



## 7. CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y FUNCIONAL DE LA VARIANTE L889V EN EL GEN SCN5A

María Gallego Delgado<sup>1</sup>, Ricardo Caballero<sup>2</sup>, Beatriz Plata Izquierdo<sup>3</sup>, Belén García Berrocal<sup>4</sup>, David Hansoe Heredero Jung<sup>4</sup>, Laura de la Fuente Blanco<sup>1</sup>, Armando Oterino Manzanás<sup>1</sup>, Elena Marcos Vadillo<sup>4</sup>, Lucía Rodríguez Estévez<sup>5</sup>, Alfonso Mayorga Bajo<sup>6</sup>, Pedro Luis Sánchez Fernández<sup>1</sup>, María Isidoro García<sup>4</sup>, Eva Delpón<sup>2</sup> y Eduardo Villacorta Argüelles<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiología. Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España, <sup>2</sup>Universidad Complutense, Madrid, España, <sup>3</sup>Pediatría. Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España, <sup>4</sup>Bioquímica clínica y Análisis clínicos. Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España, <sup>5</sup>Cardiología. Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España y <sup>6</sup>Cardiología. Hospital del Bierzo, Ponferrada León, España.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Las variantes patogénicas en el gen SCN5A originan un amplio espectro de enfermedades arritmogénicas. Identificamos la variante heterocigota c.2665C>G; p.L889V en SCN5A (NM\_198056,2) en 3 probandos con diagnósticos clínicos diferentes. Nuestro objetivo ha sido realizar una caracterización fenotípica y funcional de dicha variante, catalogada como de significado incierto en bases de datos públicas.

**Métodos:** Análisis observacional de los datos de fenotipo (F) y genotipo (G) de los probandos y familiares estudiados. Estudio funcional *in vitro*. Las corrientes (INav1,5) generadas por los canales nativos (WT) o p.L889V se registraron en células de ovario de hámster chino utilizando la técnica de *patch-clamp*.

**Resultados:** Los datos clínicos se muestran en la tabla. El caso #2 portaba una segunda variante en SCN5A (p.V1353M, significado incierto). Se estudiaron 28 familiares: 52% varones, mediana edad 38 años (10-75). Se identificaron 5G+/F+, 11G+/F- y 12 G+. Los G+ tenían PR más prolongado ( $215 \pm 54$  vs  $155 \pm 20$ ;  $p = 0,003$ ) y eran más jóvenes en su primera manifestación arritmica ( $48 \pm 14$  vs  $61 \pm 15$ ;  $p = 0,044$ ). La densidad de la INav1,5 generada por canales mutados fue menor ( $-69,4 \pm 9,0$  pA/pF) a la de los WT ( $-199,1 \pm 44,1$  n = 21,  $p = 0,01$ ). La densidad de INav1,5 generada por la cotransfección de canales WT y p.L889V (0,5:0,5) fue similar de la generada por los canales mutantes (n = 17,  $-62,2 \pm 14,6$  pA/pF), lo que sugiere que la variante produce un marcado efecto dominante negativo. Los canales p.L889V se activaron a potenciales más positivos que los WT, desplazándose el punto medio de la activación desde  $-38,5 \pm 2,6$  a  $-26,5 \pm 1,6$  mV ( $p = 0,05$ ). La mutación también desplazaba hacia valores más despolarizados la dependencia de voltaje de la inactivación y disminuía la expresión de los canales en la membrana. La variante p.L889V se puede clasificar patogénica, de acuerdo con los criterios ACMG 2015 (PS3, PM1, PM2, PP1, PP3 y PP4). La comparación con portadores de otras variantes patogénicas en SCN5A no mostró diferencias significativas en características clínicas o eventos en el seguimiento.

Resumen de las características fenotípicas y eventos de los casos con genotipo positivo para la variante SCN5A:L889V

Sexo (edad ECI)	Diagnóstico	ECG	Flutter/FA	Bradiarritmia	Arritmia ventricular	Disfunción ventricular	Solapamiento
#1,1 M (39 a)	Brugada	Patrón tipo I (32 a)	-	BAV2G tipo I (34 a)	-	-	No
#2,1 V (68 a)	Miocardiopatía dilatada	BAV1G (64a)	Ft (64 a)/FA (73 a)	Marcapasos (64 a)	TVMS (64 a)	SI (64 a)	Sí
#3,1 V (47 a)	Síndrome solapamiento	BAV1G (18 a),	Ft (25 <sup>a</sup> )	BAV2G tipo I (28 a), Marcapasos (36 a)	FV (47 a)	-	Sí
#3,2 V (75 a)	Síndrome solapamiento	BAV1G (44 a), BBF (62 a)	Ft (66 a)/FA (77 a)	Marcapasos (44 a)	-	-	Sí
#3,3 V (77 a)	ENS/BAV	BAV1G, BBF (77 a)	-	Marcapasos (80 a)	-	-	No
#3,4 V (50 a)	Brugada	BAV1G (50 a), Patrón tipo I (50 a)	-	-	-	-	Sí
#3,5 F (51 a)	Fenotipo incompleto	BAV1G, BBF (51 a)	-	-	-	-	No
#3,6 F (49 a)	Fenotipo incompleto	BAV1G (49 a)	-	-	-	-	No

La edad aparece entre paréntesis. BAV: bloqueo auriculoventricular; BBF: bloqueo bifascicular; ENS: disfunción sinusal; FV: fibrilación ventricular; M: mujer; V: varón.



**Conclusiones:** La variante heterocigota SCN5A:L889V es patogénica por pérdida de función. Se caracteriza por una gran variabilidad de la expresividad y heterogeneidad clínica con un pronóstico similar a otras variantes patogénica en SCN5A en nuestro centro.