	HLA-V: HCG4	C/T	0,256	0,383	0,235	2,49 (1,66-3,72)	9,446 x 10-6	9,479	
rs1736959	6:29782470	Intergénica	MICG	T/C	0,256	0,383	0,235	2,49 (1,66-3,72)	9,446 x 10-6	6,060	
-	6:29759885	Exónica_RNAnc	HLA-V:HCG4	A/G	0,256	0,383	0,235	2,49 (1,66-3,72)	9,446 x 10-6	2,561	4
rs1615962	6:29745726	Intergénica	HLA-V	A/G	0,256	0,383	0,235	2,49 (1,66-3,72)	9,446 x 10-6	0,447	
rs1077433	6:29783064	Intergénica	MICG	A/G	0,256	0,383	0,235	2,49 (1,66-3,72)	9,446 x 10-6	0,220	1f
rs1736963	6:29777983	Intergénica	MICG	A/G	0,257	0,383	0,235	2,49 (1,66-3,72)	9,446 x 10-6	0,143	
rs2965667	12:17444733	Intergénica	PSMC1P8	A/T	0,028	0,086	0,027	5,72 (0,39-2,65)	9,191 x 10-6	0,300	6

Cr: Cromosoma; A1: Alelo de efecto o menor; A2: Alelo de no efecto; MAF: Frecuencia del alelo menor; OR: Odds Ratio; IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%; ENF: Europeos No-Finlandeses; RDB: RegulomeDB; CADD: Combined Annotation Dependent Depletion.