



7. REVISIÓN DE VARIANTES EN NUEVAS REGIONES GENÓMICAS ASOCIADAS A MIOCARDIOPATÍA DILATADA EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON CARDIOPATÍAS HEREDITARIAS

Ana I. Fernández Ávila¹, María Ángeles Espinosa Castro², Irene Méndez Fernández², Silvia Vilches Soria², Cristina Gómez García², Reyes Álvarez García-Rovés³, Miriam Centeno Jiménez³, María López Blázquez³, Nélida Vázquez Aguilera², Constancio Medrano López³, Javier Bermejo Thomas² y Francisco Fernández-Avilés Díaz²

¹Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares CIBER-CV, Madrid, España, ²Programa CSUR de Cardiopatías Familiares. Servicio de Cardiología de Adultos. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España y ³Programa CSUR de Cardiopatías Familiares. Servicio de Cardiología Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Resumen

Introducción y objetivos: Las variantes genéticas causales en miocardiopatía dilatada (MCD) siguen siendo en gran parte desconocidas. Una proporción de la heredabilidad faltante podría localizarse en regiones genómicas inexploradas. Los análisis de asociación de genomas completos (GWAS) permiten el descubrimiento de nuevos loci. Estudios GWAS recientes revelan que existen regiones adicionales que incluyen genes candidato funcionales relevantes a considerar en MCD (figura). Objetivo: revisión de variantes en los genes candidato propuestos a partir de los últimos análisis GWAS en MCD (NEDD4L, MAP3K7CL, CDKN1A, HSPB7, SMARCB1 y SLC6A6) como potenciales causales en una cohorte de pacientes con cardiopatías familiares.

Métodos: Se revisaron retrospectivamente los análisis genéticos (Exoma clínico o completo) de 896 pacientes índices de un programa de Cardiopatías Familiares de un centro de referencia entre marzo de 2019 y agosto de 2022. Analizamos el fenotipo del paciente, tipo de variante y patrones de variabilidad de los genes descritos previamente, tomando como referencia el gen causal MYH7.

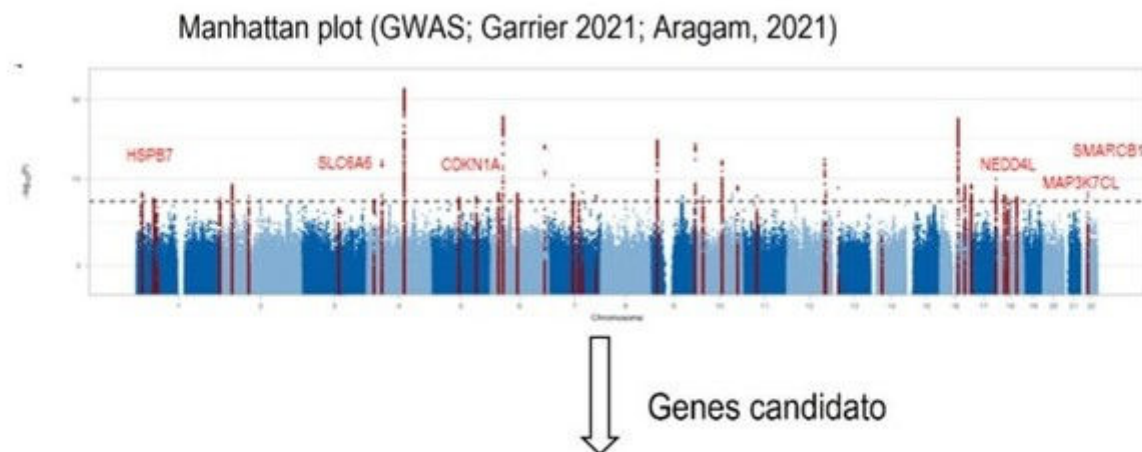
Resultados: En ningún gen se identificaron variantes truncantes a excepción del gen SLC6A6, donde se observó un enriquecimiento de estas (91% pacientes), descartando su causalidad (figura). Diez variantes *missense* en 11 pacientes cumplían criterios -ausencia en población general, potencial efecto deletéreo y sin otra variante causal- para ser consideradas candidatas a analizar en estudios de segregación familiar (tabla). Especialmente interesante resultó el gen NEDD4L. Cinco pacientes, 2 con MCD y 3 con canalopatías portaban variantes candidatas. Dos de ellos familiares de primer grado con una melladura similar en QT con la bipedestación. El gen NEDD4L codifica para una ligasa que participa en la degradación de canales de sodio. Modificaciones de la interacción SCNA5-NEDD4L representan un nuevo mecanismo de patogenicidad para las enfermedades relacionadas con alteración en los canales NaV1.5, incluyendo síndrome de Brugada, QT largo y MCD.

