



5. ASOCIACIÓN DE VARIANTES RARAS *MISSENSE* EN EL GEN RYR2 CON EL DESARROLLO DE FIBRILACIÓN VENTRICULAR EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Ricardo Francisco Pan Lizcano¹, Luis Mariñas Pardo², Domingo López Vázquez³, Fernando Rebollal Leal³, Xacobe Flores Ríos³, Ramón Calviño Santos⁴, Lucía Núñez Fernández⁵, José Manuel Vázquez Rodríguez⁴ y Manuel Hermida Prieto¹

¹GRINCAR-Universidade da Coruña UDC, Grupo de investigación en Cardiología. Instituto de Investigación Biomédica A Coruña INIBIC, A Coruña, España, ²Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Internacional de Valencia VIU, Valencia, España, ³Sergas, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña INIBIC, Universidade da Coruña UDC, Departamento de cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España, ⁴Sergas, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña INIBIC, Universidade da Coruña UDC, Departamento de cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. CIBERCV, A Coruña, España y ⁵Departamento de Ciencias de la Salud. GRINCAR. Universidad de A Coruña, A Coruña, España.

Resumen

Introducción y objetivos: La fibrilación ventricular (FV) en el infarto agudo de miocardio (IAM) es una de las principales causas de muerte súbita. Existen variantes en genes relacionados con la excitabilidad miocárdica que se han asociado a la FV. En particular, el receptor de rianodina (RYR2) juega un importante papel en la regulación de la liberación de Ca²⁺ durante la contracción cardíaca. Variantes en RYR2, como p.E4872Q y p.G4935R, han sido previamente asociadas a casos de muerte súbita y FV.

Métodos: Se secuenció el gen RYR2 en 48 pacientes con FV en el IAM, mediante secuenciación masiva con tecnología de Illumina. Identificadas las variantes raras, se comprobó su efecto sobre la secuencia del gen y si se habían descrito con anterioridad. En el caso de las variantes raras *missense* se comprobó su posible impacto en la función de la proteína mediante los programas bioinformáticos: Mutation Tester, SNAP2, SIFT2, Polyphen y PhD-SNP. Se consideraron variantes potencialmente dañinas aquellas que fueron clasificadas como causantes de efecto por, al menos, 3 programas bioinformáticos.

Resultados: Se identificaron un total de 4 variantes raras *missense* en los 48 pacientes analizados. Todas las variantes fueron clasificadas como causantes de efecto por, al menos, 3 programas bioinformáticos. Una de ellas, la variante p.Y4897C, no había sido identificada anteriormente.

Resultados del análisis bioinformático del posible impacto de las variantes

Variante	Mutation Taster	SNAP2	SIFT2	Polyphen	PhD-SNP
p.L78V	Disease Causing (0,98)	Neutral (score: -50; Accuracy: 72%)	Affect protein function (0,01)	Probably damaging (0,97)	Neutral (3)

p.R3084Q	Disease Causing (0,96)	Effect (score: 21; Affect protein Accuracy: 63%) function (0,00)	Probably damaging (1)	Neutral (1)
p.R4307C	Polymorphism (0,99)	Effect (score: 64; Affect protein Accuracy: 80%) function (0,03)	Probably damaging (0,99)	Neutral (2)
p.Y4897C	Disease Causing (0,99)	Effect (score: 36; Affect protein Accuracy: 66%) function (0,05)	Probably damaging (0,99)	Disease (4)

Conclusiones: Un 8% de los pacientes con FV en el IAM estudiados son portadores de variantes raras *missense* en el gen RYR2, clasificadas como potencialmente dañinas por herramientas bioinformáticas.