



### 4008-3. IMPACTO DE VARIANTES SINÓNIMAS EN LAS MIOCARDIOPATÍAS HEREDITARIAS

Ana Isabel Fernández Ávila<sup>1</sup>, Silvia Vilches Soria<sup>2</sup>, Irene Méndez Fernández<sup>2</sup>, Cristina Gómez González<sup>2</sup>, Renée Olsen Rodríguez<sup>3</sup>, Nélida Vázquez Aguilera<sup>2</sup>, Reyes Álvarez-García Revés<sup>4</sup>, Miriam Centeno Jiménez<sup>4</sup>, Constancio Medrano López<sup>4</sup>, Javier Bermejo Thomas<sup>2</sup> y M.M. Ángeles Espinosa Castro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cardiología. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBER-CV), Madrid, España, <sup>2</sup>Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España, <sup>3</sup>Cardiología. Hospital Universitario de Getafe, Getafe (Madrid), España y <sup>4</sup>Cardiología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

#### Resumen

**Introducción y objetivos:** Las variantes sinónimas en miocardiopatías hereditarias suelen clasificarse como benignas al no producir un cambio directo en la secuencia de aminoácidos. Pero un cambio de nucleótido puede repercutir en la estructura y funcionalidad de la proteína por diferentes mecanismos. De hecho, variantes sinónimas ya han ido reclasificadas como patogénicas. Existen nuevas herramientas de análisis *in silico* que permiten determinar el potencial impacto de estas variantes y reevaluar su papel causal. El objetivo del estudio fue evaluar estas variantes en una cohorte de pacientes con miocardiopatía.

**Métodos:** Se revisaron retrospectivamente los análisis genéticos (exoma clínico o exoma completo) de 1.500 probandos de una Unidad Cardiopatías Familiares (marzo de 2019-febrero de 2024). Se analizaron específicamente variantes sinónimas, su frecuencia y potencial impacto (herramientas synVEP, usDSM, RNAfold, SpliceAI), en genes principales de miocardiopatías con herencia autosómica dominante (30 genes).

**Resultados:** Se detectaron 1.172 variantes sinónimas diferentes en 1500 pacientes. Asumiendo que las variantes neutras surgen de manera más frecuente que las deletéreas, se determinó el número de variantes sinónimas, *a priori* consideradas neutras, y se comparó con el número de variantes *missense* (figura). La aparición de variantes sinónimas en los genes LMNA, DES, MYL2, CSRP3 y TPM1 fue dos veces superior a la de *missense*, indicando neutralidad, mientras que para el resto de genes fue igual o inferior que las *missense*, incluso 3 veces inferior para PKP2, MYBPC3, ACTC1 y TNNC1, indicando no neutralidad. De las 1.172 variantes sinónimas, 27 en 29 pacientes (5 con miocardiopatía arritmogénica, 14 con miocardiopatía dilatada, 9 con miocardiopatía hipertrófica y 1 con muerte súbita no aclarada, 23 de ellos con genética negativa) estaban ausentes en población general y tenían potencial impacto deletéreo. Por tanto, se reclasificaron y pasaron a ser consideradas candidatas a determinar el fenotipo de estos pacientes (tabla).

#### Variantes sinónimas candidatas

| Gen | cDNA | Frecuencia (%) | synVEP | usDSM | Splicing AI | RNAfold | Paciente | Fenotipo | Otra variante (P/LP) |
|-----|------|----------------|--------|-------|-------------|---------|----------|----------|----------------------|
|-----|------|----------------|--------|-------|-------------|---------|----------|----------|----------------------|

