



## 7004-16. NUEVA MUTACIÓN EN LA TITINA ASOCIADA A MIOCARDIOPATÍA DILATADA

María Sabater Molina, Francisco José García Almagro, Esperanza García-Molina, Iván Gómez Milanés, Domingo Pascual-Figal, Francisco Ruiz Espejo y Juan Ramón Gimeno Blanes del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Mutaciones en el gen TTN que codifica la proteína titina se han asociado a diferentes miocardiopatías. Estudios recientes ponen en duda la causalidad de las variantes encontradas ya que es un gen muy polimórfico y la mayoría de las variantes se asocian con variantes encontradas en otros genes. Nuestro objetivo es estudiar la cosegregación y patogenicidad de la nueva mutación S15484X detectada en el gen TTN.

**Métodos:** Mediante Next Generation Sequencing se detectó una mutación en el gen TTN en un paciente con diagnóstico de miocardiopatía dilatada (MCD) idiopática. Se realizó el estudio clínico y genético a todos los familiares que incluía ECG, ECO y extracción de sangre para la obtención del ADN genómico. Se analizó la presencia o ausencia de la mutación de la familia mediante secuenciación en un sistema de electroforesis capilar (ABI3130).

**Resultados:** El análisis de secuenciación identificó una nueva mutación S15484X en el gen TTN. La mutación es una sustitución de C por G en el exón 154 de la isoforma N2B que origina un codón de parada prematuro que da lugar a una proteína significativamente más corta que la salvaje (26926 aa), un 43% menor. La titina es una proteína sarcomérica implicada en la modulación de la actividad contráctil. Hay diferentes isoformas siendo predominante en el músculo cardíaco la N2B. Se estudiaron un total de 19 individuos (6 varones, 31,6%), 11 de ellos portadores de la mutación S15484X en el gen TTN. De todos los portadores 4 presentaron síntomas de enfermedad por lo que se estima una baja penetrancia (36,3%) y una cosegregación del 100% ya que todos los afectados fueron portadores de la mutación. La edad media de presentación se estima a los 55,7 años, siendo la edad mínima a los 46 años. El probando fue diagnosticado de MCD idiopática con una fracción de eyección del 25% y taquicardia ventricular no sostenida. Tras realizar el estudio familiar se diagnosticaron otros tres familiares con MCD. Los 4 afectados presentaron disfunción sistólica grave (1 de ellos trasplantado) a pesar de que se objetiva extrasistolia ventricular frecuente en algunos casos, no hay arritmias ventriculares sostenidas ni antecedentes de MS en la familia.

**Conclusiones:** La mutación S15484X en el gen TTN es causa de MCD con presentación del fenotipo tardío. Parece ser que aquellas mutaciones que truncan la proteína son comúnmente causa de MCD.