PEE

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]
[TIENEN ALGO que DECIR]

Presentado por: Dra. María Sánchez Ledesma

Unidad de Enf. Infecciosas. Coordinadora del Grupo de Endocarditis Hospital Universitario de Salamanca
Profesor Asociado Dpto. Medicina Univ. Salamanca. Profesor Enfermería UPSA

[INTRODUCCIÓN]

[POLIMORFISMOS GENÉTICOS]

[POLIMORFISMOS GENÉTICOS & ENDOCADITIS]

[NUESTROS RESULTADOS]

[PROPUESTA E. MULTICÉNTI

[INTRODUCCIÓN]

[POLIMORFISMOS GENÉTICOS]

[POLIMORFISMOS GENÉTICOS & ENDOCADITIS]

[NUESTROS RESULTADOS]

[PROPUESTA E. MULTICÉNTI

GAESAL PE

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

800 AÑOS
VNIVERSIDAD
DE SALAMANCA

[DECIAMOS AYER]

[DIREMOS MAÑANA]

- Baja incidencia (3-10 casos por 100.000 personas / año)

- Tendencia al “alza” como consecuencia de:

  - Aumento de la población de pacientes con cardiopatías congénitas corregidas.
  - Drogadicción (150-2000 casos por 100.000).
  - El envejecimiento de la población.
  - Aumento de IRAS.
  - Mayor número de prótesis cardiacas y vasculares.
  - Tratamiento con inmunosupresores y comorbilidad.

- Alta mortalidad

GAESAL PE

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

800 AÑOS
VNIVERSIDAD
DE SALAMANCA

[DECIAMOS AYER]

[DIREMOS MAÑANA]

Es mucho más importante saber qué tipo de paciente tiene una enfermedad, que qué clase de enfermedad tiene un paciente.

William Osler

[INTRODUCCIÓN]

[POLIMORFISMOS GENÉTICOS & ENDOCADITIS]

[PROPUESTA E. MULTICÉNTI

[POLIMORFISMOS GENÉTICOS]

[NUESTROS RESULTADOS]

¿Saben que el 99.9% de la secuencia de ADN de dos individuos diferentes es la misma?

Las diferencias fenotípicas y la susceptibilidad a ciertas enfermedades de estos individuos radica en el 0.1% de variación

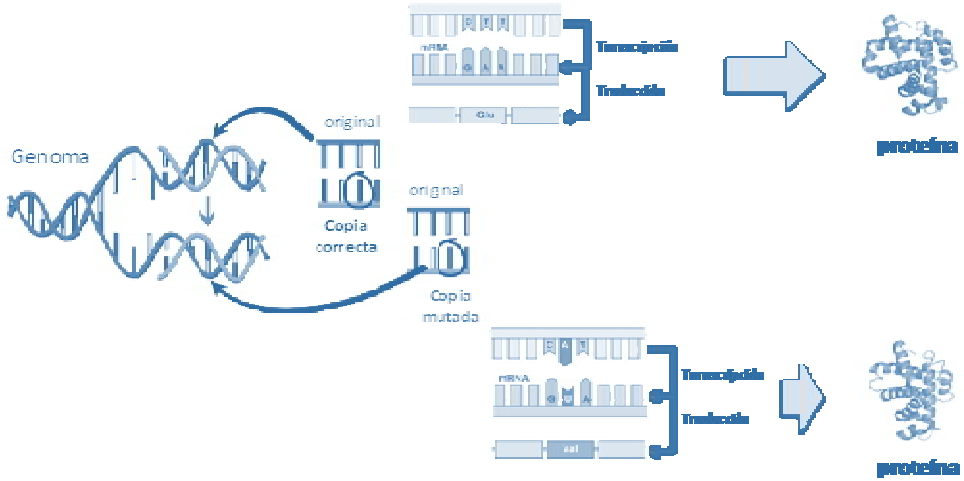
Estas variaciones se conocen como POLIMORFISMOS GENÉTICOS

En el DNA humano, uno de cada pocos cientos de nucleótidos varía de un individuo a otro sin que necesariamente conlleve una expresión fenotípica, a cada una de estas variaciones de denomina polimorfismo.

Los SNPs son diferencias en una sola base de la secuencia del DNA que pueden ser observadas en distintos individuos de la población.

Una variante polimórfica, en un gen dado, puede asociarse con un fenotipo determinado o una susceptibilidad aumentada a padecer una enfermedad específica o por el contrario ser un factor de protección.

Se han realizado estudios de genes candidatos, estudios genómicos de ligamientos y estudios genómicos de asociación



En el DNA humano, uno de cada pocos cientos de nucleótidos varía de un individuo a otro sin que necesariamente conlleve una expresión fenotípica, a cada una de estas variaciones de denomina polimorfismo.

Los SNPs son diferencias en una sola base de la secuencia del DNA que pueden ser observadas en distintos individuos de la población.

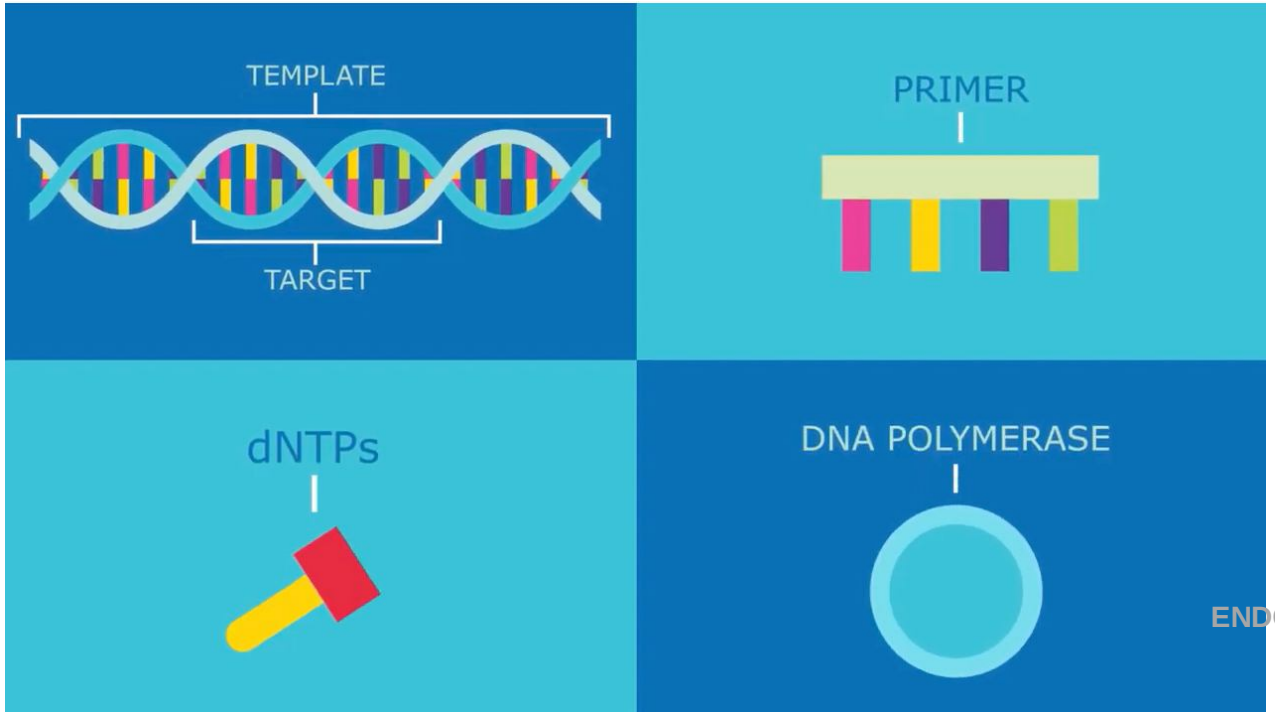
Una variante polimórfica, en un gen dado, puede asociarse con un fenotipo determinado o una susceptibilidad aumentada a padecer una enfermedad específica o por el contrario ser un factor de protección.

Se han realizado estudios de genes candidatos, estudios genómicos de ligamientos y estudios genómicos de asociación

MISSISSIPPI
MIISSISSIPPI

Susceptibilidad a enfermedad
Resistencia a fármaco
Protección a enfermedad
Metabolizador lento

[POLIMORFISMOS GENÉTICOS IMPORTANCIA Y APLICACIONES]



CÉLULAS MONONUCLEADAS
AISLAMIENTO DNA
PURIFICACIÓN DEL DNA
CUANTIFICACIÓN

AMPLIFICACIÓN POR PCR
ENDONUCLEASAS DE RESTRICCIÓN

SONDAS TAQMAN

[POLIMORFISMOS GENÉTICOS CÓMO SE ESTUDIAN]

Susceptibilidad / Riesgo

Cancer Med. 2019 Oct 21. doi: 10.1002/cam4.2600. [Epub ahead of print]

MicroRNA-binding site polymorphisms and risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis.

