Rev Esp Cardiol. 2021;74(Supl 1): 1013

Revista Española de Cardiología

5029-3. VARIANTES *MISSENSE* EN TTN COMO CAUSA DE MIOCARDIOPATÍA DILATADA

Fernando Domínguez Rodríguez[1], Laura Lalaguna[2], Elías Herrero Galán[2], Jesús Piqueras Flores[3], Giovanna Giovinazzo[1], Juan Pablo Ochoa[1], Luis Enrique Escobar López[1], Fernando de Frutos Seminario[1], Esther González López[1], Jorge Alegre Cebollada[2], Enrique Lara Pezzi[2] y Pablo García Pavía[1]

[1]Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. [2]Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid. [3] Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Resumen

Introducción y objetivos: Las variantes de truncamiento en el gen de la titina (TTN) son la principal causa de MCD genética. Sin embargo, las variantes *missense* son frecuentes en la población general y no se han descrito como causales de MCD hasta la fecha. Presentamos evidencia clínica y básica que demuestra que variantes *missense* que afectan a un residuo conservado de cisteína de TTN son causales de MCD.

Métodos: Se realizó estudio clínico y genético a 36 individuos pertenecientes a una familia española con 14 casos conocidos de MCD en la que el estudio genético NGS con panel de 251 genes no había identificado la variante causal.

Resultados: El análisis de exoma de 3 sujetos con MCD identificó la variante *missense* p.Cys3575Ser en TTN como causa de MCD en la familia. El 86% (12/14) de los portadores de p.Cys3575Ser tenían fenotipo de MCD, con una mediana de edad al diagnóstico de 33 años (rango intercuartílico (RIQ): 18-45) (fig. A). Entre los 22 familiares no portadores no había casos de MCD (mediana de edad 51 años, RIQ: 24-60). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo media de los portadores fue de 43 ± 6% y el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo de 57 ± 4 mm. El LOD *score* fue de 3,96 (modelo dominante, penetrancia del 80%). Esto apoya firmemente la relación entre la variante y el fenotipo. Detectamos adicionalmente una familia danesa con una variante *missense* afectando el mismo residuo (p.Cys3575Arg) en la que dos miembros eran portadores de la variante y padecían MCD (fig. B). Cys3575 es la cisteína F del dominio I21 específico del corazón, conservada al 100% en 27 especies desde pez cebra a humanos (fig. C). Para confirmar la patogenicidad de la variante p.Cys3575Ser generamos cardiomiocitos humanos derivados de células madre pluripotentes inducidas (iPS) con la variante, observándose contractilidad deprimida en homocigosis (fig. D). Asimismo, se observó mediante dicroísmo circular que la proteína mutada era inestable incluso a temperaturas fisiológicas.

Variantes missense en posición Cys3575 de TTN como causa de MCD.

Conclusiones: Las variantes *missense* que afectan a Cys3575 en TTN son causales de MCD. Por tanto, no solo variantes de truncamiento en TTN provocan MCD. Esta información debe ser considerada a la hora de interpretar estudios genéticos en pacientes con MCD. Futuros estudios han de valorar además el papel de otras variantes *missense* en TTN que afectan otros residuos, en especial cisteínas evolutivamente conservadas.