



## 4019-7. B-MIOSINA Y MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA. NUEVOS *HOTSPOTS*

Soledad García-Hernández, Luis de la Higuera Romero, Xusto Fernández, Martín Ortiz Genga, Ivonne J. Cárdenas, María Valverde Gómez, Almudena Amor Salamanca, Laura Cazon Varela, Marlene Pérez Barbeito, Resalía Peteiro Debén, Iria Gómez Díaz, María Sánchez Flores, Anahí Sanluis Verdes y Juan Pablo Ochoa Folmer

Health in Code S.L., A Coruña.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** MYH7 codifica para la cadena pesada de  $\beta$ -miosina, una pleomórfica proteína, conformada por diferentes dominios funcionales caracterizados. Este gen tiene una enorme contribución en miocardiopatías hipertróficas (MCH), y en otras miocardiopatías (dilatada, no compactada, restrictiva). Existen recomendaciones adaptadas para clasificar las variantes en este gen en cuanto a su asociación con MCH. Uno de los criterios aceptados es la ubicación de variantes en el dominio de la cabeza (residuos 181-937), considerado hotspot (Kelli et al., 2018). El propósito de este análisis es determinar si existen regiones más específicas de MYH7.

**Métodos:** Incluimos en el análisis 26.929 probandos secuenciados mediante NGS, derivados de centros de diferentes países. Realizamos un análisis de enriquecimiento considerando variantes missense raras (umbral frecuencia alélica 0,004%), comparando su prevalencia en casos con MCH, respecto a su frecuencia en casos sin miocardiopatía (controles internos, OR\_int, considerando enfermedades aórticas, canalopatías y dislipidemias) y en población gnomAD (controles externos, OR\_ext). La comparación entre grupos se realizó mediante t de Student; el valor de p 0,05 se utilizó como umbral de significación.

**Resultados:** La MCH fue el diagnóstico en 10.064 casos. Como controles internos se utilizaron 8.975 probandos, fenotipo no miocardiopatía. 7.890 casos con otros fenotipos relacionados con MYH7 (miocardiopatía restrictiva, dilatada, no compactada y miopatía) fueron excluidos del análisis, para evitar análisis sesgados, dado el alto grado de superposición entre fenotipos. Se observó enriquecimiento significativo considerando  $\beta$ -miosina en su totalidad (OR\_int = 11,15; OR\_ext = 12,44), y en el *hotspot* descrito (OR\_int = 16,43; OR\_ext = 24,53). Sin embargo, las regiones con los OR más elevados fueron la región conversora central (residuos 711-755, OR\_int = 44,39; OR\_ext = 50,27) y la región de unión a actina (residuos 647-664, OR\_int = 18,77; OR\_ext = 69,32).

### Enriquecimiento en casos de miocardiopatía hipertrófica en regiones de $\beta$ -miosina

Región	Frecuencia	OR_int [IC95%; p]	OR_ext [IC95%; p]
--------	------------	----------------------	----------------------

	MCH	Controles internos	Controles Externos		
?-miosina	603/9.461	51/8.924	617/120.424	11,15 [8,36- 15,18; 9,47e- 111]	12,44 [11,08- 13,96; 0e+00]
Cabeza	370/9.694	20/8.609	188/120.853	16,43 [10,47- 27,25; 8,34e-75]	24,53 [20,51- 29,43; 7,41e-269]
-Unión actina	23/10.041	1/8.196	4/121.037	18,77 [3,05- 770,84; 1,45e- 05]	69,32 [23,67- 276,51; 2,89e-22]
-Conversora central	54/10.010	1/8.230	13/121.028	44,39 [7,63- 1770,9; 2,92e- 13]	50,27 [27,05- 100,10; 5,07e-48]
Cola	235/10.039	42/8.359	429/120.826	4,66 [3,35-6,47; 2,40e-15]	6,59 [5,61-7,73; 2,25e-14]
Subfragmento S2	135/9.929	18/8.314	164/120.877	6,28 [3,82- 10,92; 3,64e-19]	10,02 [7,91- 12,67; 4,18e-69]
LMM	100/9.964	24/8.329	265/120.776	3,48 [2,21-5,69; 1,70e-09]	4,57 [3,59-5,78; 1,14e-29]

OR\_int: OR asociado a controles internos; OR\_ext: OR asociado a controles externos; LMM: Light meromyosin region.

**Conclusiones:** El *hotspot* previamente descrito se encuentra enriquecido en MCH, en efecto. No obstante, algunas subregiones dentro de este dominio podrían tener una contribución relativamente mayor. Estos resultados refuerzan el enfoque actual, pero, muestran una contribución asimétrica dentro del dominio de la cabeza. Este hecho puede tener un impacto en la reevaluación de la clasificación de variantes en este gen hacia un enfoque más preciso.