|       |               |       |       |       |       |     |    |     |      |
|-------|---------------|-------|-------|-------|-------|-----|----|-----|------|
| MYH7  | c.2265G><br>A | 0,001 | 0,763 | 0,714 | 0,000 | S,E | 1  | MCD | No   |
|       | c.4948T><br>C | 0,001 | 0,686 | 0,611 | 0,000 | S,E | 2  | MCD | No   |
|       | c.4618C><br>T | 0,007 | 0,676 | 0,706 | 0,000 | S,E | 3  | MCD | No   |
|       | c.432C><br>A  | 0,000 | 0,917 | 0,700 | 0,000 | S,E | 4  | MCD | No   |
|       | c.3846C><br>A | 0,000 | 0,622 | 0,721 | 0,000 | No  | 5  | MCH | MYH7 |
| FLNC  | c.126C> T     | 0,000 | 0,634 | 0,774 | 0,000 | No  | 6  | MCD | No   |
|       | c.3090C><br>T | 0,000 | 0,506 | 0,168 | 0,020 | No  | 7  | MCH | No   |
|       | c.531C> T     | 0,000 | 0,684 | 0,512 | 0,000 | No  | 8  | MCD | No   |
| TNNT2 | c.255G> T     | 0,000 | 0,993 | 0,82  | 0,010 | S,E | 9  | MCD | No   |
|       | c.453G><br>C  | 0,000 | 0,93  | 0,506 | 0,000 | S,E | 10 | MCD | No   |
|       | c.4560A><br>G | 0,006 | 0,601 | 0,684 | 0,030 | No  | 11 | MCH | MYL3 |
| MYH6  | c.3609C><br>G | 0,001 | 0,527 | 0,679 | 0,000 | No  | 12 | MCD | MYH7 |
|       | c.3609C><br>G | 0,001 | 0,527 | 0,679 | 0,000 | No  | 13 | MCH | SOS1 |
|       | c.3609C><br>G | 0,001 | 0,527 | 0,679 | 0,000 | No  | 14 | MCH | no   |
|       | c.4419G><br>A | 0,000 | 0,745 | 0,839 | 0,030 | E   | 15 | MCH | no   |

|           |            |       |       |       |       |     |     |           |     |
|-----------|------------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|-----------|-----|
| c.732C> T | 0,001      | 0,779 | 0,750 | 0,000 | No    | 16  | MCD | LZTR1     |     |
| c.546G> A | 0,003      | 0,703 | 0,587 | 0,020 | No    | 17  | MCD | SCN5A     |     |
| SCN5A     | c.1578C> A | 0,000 | 0,900 | 0,271 | 0,200 | E   | 18  | MCA       | No  |
| BAG3      | c.465A> G  | 0,001 | 0,689 | 0,341 | 0,000 | S,E | 19  | MCA       | No  |
|           | c.456A> G  | 0,001 | 0,887 | 0,449 | 0,000 | S,E | 20  | MCD       | No  |
|           | c.81C> A   | 0,001 | 0,907 | 0,476 | 0,000 | S,E | 21  | MCH       | No  |
| DSP       | c.6471A> C | 0,006 | 0,932 | 0,202 | 0,000 | S,E | 22  | MCD       | No  |
| JUP       | c.72G> A   | 0,000 | 0,894 | 0,200 | 0,000 | E   | 23  | MCD       | No  |
|           | c.1815C> G | 0,000 | 0,807 | 0,303 | 0,000 | S,E | 24  | MCA       | No  |
|           | c.351C> T  | 0,002 | 0,783 | 0,485 | 0,020 | S,E | 25  | MCH       | No  |
| TTR       | c.468G> A  | 0,000 | 0,817 | 0,982 | 0,830 | S,E | 26  | MCA-Naxos | No  |
|           | c.342A> T  | 0,000 | 0,989 | 0,704 | 0,000 | E   | 27  | MS        | No  |
|           | c.1464C> T | 0,001 | 0,913 | 0,592 | 0,240 | S,E | 27  | MS        | No  |
| PKP2      | c.795G> T  | 0,007 | 0,942 | 0,517 | 0,000 | S,E | 28  | MCA       | No  |
| RBM20     | c.978G> A  | 0,001 | 0,556 | 0,645 | 0,010 | No  | 29  | MCH       | NF1 |

MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MCA: miocardiopatía arritmogénica; MS: muerte súbita; synVEP: predictor basado en aprendizaje automático para evaluar los efectos de variantes sinónimas humanas (0-1); usDSM: predictor basado en *random forest* para detectar mutaciones sinónimas nocivas (0-1); Splicing AI: predictor de *splicing* mediante inteligencia artificial (0-1); RNAfold: predictor de estructura secundaria del RNA (S: estructura, E: entropía).



*Ratio de variantes sinónimas y missense (número de variantes/tamaño transcrito en Kb) en los 30 genes analizados.*

**Conclusiones:** Las nuevas herramientas de predicción nos han permitido reclasificar el 2% de las variantes sinónimas de benignas a variantes de significado incierto, candidatas a estudios de segregación fenotipo-genotipo. Las nuevas evidencias apoyan la necesidad de reanalizar este tipo de variantes con las nuevas herramientas de predicción disponibles y tenerlas en cuenta en los estudios genéticos.