



5002-4. VARIANTES *MISSENSE* EN FLNC Y MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA: EL TODO NO ES LA SUMA DE LAS PARTES

María Valverde Gómez, Luis de la Higuera Romero, Soledad García Hernández, Marlene Pérez Barbeito, María Sánchez Flores, Martín Ortiz Genga, Laura Cazón Varela, Iria Gómez Díaz, Rosalía Peteiro Deben, Diego Cabrera Argaña, María Noel Brögger, Xusto Fernández Fernández, Ivonne Cárdenas Reyes, Almudena Amor Salamanca y Juan Pablo Ochoa Folmer

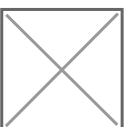
Cardiología. Health in Code, A Coruña, España.

Resumen

Introducción y objetivos: Filamina C (FLNC) es una proteína estructural compuesta por un dominio de unión a la actina, 24 dominios tipo inmunoglobulina agrupados en los subdominios ROD1 y ROD2, y un dominio C-terminal. La asociación de variantes *missense* con el desarrollo de miocardiopatía restrictiva ha sido claramente establecida, mientras que la contribución de este tipo de variantes a la miocardiopatía hipertrófica parece necesitar mayor evidencia. Algunos estudios no han logrado demostrar un exceso de variantes *missense* raras en este fenotipo, y otros han sugerido que determinadas regiones podrían tener un papel diferencial. Este trabajo pretende explorar el enriquecimiento de variantes *missense* en miocardiopatía hipertrófica a lo largo de las diferentes regiones de FLNC.

Métodos: Se calculó la sobrerrepresentación de variantes *missense* en FLNC en una cohorte de 14.147 pacientes remitidos a un laboratorio de genética cardiovascular por miocardiopatía hipertrófica, comparándolos tanto con controles internos (11.635, remitidos para estudio de patologías diferentes a una miocardiopatía) como externos (gnomAD). Después, se compararon los OR obtenidos en las diferentes regiones del gen.

Resultados: Las variantes de tipo *missense* parecen estar ligeramente sobrerrepresentadas en miocardiopatía hipertrófica [OR con controles internos 1,21 (1,46-2,15)] pero las diferencias entre las regiones del gen son notables. Ninguna región en el dominio ROD1 resultó sobrerrepresentada. En cambio, las variantes *missense* en los dominios 19, 20, 21 y 23 del ROD2 fueron significativamente más frecuentes en casos que en controles. La fracción etiológica más elevada se encontró en el dominio 21 (82%), quedando dentro del rango que se ha considerado adecuado para aplicar un criterio PM1 de soporte (ACMG) en trabajos previos.



Enriquecimiento en regiones de FLNC.

Conclusiones: Entre las variantes raras de tipo *missense* en FLNC, la probabilidad de ser causal para un fenotipo de miocardiopatía hipertrófica parece ser ligeramente más elevada en algunas regiones del dominio ROD2. En este trabajo, la única repetición que parece adecuada para aplicar un criterio PM1 de soporte de la ACMG es el 21.