Gholami M[1,2], Larijani B[2], Sharifi F[3], Hasani-Ranjbar S[1], Taslimi R[4], Bastami M[5], Atlasi R[6], Amoli MM[7].

SNPs

Respuesta a fármacos

Int J Mol Sci. 2019 Aug 31;20(17). pii: E4274. doi: 10.3390/ijms20174274.

Molecular Functionality of Cytochrome P450 4 (CYP4) Genetic Polymorphisms and Their Clinical Implications.

Jarrar YB[1], Lee SJ[2].

Pronóstico

Medicine (Baltimore). 2018 Nov;97(45):e13160. doi: 10.1097/MD.0000000000013160.

Tumor necrosis factor-alpha-308 gene promoter polymorphism associates with survival of cancer patients: A meta-analysis.

Yi F[1], Shi X[2], Pei X[2], Wu X[2].

Open Access Review
Article

DOI: 10.7759/cureus.3210

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

Genetic Predisposition to Infectious Disease

Nikolai Klebanov [1]

[“BIG SIX” GENETIC VARIANTS]

Year	Disease	Gene	Effect	Notes
1954	*Plasmodium falciparum malaria*	Hemoglobin subunit beta (HBB)	Protective	Increased red blood cell (RBC) turnover and abnormal shape à increased uptake by macrophages; decreased parasite growth
1976	*Plasmodium vivax malaria*	Duffy antigen receptor (DARC)	Protective	Duffy glycoprotein is an RBC surface receptor for *P. vivax;* abnormal or missing receptor leads to impaired parasite penetration
1991	Creutzfeldt-Jacob disease (CJD)	PRiON protein (PRNP)	Susceptible	Homozygous PRNP mutations predispose to CJD. 51% of the general population is PRNP heterozygous
1995	*Plasmodium falciparum malaria*	Band 3 anion transport protein (SLC4A1)	Protective	Southeast Asian ovalocytosis (SAO) is similar (but distinct from) hereditary elliptocytosis. Entry of *P. falciparum* is impaired.
1996	Human immunodeficiency virus 1 (HIV-1)	Chemokine receptor 5 (CCR5)	Protective	Altered CCR5 co-receptor (such as seen in CCR5Δ32 mutation) leads to impaired viral T-cell entry and slower progression to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)
2003	Norwalk virus (norovirus)	Fucosyltransferase 2 (FUT2)	Protective	*FUT2* variants lead to non-secretor phenotype; gut cells do not express ligands necessary for binding of the GII.4 norovirus strain

[PREDISPOSICIÓN GENÉTICA ENFERMEDADES INFECCIOSAS]

[INTRODUCCIÓN]

[POLIMORFISMOS GENÉTICOS]

[POLIMORFISMOS GENÉTICOS & ENDOCARDITIS]

[NUESTROS RESULTADOS]

[PROPUESTA E. MULTICÉNTI

Rev Esp Cardiol. 2011;64(11):1056–1059

Comunicación breve

El polimorfismo R753Q del *toll-like receptor 2* se asocia a un aumento en el riesgo de sufrir endocarditis infecciosa

Juan Bustamante[a,*], Eduardo Tamayo[b], Santiago Flórez[a], Juan J. Telleria[c], Elena Bustamante[b], Javier López[d], J. Alberto San Román[d] y F. Javier Álvarez[e]

[a] Servicio de Cirugía Cardiaca, Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España
[b] Servicio de Anestesiología y Cuidados Críticos, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España
[c] Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM/CSIC), Universidad de Valladolid, Valladolid, España
[d] Servicio de Cardiología, Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España
[e] Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

GAESAL PE

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

[POBLACIÓN]	65 pacientes con EI vs 66 voluntarios sanos
[POLIMORFISMOS]	*Toll-like receptors (TLR) -> TLR2 (R753Q, R677W), TLR4 (D299G, T399I) y CD14 (C-159T)*
[COMENTARIO]	*Toll-like receptors* (TLR) -> sistema inmunitario innato TLR reconocen diferentes componentes antigénicos de los patógenos

Rev Esp Cardiol. 2011;64(11):1056–1059

Comunicación breve

El polimorfismo R753Q del *toll-like receptor 2* se asocia a un aumento en el riesgo de sufrir endocarditis infecciosa

Juan Bustamante[a,*], Eduardo Tamayo[b], Santiago Flórez[a], Juan J. Telleria[c], Elena Bustamante[b], Javier López[d], J. Alberto San Román[d] y F. Javier Álvarez[e]

[a] Servicio de Cirugía Cardiaca, Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España
[b] Servicio de Anestesiología y Cuidados Críticos, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España
[c] Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM/CSIC), Universidad de Valladolid, Valladolid, España
[d] Servicio de Cardiología, Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España
[e] Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

GAESAL PE

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

[POBLACIÓN]	65 pacientes con EI vs 66 voluntarios sanos
[POLIMORFISMOS]	*Toll-like receptors (TLR) -> TLR2 (R753Q, R677W), TLR4 (D299G, T399I) y CD14 (C-159T)*
[COMENTARIO]	*Toll-like receptors* (TLR) -> sistema inmunitario innato TLR reconocen diferentes componentes antigénicos de los patógenos

TLR2 R753Q se asocia a un aumento significativo en el riesgo de sufrir endocarditis infecciosa (76% eran EI por G+)

TLR4 no se observó una correlación positiva, probablemente debido a que sólo el 7,7% de los pacientes presentaron endocarditis por Gram-negativos

Cytokine 71 (2015) 16–21

Contents lists available at ScienceDirect

Cytokine

journal homepage: www.journals.elsevier.com/cytokine

An association between single nucleotide polymorphisms within *TLR* and *TREM-1* genes and infective endocarditis

Alexey S. Golovkin [a,*], Anastasia V. Ponasenko [a], Arseniy E. Yuzhalin [d], Ramil R. Salakhov [a], Maria V. Khutornaya [a], Anton G. Kutikhin [b,c], Natalia V. Rutkovskaya [a], Yulia Yu. Savostyanova [a], Leonid S. Barbarash [a]

[POBLACIÓN]	110 pacientes con EI vs 300 voluntarios sanos
[POLIMORFISMOS]	*Toll-like receptors (TLR) -> TLR1 (rs5743551, rs5743611), TLR2 (rs3804099, rs5743708), TLR4 (rs4986790, rs4986791), TLR6 (rs3775073, rs5743810), and TREM-1 (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237)*
[COMENTARIO]	*Toll-like receptors* (TLR) -> sistema inmunitario innato *Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1* (TREM-1) –> respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos y monocitos.

Cytokine 71 (2015) 16–21

Contents lists available at ScienceDirect

Cytokine

journal homepage: www.journals.elsevier.com/cytokine

An association between single nucleotide polymorphisms within *TLR* and *TREM-1* genes and infective endocarditis

Alexey S. Golovkin [a,*], Anastasia V. Ponasenko [a], Arseniy E. Yuzhalin [d], Ramil R. Salakhov [a], Maria V. Khutornaya [a], Anton G. Kutikhin [b,c], Natalia V. Rutkovskaya [a], Yulia Yu. Savostyanova [a], Leonid S. Barbarash [a]

[POBLACIÓN]	110 pacientes con EI vs 300 voluntarios sanos
[POLIMORFISMOS]	*Toll-like receptors (TLR) -> TLR1 (rs5743551, rs5743611), TLR2 (rs3804099, rs5743708), TLR4 (rs4986790, rs4986791), TLR6 (rs3775073, rs5743810), and TREM-1 (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237)*
[COMENTARIO]	*Toll-like receptors* (TLR) -> sistema inmunitario innato *Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1* (TREM-1) –> respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos y monocitos.

TLR6 rs3775073 se asocia con un incremento x2 a EI

No relación con TLR o TREM1

Cytokine 71 (2015) 16–21

Contents lists available at ScienceDirect

Cytokine

journal homepage: www.journals.elsevier.com/cytokine

An association between single nucleotide polymorphisms within *TLR* and *TREM-1* genes and infective endocarditis

Alexey S. Golovkin [a,*], Anastasia V. Ponasenko [a], Arseniy E. Yuzhalin [d], Ramil R. Salakhov [a], Maria V. Khutornaya [a], Anton G. Kutikhin [b,c], Natalia V. Rutkovskaya [a], Yulia Yu. Savostyanova [a], Leonid S. Barbarash [a]

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

[POBLACIÓN]	110 pacientes con EI vs 300 voluntarios sanos
[POLIMORFISMOS]	*Toll-like receptors (TLR) -> TLR1 (rs5743551, rs5743611), TLR2 (rs3804099, rs5743708), TLR4 (rs4986790, rs4986791), TLR6 (rs3775073, rs5743810), and TREM-1 (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237)*
[COMENTARIO]	*Toll-like receptors* (TLR) -> sistema inmunitario innato *Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1* (TREM-1) –> respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos y monocitos.

