



6113-6. SUSTITUCIÓN EN RBM20 AFECTANDO EL *SPLICING*, ¿PRIMERA FAMILIA QUE DEMUESTRA LA PATOGENICIDAD DE ESTE TIPO DE ALTERACIONES?

Guillermo Rad García¹, Jorge Llau García¹, Esther Zorio Grima², Sara Huéllamo Montoro¹, Nerea Fernández Ortiz¹, Guillem Murillo Varona¹, Marta Gil Molina¹, Valero Vicente Soriano Alfonso¹, Enrique Robles Pérez¹, Aitana Braza Boils¹, María J. Aparisi³, Soledad García Hernández⁴, Juan Pablo Ochoa Folmer⁴, Jordi Candela Ferre⁵ y Luis Martínez Dolz¹

¹Hospital Universitario La Fe, Valencia, España, ²Cardiopatías Familiares. Hospital Universitario La Fe, Valencia, España, ³Genomic Unit. Health Research Institute Hospital La Fe (IIS La Fe), Valencia, España, ⁴Health in Code, A Coruña (A Coruña), España y ⁵Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España.

Resumen

Introducción y objetivos: El gen RBM20 codifica una proteína rica en serina/arginina que regula el proceso de *splicing* alternativo de diferentes genes relacionados con patología cardiovascular, entre los que destaca la titina. Hasta el momento casi todas las variantes causales descritas son de tipo *missense*, y se encuentran fundamentalmente en la región rica en Arg-Ser (exón 9) y el dominio en dedos de cinc (exón 14), estando asociadas al desarrollo de MCD en forma autosómica dominante.

Métodos: Revisión narrativa de la literatura sobre patología asociada a RBM20 y estudio de la cosegregación en una familia con MCD y mutación intrónica en este gen.

Resultados: Presentamos una familia con 17 sujetos estudiados donde 10 fueron portadores heterocigotos de la variante c.1527+1G>A en RBM20. De ellos 7 expresaban el fenotipo de MCD en mayor o menor medida, con máxima expresión en un paciente trasplantado cardiaco y su hermano con muerte súbita con 46 años, y mínima expresión en las 3 portadoras más jóvenes (18-22 años) que resultaron fenotipo negativo. Hasta la fecha, la evidencia de patogenicidad para variantes intrónicas o truncantes es muy escasa. La variante intrónica c.1527+1G>A, lo mismo que la cercana c.1528-1G>C, tienen altas Probabilidades de estar asociadas a un proceso de *splicing* anómalo (se encuentran en el sitio consenso de *splicing*), y dado que afectan a un exón asimétrico se podrían asemejar a una variante *frameshift* (p.Asp477Valfs*18), o nula. Aplicando los criterios ACMG 2015, podríamos clasificar la variante c.1527+1G>A como variante probablemente patogénica en caso de demostrar afectación funcional de los transcritos para sumar un PS3 a los criterios ya presentes, PM2 (ausente en controles), PP1 (cosegregación en la familia) y PP3 (*in silico* deletéreo).



Árbol genealógico.

Conclusiones: En definitiva, el grado de evidencia disponible en la literatura no siempre es el suficiente para poder demostrar las hipótesis que nos genera la clínica. Sería deseable poder disponer de recursos suficientes para poder realizar los estudios funcionales (experimentos que demuestren la presencia de transcritos

aberrantes o haploinsuficiencia por RNA-decay) necesarios a fin de poder otorgar de forma definitiva valor predictivo a determinadas variantes.

2023-1240-1 IMPULSA INNOVACIÓN.