



## 6001-3. DETECCIÓN DE GRANDES REORDENAMIENTOS GÉNICOS IMPLICADOS EN LA MAVD MEDIANTE LAS TÉCNICAS DE MLPA Y NGS

Iván Gómez Milanés<sup>1</sup>, María Sabater Molina<sup>1</sup>, Esperanza García-Molina<sup>1</sup>, Francisco Ruiz-Espejo<sup>1</sup>, Iria Duro Aguado<sup>2</sup>, Carmen Gayoso Babío<sup>3</sup>, David de Uña<sup>3</sup> e Iván Lesende<sup>3</sup> del <sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia), <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid y <sup>3</sup>Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

### Resumen

**Introducción:** La miocardiopatía arritmogénica es una enfermedad cardíaca caracterizada por la sustitución fibroadiposa progresiva, a menudo ocasionada por mutaciones en genes desmosómicos (DSP, PKP2, DSG2, DSC2 y JUP). Algunas de estas mutaciones son grandes reordenamientos génicos (deleciones o duplicaciones) que no pueden ser detectadas por métodos de secuenciación tradicional.

**Métodos:** Se realizó el estudio genético mediante la técnica MLPA (Multiplex Ligation Plus Amplification) de 19 casos índice afectados de MAVD en los que no se habían encontrado mutaciones en los 5 genes desmosómicos por secuenciación Sanger. Tras hallar una gran deleción en el exón 8 del gen PKP2 en uno de estos probandos se realizó comprobación de esta variante mediante NGS (Next Generation Sequencing). Se realizó el estudio clínico y genético a los familiares.

**Resultados:** Tras encontrar mediante MLPA una gran deleción en el exón 8 en el caso índice de una familia afectada de MAVD, se incluyó, como método de comprobación, en un panel de cardiopatías familiares, que mediante secuenciación masiva es capaz de analizar 197 genes relacionados con estas patologías. Mediante este método se verifica dicha deleción (del exón 8 y parte de los intrones flanqueantes) en heterocigosis. El fragmento delecionado es de 2309 pares de bases y 118 pertenecen al exón 8. La cobertura de las sondas que se utilizan en este tipo de secuenciación nos sirve para determinar la región en la que se ha producido una deleción, que tendrá la mitad de cobertura que las demás (fig.). Se realizó el estudio de cosegregación analizando mediante NGS muestras de 3 familiares del probando (hermana afectada de MAVD y hermana e hijo del probando fenotípicamente normales). Tanto la hermana no afectada como el hijo son *wildtype*, la hermana afectada es portadora, comprobándose que la mutación es posiblemente la causa de la patología.



*Confirmación de la deleción del exón 8 del gen PKP2 en heterocigosis de acuerdo con los datos de cobertura de NGS.*

**Conclusiones:** El MLPA es una técnica sensible y específica en la detección de grandes reordenamientos génicos, aunque en ocasiones las sondas pueden dar falsos positivos y no nos permite conocer el tamaño exacto del fragmento delecionado es necesaria para testar pacientes que son *wildtype* con Sanger. Mediante NGS evitamos posibles errores del MLPA y conocemos el tamaño del fragmento que perdemos o ganamos,

por lo que es muy recomendable como método de verificación.