Población rusa y operados, jóvenes edad media 48.5 años

No agente causal identificado en 81.80% (n = 90)

[POLIMORFISMOS GENÉTICOS & ENDOCARDITIS]

OPEN ACCESS Freely available online

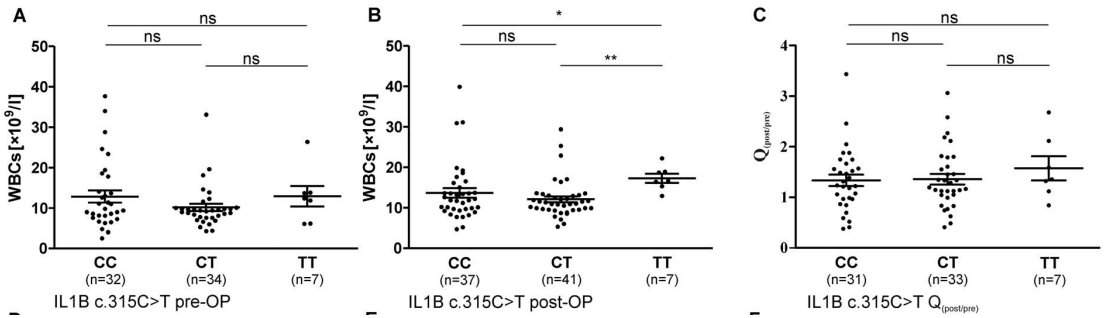
PLOS | ONE

Genetic Variants in Genes of the Inflammatory Response in Association with Infective Endocarditis

Melanie Weinstock, Imke Grimm, Jens Dreier, Cornelius Knabbe, Tanja Vollmer*

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

[POBLACIÓN]	150 aprox pacientes con EI vs 185 voluntarios sanos
[POLIMORFISMOS]	*Interleukin-1b, interleukin-6, interleukin-10, Toll–like receptor-4, Tumor necrosis factor-a, Selectin E, Intercellular adhesion molecule-1*
[COMENTARIO]	*Analizan parámetros bioquímicos.*



[POLIMORFISMOS GENÉTICOS & ENDOCARDITIS]

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS | ONE

Genetic Variants in Genes of the Inflammatory Response in Association with Infective Endocarditis

Melanie Weinstock, Imke Grimm, Jens Dreier, Cornelius Knabbe, Tanja Vollmer*

GAESAL PE

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

[POBLACIÓN]	150 aprox pacientes con EI vs 185 voluntarios sanos
[POLIMORFISMOS]	*Interleukin-1b, interleukin-6, interleukin-10, Toll–like receptor-4, Tumor necrosis factor-a, Selectin E, Intercellular adhesion molecule-1*

[COMENTARIO]

Los genotipos IL6 c.471+870G-A muestran una asociación significativa con EI

Genotipo Selectin-E c.-19 GT tienden a tener mayores valores de leucocitos que aquellos con genotipo GG

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS | ONE

Genetic Variants in Genes of the Inflammatory Response in Association with Infective Endocarditis

Melanie Weinstock, Imke Grimm, Jens Dreier, Cornelius Knabbe, Tanja Vollmer*

GAESAL PE

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

[POBLACIÓN]	150 aprox pacientes con EI vs 185 voluntarios sanos
[POLIMORFISMOS]	*Interleukin-1b, interleukin-6, interleukin-10, Toll–like receptor-4, Tumor necrosis factor-a, Selectin E, Intercellular adhesion molecule-1*

[COMENTARIO]

Todos pacientes operados, la disponibilidad de tejido para extracción fue limitada por lo que no todos los pacientes tienen todos los SNPs analizados

Población heterogénea: Gran variabilidad en severidad de la infección y ATB

ORIGINAL ARTICLE INFECTIOUS DISEASES

Impact of haplotypes of *TNF* in the natural course of infective endocarditis

E. Giannitsioti[1], G. Damoraki[1], C. Rokkas[2], T. Tsaganos[1], A. Fragou[1], S. Kannelaki[1], S. Athanasia[1] and E. J. Giamarellos-Bourboulis[1,3]

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

[POBLACIÓN]	83 pacientes con EI vs 83 voluntarios sanos
[POLIMORFISMOS]	*TNF región promotora 376, 308, 238*
[COMENTARIO]	Seguimiento clínico

ORIGINAL ARTICLE INFECTIOUS DISEASES

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

Impact of haplotypes of *TNF* in the natural course of infective endocarditis

E. Giannitsioti[1], G. Damoraki[1], C. Rokkas[2], T. Tsaganos[1], A. Fragou[1], S. Kannelaki[1], S. Athanasia[1] and E. J. Giamarellos-Bourboulis[1,3]

[POBLACIÓN]	83 pacientes con EI vs 83 voluntarios sanos
[POLIMORFISMOS]	*TNF región promotora 376, 308, 238*
[COMENTARIO]	Los controles eran portadores de menos alelos A en la región promotora 238 de TNF (8.4% versus 1.2%, p 0.003). La presencia de los haplotipos GGA/GAA/AGA fue más frecuente en pacientes con EI (OR 8.22, 95CI% 1.8–37.4, p 0.001). En el análisis multivariante de regresión logística el haplotipo GGG se relacionó con peor evolución clínica (OR, 3.29, 95CI%, 1.05–10.29, p 0.04)

ORIGINAL ARTICLE INFECTIOUS DISEASES

Impact of haplotypes of *TNF* in the natural course of infective endocarditis

E. Giannitsioti[1], G. Damoraki[1], C. Rokkas[2], T. Tsaganos[1], A. Fragou[1], S. Kannelaki[1], S. Athanasia[1] and E. J. Giamarellos-Bourboulis[1,3]

[POBLACIÓN]	83 pacientes con EI vs 83 voluntarios sanos
[POLIMORFISMOS]	*TNF región promotora 376, 308, 238*
[COMENTARIO]	El tiempo de seguimiento no fue estándar para todos los pacientes (de EI a complicación) Mezclan diversos eventos clínicos sin la misma importancia

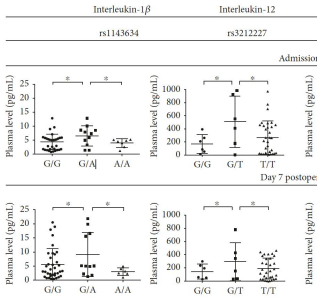
Research Article

Inherited Variation in Cytokine, Acute Phase Response, and Calcium Metabolism Genes Affects Susceptibility to Infective Endocarditis

Anastasia V. Ponasenko,[1] Anton G. Kutikhin,[1] Maria V. Khutornaya,[1] Natalia V. Rutkovskaya,[1] Natalia V. Kondyukova,[1] Yuri N. Odarenko,[1] Yana V. Kazachek,[1] Anna V. Tsepokina,[1] Leonid S. Barbarash,[1] and Arseniy E. Yuzhalin[2]

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

[POBLACIÓN]	123 pacientes con EI vs 300 voluntarios sanos
[POLIMORFISMOS]	*35 SNPs en 22 genes implicados en patrones microbianos, citoquinas, reactantes fase aguda, hemostasia, alteraciones lipídicas y metabolismo del calcio*
[COMENTARIO]	Medición niveles citoquinas plasmáticas



[POLIMORFISMOS GENÉTICOS & ENDOCARDITIS]

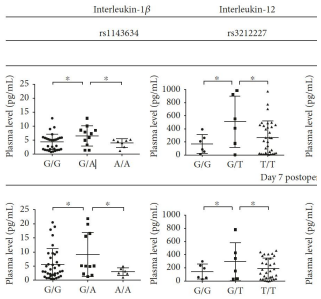
Research Article

Inherited Variation in Cytokine, Acute Phase Response, and Calcium Metabolism Genes Affects Susceptibility to Infective Endocarditis

Anastasia V. Ponasenko,[1] Anton G. Kutikhin,[1] Maria V. Khutornaya,[1] Natalia V. Rutkovskaya,[1] Natalia V. Kondyukova,[1] Yuri N. Odarenko,[1] Yana V. Kazachek,[1] Anna V. Tsepokina,[1] Leonid S. Barbarash,[1] and Arseniy E. Yuzhalin[2]

