



7004-6. ANÁLISIS PRELIMINAR DE VARIANTES EN EL GEN RYR2 EN PORTADORES AFECTADOS

Cristina Gil Ortuño¹, María Sabater Molina¹, David López Cuenca², Elisa Nicolás Rocamora¹, María del Carmen Olmo Conesa², Esther Burillo Milla² y Juan Ramón Gimeno Blanes², del ¹Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB-Arrixaca, Murcia y ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia).

Resumen

Introducción y objetivos: El receptor de rianodina 2 (RYR2) controla la homeostasis del calcio y la contracción del músculo cardíaco. Las mutaciones en RYR2 se asocian a miocardiopatía arritmogénica (MA) y taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC). La mayoría de las mutaciones patogénicas descritas se encuentran en 3 dominios canónicos aunque la implicación que pueden tener las variantes en otras zonas del gen no se conoce bien.

Métodos: Se analizaron las variantes en el gen RYR2 obtenidas tras el estudio genético de 23 pacientes afectados de alguna cardiopatía de tipo estructural o de conducción. Los individuos fueron diagnosticados a partir de un examen cardiológico con electrocardiograma y ecocardiograma junto a otras pruebas como pruebas de esfuerzo o Holter, cuando fueron necesarias. Se seleccionaron 21 variantes en el gen RyR2 presentes en estos individuos, a partir de los resultados genéticos obtenidos mediante secuenciación masiva de sus respectivos paneles de genes.

Resultados: El 66,6% de los afectados presentaban alguna enfermedad relacionada con la alteración de la conducción (TVPC, Brugada, MA, QT largo o muerte súbita arrítmica), mientras que el resto tenía una miocardiopatía estructural. Sin embargo, la variante en RYR2 no fue la causa principal genética en 10 de los casos (2 Brugasdas, 2 miocardiopatías dilatadas, 2 MA, 1 espongiiformes, 1 hipertrófica y 1 neuromuscular). Las variantes en RYR2 estaban ausentes o tenían una frecuencia alélica muy baja en la población control (MAF 0,001), solo una aparecía descrita como patológica (rs794728804). De las 21 variantes, 42,9% se encuentran en alguno de los dominios previamente asociados, mayoritariamente en el tercero. La comparación de síntomas y eventos clínicos entre portadores de variantes de estos dominios *hot spot* y en el resto, no mostró diferencias considerables, aunque sí un mayor riesgo de muerte súbita en el primer grupo (tabla).

Comparación características clínicas entre portadores de variantes en diferentes dominios

Ubicación de la variante en RYR2	Portadores de variantes	Edad de diagnóstico (años)	Variante RYR2 como causa principal	Eventos de MS	MS recuperada	DAI	TVNS	Síncope cardíológicos	Dolor torácico	NYHA III/IV
Dominios patológicos	10	38,2 ± 19,4	6/10 (60,0%)	7/10 (70,00%)	3/7 (42,9%)	2/10 (20,0%)	1/4 (25,0%)	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1/8 (12,5%)
Dominios con repercusión desconocida	13	36,8 ± 24,7	7/13 (53,8%)	5/13 (38,5%)	2/5 (40,0%)	4/13 (30,8%)	2/7 (28,6%)	2/11 (18,2%)	2/12 (16,6%)	2/12 (16,6%)

MS: muerte súbita; DAI: desfibrilador automático implantable; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; NYHA III/IV: insuficiencia cardíaca grave/incapacitante.

Conclusiones: Las variantes en RYR2 suelen aparecer junto a otras variantes en otros genes, mostrando una elevada heterogeneidad genética e indicando que la causa de estas enfermedades sea oligogénica. No se encuentran diferencias en los hallazgos clínicos entre portadores con variantes en diferentes dominios, más allá de un mayor riesgo de muerte súbita, por tanto, no se pueden discriminar clínicamente las mutaciones en dominios de causa desconocida.