Variantes *missense* candidatas (MAF 0,01%, Predicción deletérea) a analizar en estudios de segregación familiar

Paciente	Fenotipo principal	Gene	Transcrito	cDNA	Fracción	Proteína	Predicción impacto	dbSnpID	ClinV
1	SB	NEDD4L	NM_001144964	c.712C>T	0,5	p.(Pro238Ser)	Potential alteration auxiliary splicing		
2	SQTL*	NEDD4L	NM_001144967	c.331C>A	0,5	p.(Pro111Thr)	Activation of a cryptic Donor site		
3	SQTL*	NEDD4L	NM_001144967	c.331C>A	0,5	p.(Pro111Thr)	Activation of a cryptic Donor site		
4	MCD	NEDD4L	NM_001144964	c.860A>G	0,5	p.(Asn287Ser)	Create or strengthen a splice site	rs759746029	VUS
5	MCD	NEDD4L	NM_001144968	c.7C>T	0,5	p.(Arg3Cys)	Potential alteration auxiliary splicing	rs746580879	
6	MCD	CDKN1A	NM_000389	c.136C>T	0,5	p.(Arg46Cys)	Untolerated change	rs762978904	
7	MCD	HSPB7	NM_014424	c.478G>A	0,5	p.(Val160Ile)	Untolerated change	rs144366876	
8	MCD	HSPB7	NM_014424	c.470C>T	0,5	p.(Thr157Ile)	Untolerated change	rs769371992	
9	MCD	HSPB7	NM_014424	c.485A>C	0,5	p.(Gln162Pro)	Untolerated change	rs142826385	
10	MCD	SMARCB1	NM_003073	c.735C>G	0,5	p.(Ile245Met)	Untolerated change		

11 MCD SLC6A6 NM_001134367 c.646A>C 0,5 p.(Lys216Gln) Untolerated change

*Familiares de primer grado con melladura en QT con la bipedestación.



Variantes identificadas en genes candidato en 896 pacientes

Referencia	Gen candidato	Exones	Tamaño transcrito (pb)	Variantes (n=896 pacientes)					Modo de herencia descrita
				synonymous	missense	nonsense	frameshit	splicing	
Aragam, 2021	NEDD4L	31	8633	11 (500)	13 (25)	0	0	0	AD
Aragam, 2021	CDKN1A	3	2117	6 (6)	8 (628)	0	0	0	?
Aragam, 2021	MAP3K7CL	5	1743	0	2 (2)	0	0	0	?
Garnier, 2021	HSPB7	3	2144	9 (772)	6(6)	0	0	0	?
Garnier, 2021	SMARCB1	9	5191	8 (194)	3 (3)	0	0	0	AD
Garnier, 2021	SLC6A6	15	6500	16 (24)	12 (26)	0	5 (812)*	8 (32)*	AR
Gen referencia	MYH7	40	6027	49 (830)	42 (86)	0	0	2 (145)	AD

Variantes sobrerrepresentadas

Patrones de variabilidad similares a MYH7

* 36 pacientes homocigotos

Variantes identificadas, tipo y frecuencia, para los genes candidatos analizados.

Conclusiones: El análisis de nuevos genes candidato funcionales a partir de resultados de GWAS ha permitido identificar variantes relevantes, especialmente en el gen NEDD4L, que deben ser analizadas en mayor profundidad.