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

[POBLACIÓN]	123 pacientes con EI vs 300 voluntarios sanos
[POLIMORFISMOS]	*35 SNPs en 22 genes implicados en patrones microbianos, citoquinas, reactantes fase aguda, hemostasia, alteraciones lipídicas y metabolismo del calcio*
[COMENTARIO]	Medición niveles citoquinas plasmáticas



Genotipos heterocigóticos rs1143634 y rs3212227 se asocian con un riesgo disminuido de EI y unos niveles más altos de IL-1β e IL-12

[POLIMORFISMOS GENÉTICOS & ENDOCARDITIS]

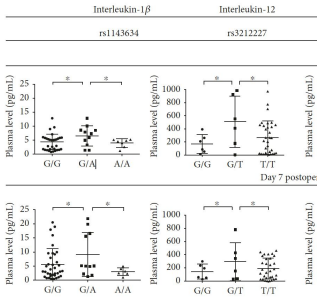
Research Article

Inherited Variation in Cytokine, Acute Phase Response, and Calcium Metabolism Genes Affects Susceptibility to Infective Endocarditis

Anastasia V. Ponasenko,[1] Anton G. Kutikhin,[1] Maria V. Khutornaya,[1] Natalia V. Rutkovskaya,[1] Natalia V. Kondyukova,[1] Yuri N. Odarenko,[1] Yana V. Kazachek,[1] Anna V. Tsepokina,[1] Leonid S. Barbarash,[1] and Arseniy E. Yuzhalin[2]

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

[POBLACIÓN]	123 pacientes con EI vs 300 voluntarios sanos
[POLIMORFISMOS]	*35 SNPs en 22 genes implicados en patrones microbianos, citoquinas, reactantes fase aguda, hemostasia, alteraciones lipídicas y metabolismo del calcio*
[COMENTARIO]	Medición niveles citoquinas plasmáticas



G/A rs1143634 (IL1B), G/T rs3212227 IL12B , A/G rs1130864 CRP, alelo G rs1801197 CALCR -> menor riesgo de EI

T/T rs1205 CRP gene -> mayor riesgo EI

[POLIMORFISMOS GENÉTICOS & ENDOCARDITIS]

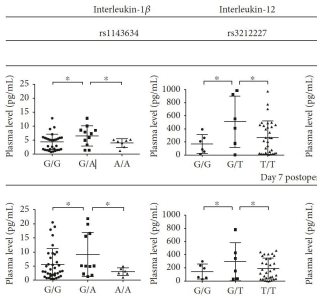
Research Article

Inherited Variation in Cytokine, Acute Phase Response, and Calcium Metabolism Genes Affects Susceptibility to Infective Endocarditis

Anastasia V. Ponasenko,[1] Anton G. Kutikhin,[1] Maria V. Khutornaya,[1] Natalia V. Rutkovskaya,[1] Natalia V. Kondyukova,[1] Yuri N. Odarenko,[1] Yana V. Kazachek,[1] Anna V. Tsepokina,[1] Leonid S. Barbarash,[1] and Arseniy E. Yuzhalin[2]

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

[POBLACIÓN]	123 pacientes con EI vs 300 voluntarios sanos
[POLIMORFISMOS]	*35 SNPs en 22 genes implicados en patrones microbianos, citoquinas, reactantes fase aguda, hemostasia, alteraciones lipídicas y metabolismo del calcio*
[COMENTARIO]	Medición niveles citoquinas plasmáticas



Recogida de datos clínicos retrospectiva, diferencias en la severidad clínica

Población rusa y sólo operados

[POLIMORFISMOS GENÉTICOS & ENDOCARDITIS]

ELSEVIER
INSTITUT PASTEUR
Microbes and Infection 13 (2011) 216–225
www.elsevier.com/locate/micinf

Original article

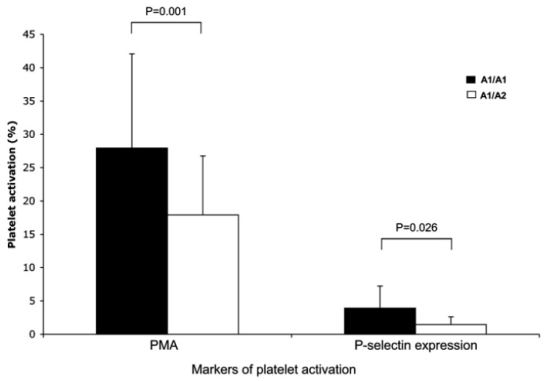
Platelet receptor polymorphisms do not influence *Staphylococcus aureus*–platelet interactions or infective endocarditis

Shruti Daga [a,b], James G. Shepherd [a,b], J. Garreth S. Callaghan [a,b], Rachel K.Y. Hung [a,b], Dana K. Dawson [b], Gareth J. Padfield [b], Shi Y. Hey [a,b], Robyn A. Cartwright [a], David E. Newby [b], J. Ross Fitzgerald [a,*]

[POBLACIÓN] 40 pacientes con EI vs 160 voluntarios sanos

[POLIMORFISMOS] *GPIIIa antígeno plaquetario PlA1/A2 & FcgRIIa H131R genotipo*

[COMENTARIO] Seguimiento clínico
Ensayos in-vitro



ELSEVIER
INSTITUT PASTEUR
Microbes and Infection 13 (2011) 216–225
www.elsevier.com/locate/micinf

Original article

Platelet receptor polymorphisms do not influence *Staphylococcus aureus*–platelet interactions or infective endocarditis

Shruti Daga [a,b], James G. Shepherd [a,b], J. Garreth S. Callaghan [a,b], Rachel K.Y. Hung [a,b], Dana K. Dawson [b], Gareth J. Padfield [b], Shi Y. Hey [a,b], Robyn A. Cartwright [a], David E. Newby [b], J. Ross Fitzgerald [a,*]

[POBLACIÓN]	40 pacientes con EI vs 160 voluntarios sanos
[POLIMORFISMOS]	*GPIIIa antígeno plaquetario PlA1/A2 & FcgRIIa H131R genotipo*
[COMENTARIO]	GPIIIa &FcgRIIa receptor plaquetario (SNPs) NO influyen en las interacciones entre S. Aureus y la plaquetas (in vitro) ni en el curso clínico de la endocarditis

Human Genetic Susceptibility to Native Valve *Staphylococcus aureus* Endocarditis in Patients With *S. aureus* Bacteremia: Genome-Wide Association Study

frontiers in Microbiology

Karen Moreau[1], Alisson Clemenceau[2], Vincent Le Moing[3], David Messika-Zeitoun[4,5], Paal S. Andersen[6], Niels E. Bruun[6,7], Robert L. Skov[6], Florence Couzon[1], Coralie Bouchiat[1,8], Marie L. Erpelding[9], Alex van Belkum[10], Yohan Bossé[2,11], Xavier Duval[12,13], Francois Vandenesch[1,8]*, the French VIRSTA-AEPEI, COFRASA Study Groups and the Danish DANSAB Study Group[†]*

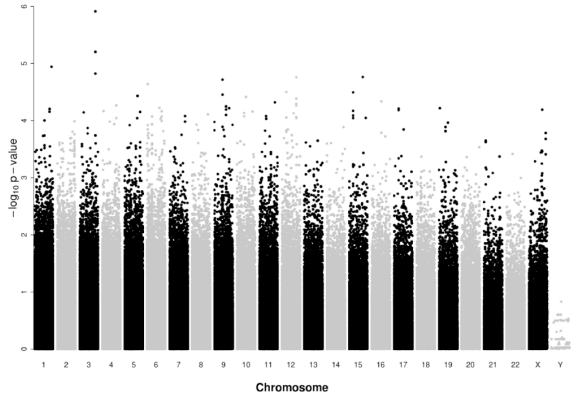
GAESAL PE

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

[POBLACIÓN] 67 pacientes con S. Aureus EI vs 72 bacteriemia por S. Aureus

[POLIMORFISMOS] *GWAS (631,710 SNPs)*

[COMENTARIO]



4 SNPs localizados en el cromosoma 3 se asociaron con EI (S. Aureus) ($p < 1 \times 10^{-5}$), sin embargo no alcanza la significación para estudios convencionales de genoma ($p < 1 \times 10^{-8}$)

Human Genetic Susceptibility to Native Valve *Staphylococcus aureus* Endocarditis in Patients With *S. aureus* Bacteremia: Genome-Wide Association Study

frontiers in Microbiology

Karen Moreau[1], Alisson Clemenceau[2], Vincent Le Moing[3], David Messika-Zeitoun[4,5], Paal S. Andersen[6], Niels E. Bruun[6,7], Robert L. Skov[6], Florence Couzon[1], Coralie Bouchiat[1,8], Marie L. Erpelding[9], Alex van Belkum[10], Yohan Bossé[2,11], Xavier Duval[12,13], Francois Vandenesch[1,8]*, the French VIRSTA-AEPEI, COFRASA Study Groups and the Danish DANSAB Study Group[†]*

