



7004-2. VALOR DE LA COSEGREGACIÓN EN EL ESTUDIO DE LA PATOGENICIDAD DE MUTACIONES EN CARDIOPATÍAS FAMILIARES

María Sabater Molina, David López Cuenca, Esperanza García Molina, Inmaculada Pérez Sánchez, Carmen Muñoz-Esparza, José María López Ayala, Francisco Pastor y Juan Ramón Gimeno Blanes del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Resumen

Introducción y objetivos: Aproximadamente el 50% de las variantes genéticas identificadas son descritas y otro 50% nuevas. El estudio de la patogenicidad incluso en las variantes publicadas que aparecen en las bases de datos internacionales es incompleto. Las técnicas de ultrasecuenciación han sembrado dudas sobre la supuesta patogenicidad de entre el 15 y 20% de las mutaciones supuestamente causales de miocardiopatías. El estudio de cosegregación y los estudios funcionales son esenciales para establecer la relación causal entre la variante genética y la enfermedad, aunque no siempre son posibles. El objetivo es analizar el valor del estudio de cosegregación para establecer la patogenicidad de variantes encontradas en una unidad de cardiopatías familiares.

Métodos: Se calculó la probabilidad (%) de cosegregación según la fórmula: $1 - (0,5^{(n^\circ \text{portadores afectados})})$. La cosegregación se consideró definitiva si había ≥ 3 afectados portadores y ningún afectado wildtype (WT) y probable ≥ 3 afectados portadores y 10% portadores WT. Se descartó cosegregación cuando ≥ 3 afectados portadores y $> 10\%$ portadores WT. Se excluyó cosegregación cuando $> 10\%$ de afectados WT. Se consideró no concluyente cuando el número de portadores afectados fue 3.

Resultados: Se analizaron 153 variantes en 43 genes (69 (45%) no descritas y 82 (55%) descritas). 27 (18%) variantes eran compartidas por 2 o más familias aparentemente no relacionadas (rango 1-21), el resto (126) eran privadas de una sola familia de la serie. En 60 variantes había al menos 2 portadores genéticos (en 37 ≥ 3), (rango 1-58). En 26 (17%) la cosegregación fue definitiva (13, 50% no descritas); en 4 (3%) la cosegregación fue posible (2, 50% descritas); y en 7 (5%) el estudio de segregación permitió descartar la patogenicidad de la variante (3, 43% no descritas). En 116 (76%) no fue posible realizar estudio de cosegregación (50, 43% no descritas).

Conclusiones: El estudio de cosegregación es importante para confirmar (o desmentir) la patogenicidad de las mutaciones descritas y las variantes genéticas nuevas causantes de cardiopatías familiares. Es posible establecer la patogenicidad en el 24% de las variantes genéticas encontradas, siendo positivo en el 81%. No hubo asociación entre el hecho de tratarse de una variable descrita o no con la posibilidad de estudio de cosegregación ni con el resultado de este.