



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

Ana I. Fernández Ávila<sup>1</sup>, María Ángeles Espinosa Castro<sup>2</sup>, Irene Méndez Fernández<sup>2</sup>, Silvia Vilches Soria<sup>2</sup>, Cristina Gómez García<sup>2</sup>, Reyes Álvarez García-Rovés<sup>3</sup>, Miriam Centeno Jiménez<sup>3</sup>, María López Blázquez<sup>3</sup>, Nélida Vázquez Aguilera<sup>2</sup>, Constancio Medrano López<sup>3</sup>, Javier Bermejo Thomas<sup>2</sup> y Francisco Fernández-Avilés Díaz<sup>2</sup>

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

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



*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.