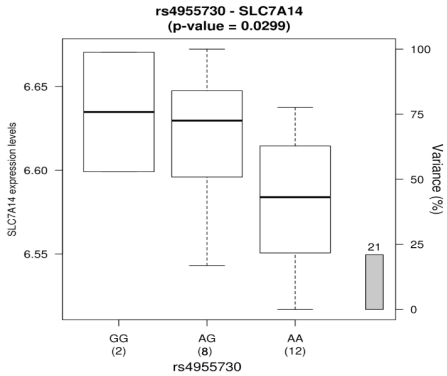
GAESAL PE

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

[POBLACIÓN] 67 pacientes con S. Aureus EI vs 72 bacteriemia por S. Aureus

[POLIMORFISMOS] *GWAS (631,710 SNPs and 139 sujetos)*

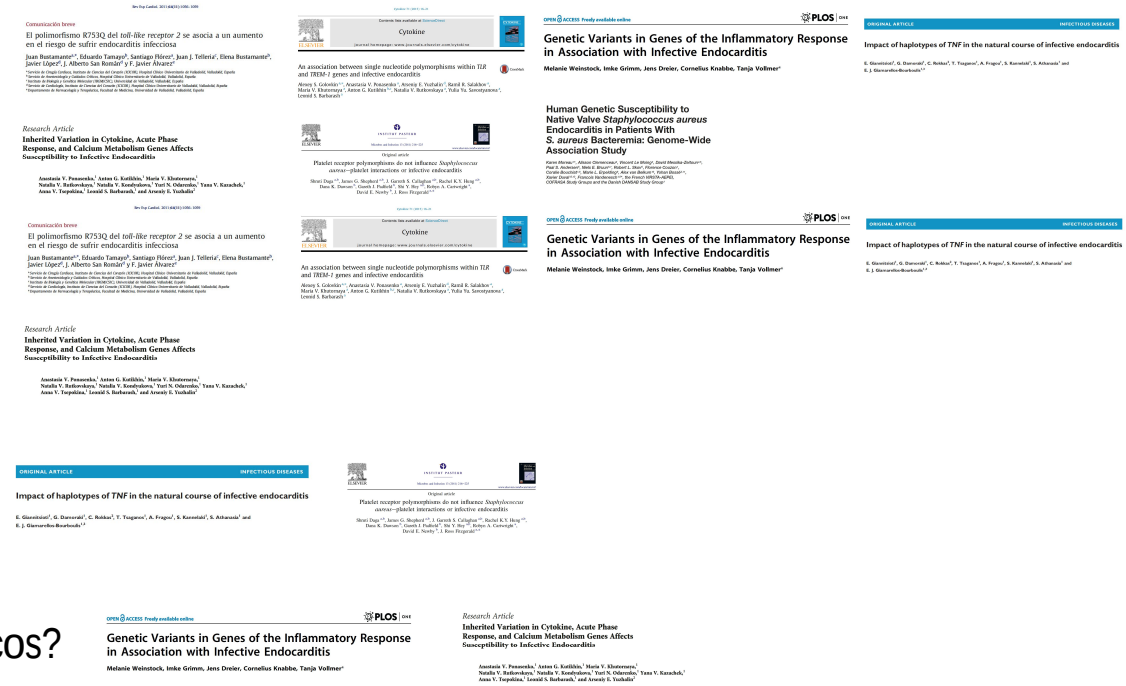
[COMENTARIO]



Sólo estudia endocarditis por S.aureus y los controles son pacientes con bacteriemia por S.aureus sin endocarditis

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

- Existe una relación
- Genes inflamación / inmunidad
- Relación con eventos clínicos?
- Relación con parámetros analíticos?



[CONCLUSIONES DE LOS ESTUDIOS]

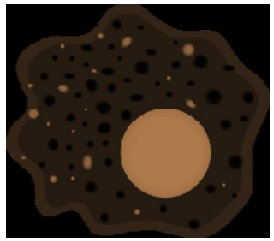
[INTRODUCCIÓN]

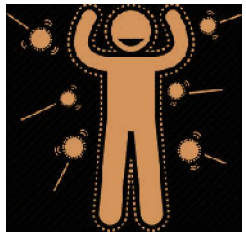
[POLIMORFISMOS GENÉTICOS]

[POLIMORFISMOS GENÉTICOS & ENDOCADITIS]

[NUESTROS RESULTADOS]

[PROPUESTA E. MULTICÉNTI





[PRONÓSTICO]

[ANALÍTICA]

[MICRO]

[REFLEXIONES]

- Analizar si existen diferencias a nivel genético en genes que codifican moléculas implicadas en la inflamación en pacientes con endocarditis y sujetos sin endocarditis

- Analizar en pacientes con endocarditis el germen responsable según la distribución de los genotipos de los polimorfismos Rs2069762 **IL2**, Rs1800795 **IL6**, Rs6887695 **IL12B**, Rs2515924 **TNFA**

- Analizar en pacientes con endocarditis los valores de diversos marcadores inflamatorios según la distribución de los genotipos de los polimorfismos Rs2069762 **IL2**, Rs1800795 **IL6**, Rs6887695 **IL12B**, Rs2515924 **TNFA**

- Analizar en pacientes con endocarditis el pronóstico según la distribución de los genotipos de los polimorfismos Rs2069762 **IL2**, Rs1800795 **IL6**, Rs6887695 **IL12B**, Rs2515924 **TNFA**

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

[PROGRAMA 1.
[PREDISPOSICIÓN A PADECER EI SEGÚN POLIMORFISMOS EN INFLAMACIÓN]

[PROGRAMA 2.
[GERMEN RESPONSABLE SEGÚN DISTRIBUCIÓN DE POLIMORFISMOS]

[PROGRAMA 3.
[VALORES DE INFLAMACIÓN CON POLIMORFISMOS GENÉTICOS]

[PROGRAMA 4.
[PRONÓSTICO SEGÚN LA DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS

[PROGRAMAS DE ESTUDIO DE POLIMORI

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

[POBLACIÓN] Pacientes con endocarditis según criterios de Duke vs pacientes controles

[N] 54 + 189 (IL2 & IL6)

[POLIMORFISMOS] Rs2069762 **IL2**, Rs1800795 **IL6**, Rs6887695 **IL12B**, Rs2515924 **TNFA**

	AA	AC	CC	GG	GC	CC	CC	CT	TT
Rs2069762 IL2	32.5	55	7.5						
Rs1800795 IL6				60	30	10			
Rs6887695 IL12B				22.5	50	27.5			
Rs2515924 TNFA							20	32.5	47.5

[NUESTROS RESULTADOS]

Edad		66,53 ± 13,46
Sexo masculino		67, 5 %
Índice Charlson		2,56 ± 2,1
Cardiopatía		67,5 %
IAM		15 %
IC		45 %
Prótesis cardiaca		45 %
Cardiopatía congénita		12,5 %
Fibrilación auricular		30 %
UDVP		5 %
Diabetes mellitus	**sin lesión de órgano diana**	20 %
	con lesión de órgano diana	10 %

Cáncer		17,5 %
Leucemia		7,5 %
ERC	**Leve**	17,5 %
	Moderada grave*	10 %
Tratamiento inmunosupresor		10 %
Procedimientos previos		12,5 %
Procedimientos dentales		10 %
Puerta de entrada	**Vía periférica**	2,5 %
	Vía central	5 %
	Herida	10 %
	Sonda urinaria	2,5 %

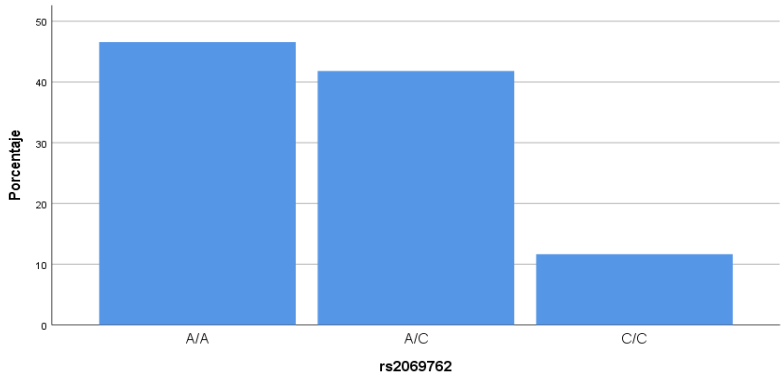
[CARACTERÍSTICAS BASALES]

