



5001-2. RESULTADOS PRELIMINARES DEL ANÁLISIS DE EXOMAS EN CARDIOPATÍAS FAMILIARES DE ALTO RIESGO ARRÍTMICO. NUEVOS GENES POTENCIALES

María Sabater Molina¹, Pedro Garrido Rodríguez², María José Mendoza Zaplana², Elisa Nicolás Rocamora², Cristina Gil Ortuño², David López Cuenca³, María del Carmen Olmo Conesa³ y Juan Ramón Gimeno Blanes³, del ¹Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB-Arrixaca, Murcia, ²Universidad de Murcia, Murcia, y ³Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia).

Resumen

Introducción y objetivos: Se sabe que las cardiopatías familiares tienen una base genética, pero en una gran parte de familias con cardiopatías complejas/mixtas con alto riesgo arrítmico la causa genética se desconoce. El objetivo es descubrir las posibles causas genéticas en familias con cardiopatías familiares de alto riesgo arrítmico mediante el estudio de exoma.

Métodos: Se realizó el exoma a 11 familias (34 individuos) con cardiopatías hereditarias complejas/mixtas. La selección de variantes se hizo según su frecuencia en bases de datos de la población control (MAF 0,05), tipo de herencia y el potencial efecto de la variante. Se confirmaron por Sanger todas las variantes y se realizó el árbol de todas las familias para estudiar la cosegregación familiar.

Resultados: El estudio de exoma en el caso de cardiopatías complejas ha dado lugar a la selección de variantes en genes relacionados con cardiopatías hereditarias cuyo efecto en la mayoría de los casos todavía se desconoce. En la tabla se muestran los resultados preliminares de las variantes obtenidos en el exoma. En 2 familias no se obtuvieron variantes candidatas claras y en 4 se obtuvieron variantes *de novo*. En la mayoría de familias (7) se dio muerte súbita (MS) (2 de ellas infantil). En la familia ID 3 el probando sufrió MS mientras descansaba tras jugar un partido de fútbol. Se identificó una variante en homocigosis en CACNA1A. El caso índice (ID 4) con fibrilación ventricular idiopática, sufrió MS resucitada mientras jugaba al fútbol. Variantes en AKAP9 se han relacionado con el síndrome de QT largo que puede desencadenar en MS. La variante *missense* en TTN (ID 7) se seleccionó por aparecer en la región exclusiva de la isoforma novex-3, la cual tiene muy alta expresión en músculo cardíaco. El caso de la familia ID 5 sufrió un episodio de muerte súbita resucitada y era portador de las variantes en ACTN2 y MYBPC3 cada una heredada de un progenitor. El efecto de ambas variantes podría dar lugar al fenotipo grave del paciente, al igual que ocurre en las familias ID 4, ID 9 o ID 11.

ID familia (n)	Enfermedad	Probando sexo, edad (años)	Gen candidato	Variante	Tipo de herencia
----------------	------------	----------------------------	---------------	----------	------------------

1 (n = 3)	Muerte súbita	Varón, 44	No candidato claro	-	
2 (n = 1)	Muerte súbita	Varón, 23	GJA1	c.376C > A, p.His126Asn	<i>De novo</i>
3 (n = 3)	Muerte súbita	Varón, 17	CACNA1A	c.2195A > C, p.Glu732Ala	Homocigosis
4 (n = 3)	Fibrilación ventricular idiopática	Varón, 19	AKAP9	c.6556T > C, p.Ser2186Pro	<i>De novo</i>
			VCL	c.2389A > G, p.Met797Val	Heterocigosis
5 (n = 3)	Miocardiopatía arritmogénica	Varón, 20	ACTN2	c.1484C > T, p.Thr495Met	Heterocigosis
			MYBPC3	c.1786G > A, p.Gly596Arg	Heterocigosis
6 (3)	Miocardiopatía hipertrófica	Varón, 55	ACVR2B	c.119G > A, p.Arg40His	Heterocigosis
7 (n = 4)	Síndrome de Brugada	Varón, 77	TTN	c.15122C > G, p.Thr5041Arg	Heterocigosis
8 (n = 4)	Síndrome de Brugada	Varón, 42	No candidato claro	-	
9 (n = 4)	Síndrome de Brugada	Varón, 40	SOS2	c.3997T > C, p.Ter1333Arg	Heterocigosis
			JUP	c.425G > A, p.Arg142His	Heterocigosis
10 (n = 3)	Muerte súbita infantil	Varón, 3	CPT2	c.339C > T, p.Ser113Leu	Heterocigosis
11 (3)	Muerte súbita del lactante	Varón, 6 h	SYNGAP1	c.3963_3964 delAG, p.Ala1322ProfsTer40	<i>De novo</i>
			KCNS3	c.350G > T, p.Cys117Phe	<i>De novo</i>

Conclusiones: El estudio de exoma en los casos con cardiopatías hereditarias complejas resulta ser útil ya no tanto por el estudio de un mayor número de genes, sino por la forma de abordar el estudio genético incluyendo a varios miembros de la familia sanos y enfermos. Esto permite hacer una selección y análisis de

variantes de forma conjunta, basándonos en el fenotipo y la herencia familiar.