Válvula	Tipo	Frecuencia
Mitral	Biológica	2,5 %
	Mecánica	12,5 %
Aórtica	Biológica	12,5 %
	Mecánica	12,5 %
	TAVI	5 %
Tricúspide		5 %

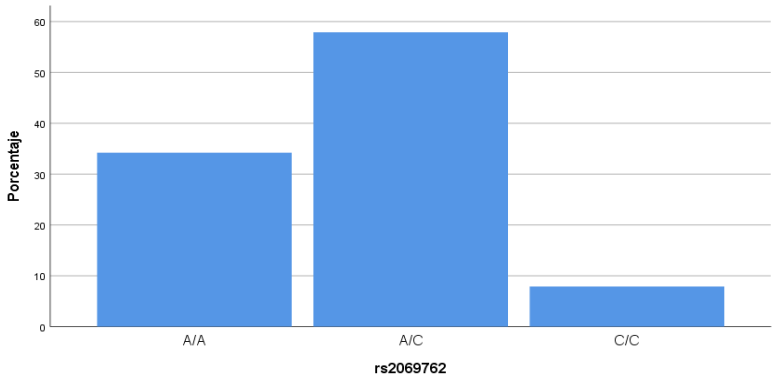
[CARACTERÍSTICAS BASALES]

[Rs2069762 IL2]

[CONTROLES]



[ENDOCARDITIS]

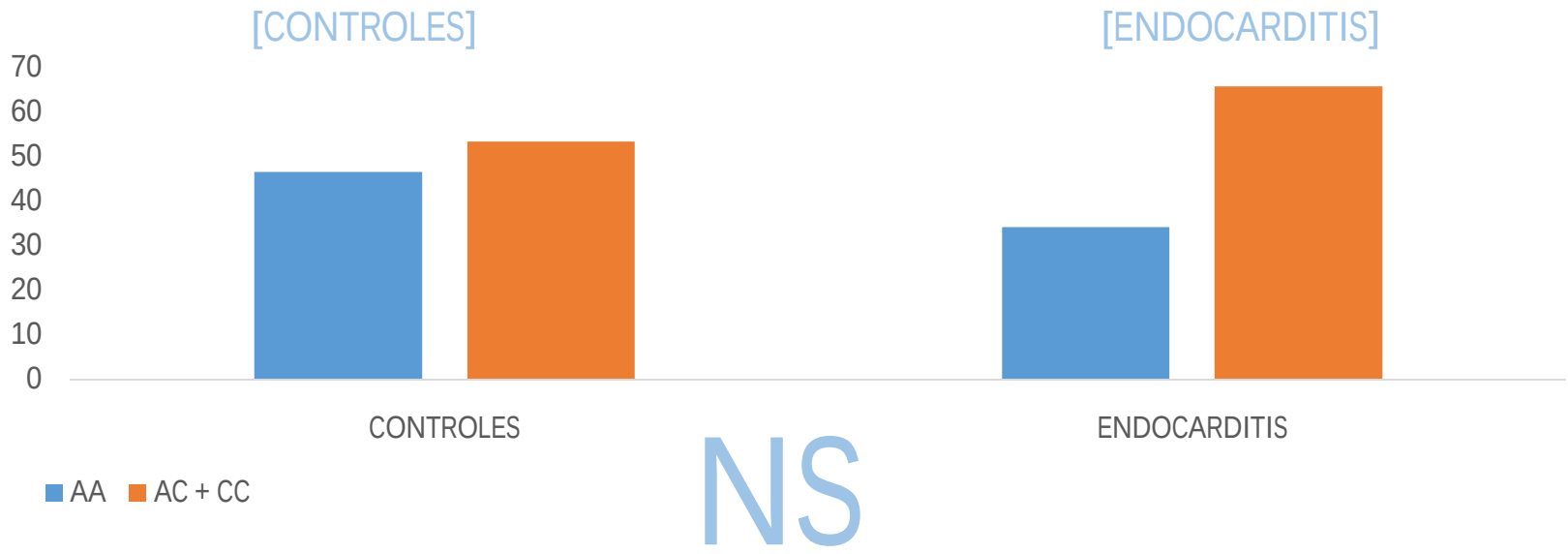


NS

[ENDOCARDITIS VS CONTROLES]

[Rs2069762 IL2]

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

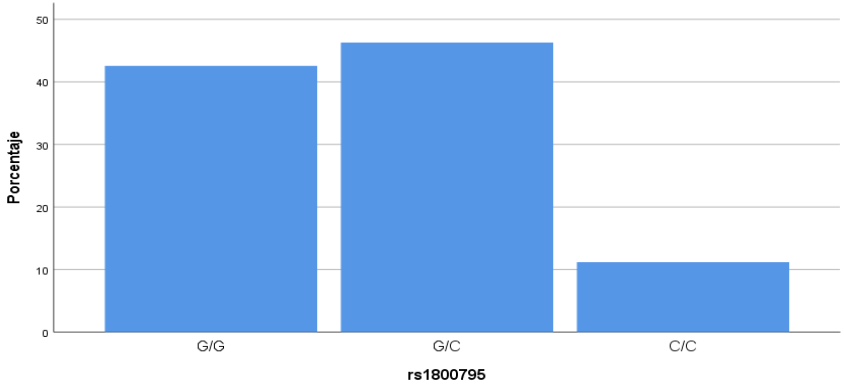


[ENDOCARDITIS VS CONTROLES]

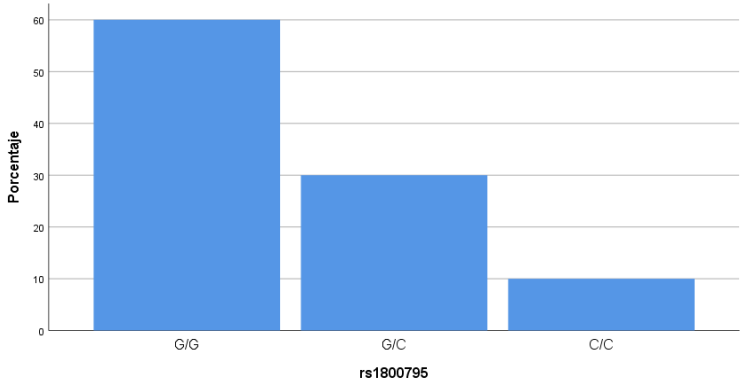
[Rs1800795 IL6]

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

[CONTROLES]



[ENDOCARDITIS]

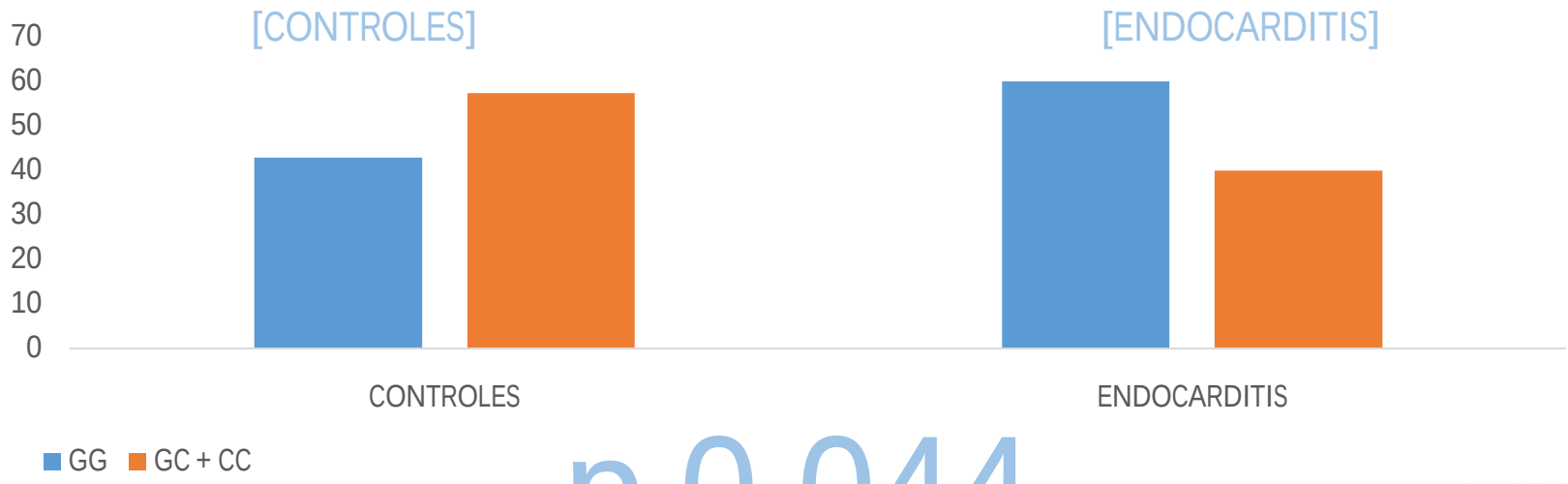


NS

[ENDOCARDITIS VS CONTROLES]

[Rs1800795 IL6]

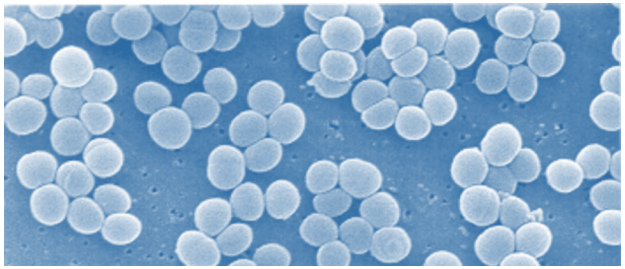
[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]



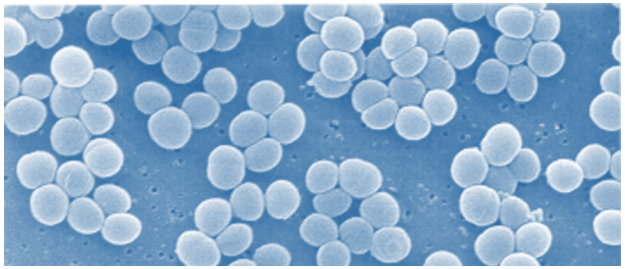
p 0.044

Ser portador del alelo C protege frente a EI

[ENDOCARDITIS VS CONTROLES]



SAMS	12,5 %
SAMR	7,5 %
SCN	10,0 %
S.viridans	2,5 %
SBH	7,5 %
Enterococo	12,5 %
E.coli	2,5 %
Otros	17,5 %



[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

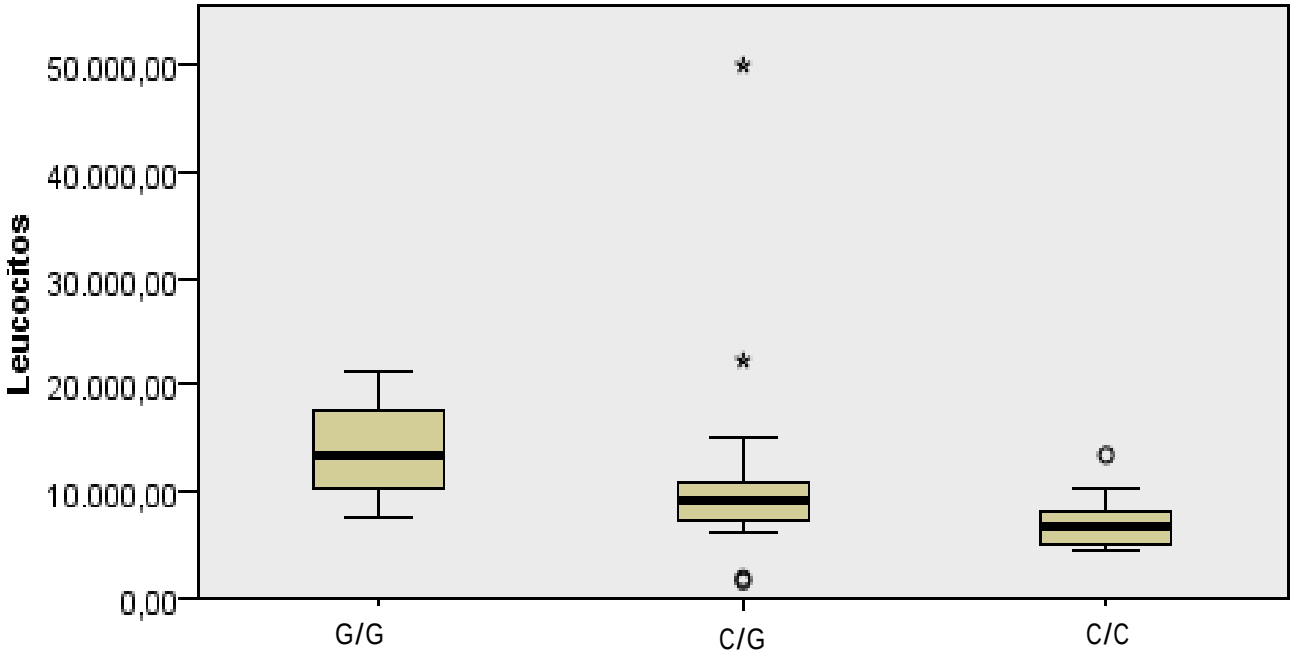
NS

SAMS	12,5 %
SAMR	7,5 %
SCN	10,0 %
S.viridans	2,5 %
SBH	7,5 %
Enterococo	12,5 %
E.coli	2,5 %
Otros	17,5 %

	Valor del estadístico*	Significación bilateral
Rs2069762 IL2	23,393	N.S. (p = 0,527)
Rs1800795 IL6	9,305	N.S. (p = 0,955)
Rs6887695 IL12B	12,751	N.S. (p = 0,591)
Rs2515924 TNFA	11,697	N.S. (p = 0,729)

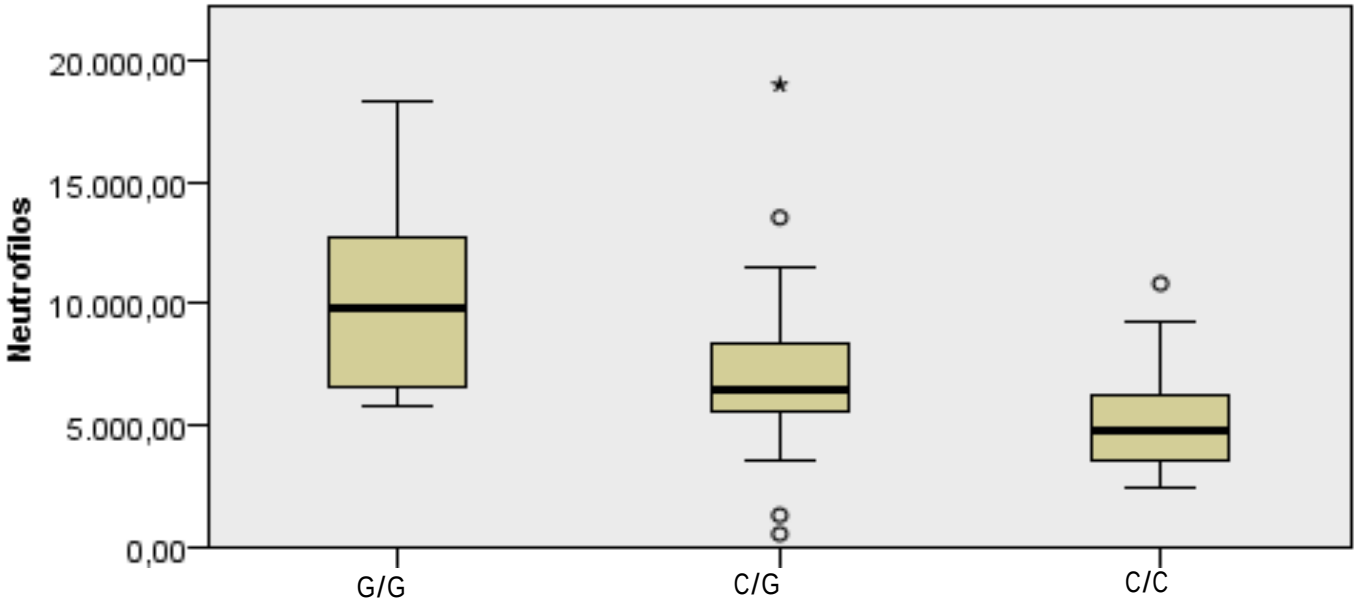
	Leucocitos	Neutrófilos	PCR	Procalcitonina	LDH
Rs2069762 IL2	N.S (p = 0,476)	N.S. (p = 0,648)	N.S. (p = 0,752)	N.S. (p = 0,456)	N.S. (p = 0,694)
Rs1800795 IL6	N.S. (p=0,649)	N.S. (p = 0,614)	N.S. (p = 0,865)	N.S. (p = 0,280)	N.S. (p = 0,805)
Rs6887695 IL12B	p = 0,08	p = 0,018	N.S. (p = 0,514)	N.S. (p = 0,64)	N.S. (p = 0,152)
Rs2515924 TNFA	N.S. (p = 0,053)	N.S. (p = 0,07)	N.S. (p = 0,548)	N.S. (p = 0,118)	N.S. (p = 0,597)

IL12B


Leucocitos
50.000,00
40.000,00
30.000,00
20.000,00
10.000,00
0,00
G/G
C/G
C/C

p 0.08

IL12B



p 0.01

	Pronóstico	Estado vital al alta	Muerte a 30 días	Necesidad de cirugía	Embolia séptica	Shock séptico
Rs2069762 IL2	N.S. (p = 0,705)	N.S. (p = 1)	N.S. (p = 0,693)	N.S. (p = 0,646)	N.S. (p = 1)	N.S. (p = 0,323)
Rs1800795 IL6	N.S. (p = 0,073)	N.S. (p = 0,11)	N.S. (p = 0,198)	N.S. (p = 0,677)	N.S. (p = 0,134)	N.S. (p = 0,11)
Rs6887695 IL12B	N.S. (p = 0,878)	N.S. (p = 0,563)	N.S. (p = 0,438)	N.S. (p = 0,438)	N.S. (p = 1)	N.S. (p = 0,211)
Rs2515924 TNFA	N.S. (p = 0,287)	N.S. (p = 0,274)	N.S. (p = 0,617)	N.S. (p = 0,269)	N.S. (p = 0,367)	N.S. (p = 0,685)

- **No existen diferencias** en pacientes con endocarditis frente a controles en la distribución de los genotipos de los polimorfismos Rs2069762 IL2, Rs6887695 IL12B, Rs2515924 TNFA

- **Ser portador del alelo C (Rs1800795 IL6) protege frente a endocarditis infecciosa**

- **No existen diferencias** en pacientes con endocarditis en el **germen** responsable según la distribución de los genotipos de los polimorfismos Rs2069762 IL2, Rs1800795 IL6, Rs6887695 IL12B, Rs2515924 TNFA

- En pacientes con endocarditis **existen diferencias** en los valores de **neutrófilos** según la distribución de los genotipos de los polimorfismos Rs6887695 **IL12B.**

- **No existen diferencias en el pronóstico** según la distribución de los genotipos de los polimorfismos Rs2069762 IL2, Rs1800795 IL6, Rs6887695 IL12B, Rs2515924 TNFA.

- **No existen diferencias** en pacientes con endocarditis frente a controles en la distribución de los genotipos de los polimorfismos Rs2069762 IL2, Rs6887695 IL12B, Rs2515924 TNFA

- **Ser portador del alelo C (Rs1800795 IL6) protege frente a endocarditis infecciosa**

- **No existen diferencias** en pacientes con endocarditis en el **germen** responsable según la distribución de los genotipos de los polimorfismos Rs2069762 IL2, Rs1800795 IL6, Rs6887695 IL12B, Rs2515924 TNFA

- En pacientes con endocarditis **existen diferencias** en los valores de **neutrófilos** según la distribución de los genotipos de los polimorfismos Rs6887695 **IL12B.**

- **No existen diferencias en el pronóstico** según la distribución de los genotipos de los polimorfismos Rs2069762 IL2, Rs1800795 IL6, Rs6887695 IL12B, Rs2515924 TNFA.

- Pronóstico y Rs1800795 IL6?

- LIMITACIONES: número de pacientes / grupo control

[TRABAJO EN EQUIPO]

[INTRODUCCIÓN]

[POLIMORFISMOS GENÉTICOS]

[POLIMORFISMOS GENÉTICOS & ENDOCADITIS]

[NUESTROS RESULTADOS]

[PROPUESTA E. MULTICÉNTI

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

Título	**Estudio interhospitalario de Polimorfismos genéticos en Endocarditis Infecciosa (estudio POENI)**
Sponsor	Grupo de trabajo SEICAV Colaboración: Laboratorio de Genética y Medicina Molecular de la USAL (Universidad de Salamanca) y en colaboración con la SEMI.
Población	Pacientes con diagnóstico al alta o antecedentes en años previos de endocarditis infecciosa
Justificación	Enfermedad con baja incidencia pero gran comorbilidad -> necesidad de colaboración entre hospitales. Hay muy pocas publicaciones donde se describen alteraciones en polimorfismos asociados a inflamación que predisponen a padecer endocarditis infecciosa en pacientes con infecciones. Datos insuficientes a nivel nacional y ningún registro nacional previo de polimorfismos genéticos en inflamación. Amplio margen de mejora en resultados clínicos
Objetivos	Analizar si existe predisposición en variaciones de polimorfismos genéticos asociados a la inflamación que justifiquen el aumento de predisposición a padecer endocarditis infecciosa en los pacientes estudiados.
Criterios inclusión	Pacientes con diagnóstico actual o previo de EI definitiva según criterios de Duke modificados (se pueden enviar muestras de pacientes con antecedentes de EI en años previos)
Criterios exclusión	Edad > 18 años No firmar consentimiento informado No es criterio de exclusión que no haya estado ingresado en un Servicio de Medicina Interna
Diseño	Estudio transversal Valorar Plataforma online
Ámbito	Territorio Nacional
Periodo inclusión	Comienzo en Enero 2020
Número de hospitales	Se invitará a participar a través de un comunicado por escrito a través de las distintas sociedades
Número de pacientes estimado	Estimación de 20 centros x 10 casos/año: 200 muestras
Difusión del estudio	A través de página web de Sociedad I y de envío de correo electrónico invitando a la participación en el estudio a los miembros
Participación	Propuesta de protocolo de envlo de muestras colgado en la web, tras el consentimiento por escrito, firmar previa a la extracción de 10 cc de sangre periférica en un tubo de EDTA (una sola muestra por paciente para todo el estudio)se procederá al envlo del laboratorio de genética y medicina molecular de la Universidad de Salamanca) y del consentimiento informado a los pacientes que deberán firmar

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del Doctor responsable del paciente:

_____

Nombre del Hospital:

_____

Teléfono de contacto:

_____

Estimado Señor/a,
Mediante el presente documento se le invita a participar en un estudio de investigación

Este formulario le informará de las características del estudio y los procedimientos a seguir en el mismo. Por favor, lea atentamente la información contenida en este formulario y no dude en contactar con su doctor para cualquier pregunta que le pueda surgir. Asimismo, usted puede consultar con otras personas antes de tomar una decisión.

[ENVIO MUESTRAS]

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

FORMULARIO DE ENVIO DE MUESTRAS

Sólo se enviará 1 tubo por cada paciente que haya tenido endocarditis recientemente o hace años.

Todos los pacientes deberán de haber firmado el consentimiento informado por escrito que quedará en poder del médico responsable de cada hospital.

Las muestras se almacenarán en el Biobanco del Hospital Universitario de Salamanca.

Forma de envío:
5-10ml de sangre en citrato o EDTA (no en heparina)
Envío en sobre acolchado a temperatura ambiente por un servicio de mensajería con entrega en 24h.
(En el caso de hacer los envíos de los pacientes de varios días, los tubos se pueden guardar a 4ºC en nevera durante dos o tres días hasta su envío)

Dirección de envío:

Estudio de polimorfismos genéticos en Endocarditis Infecciosa
Unidad de Medicina Molecular
Departamento de Medicina
Facultad de Medicina
Campus Miguel Unamuno
37007 Salamanca

[POLIMORFISMOS en ENDOCARDITIS]

[ENDOCARDITIS]

								GENÉTICA MOLECULAR
							PCR	PCR
						ENDOCARD. TEAM	ENDOCARD. TEAM	ENDOCARD. TEAM
					ATB	ATB	ATB	ATB
				IMAGEN	IMAGEN	IMAGEN	IMAGEN	IMAGEN
			INFECCIOSAS	INFECCIOSAS	INFECCIOSAS	INFECCIOSAS	INFECCIOSAS	INFECCIOSAS
		MICROB	MICROB	MICROB	MICROB	MICROB	MICROB	MICROB
	COORDINACIÓN	COORDINACIÓN	COORDINACIÓN	COORDINACIÓN	COORDINACIÓN	COORDINACIÓN	COORDINACIÓN	COORDINACIÓN
SOSPECHA CLINICA	SOSPECHA CLÍNICA	SOSPECHA CLÍNICA	SOSPECHA CLÍNICA	SOSPECHA CLÍNICA	SOSPECHA CLÍNICA	SOSPECHA CLÍNICA	SOSPECHA CLÍNICA	SOSPECHA CLÍNICA

“Me encantan ese tipo de personas
con olor a quiero y puedo,
con gusto a no lo sé todo,
escucho y aprendo,
con mirada de sí y sonrisa de gracias...”

Gracias a mi grupo

GAESAL
GRUPO ASISTENCIAL DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA
EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA