



## 4011-5. IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS BIOINFORMÁTICOS COMO HERRAMIENTA COMPLEMENTARIA EN LA CLASIFICACIÓN DE VARIANTES EN LOS GENES DESMOSÓMICOS

Iván Gómez Milanés, María Sabater Molina, Esperanza García-Molina, Inmaculada Pérez Sánchez, Francisco Ruiz Espejo, David López Cuenca y Juan Ramón Gimeno-Blanes de la Unidad de Cardiopatías Hereditarias, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia).

### Resumen

**Introducción:** La miocardiopatía arritmogénica es una enfermedad cardíaca caracterizada por el reemplazamiento fibroadiposo progresivo, a menudo ocasionado por mutaciones en los genes desmosómicos (DSP, PKP2, DSG2, DSC2 y JUP). Debido al alto número de nuevas variantes identificadas es necesario el uso de software bioinformáticos para predecir la patogenicidad de estas variantes.

**Métodos:** Se realizó el estudio genético de los 5 genes desmosómicos (DSP, PKP2, DSG2, DSC2 y JUP) de 50 casos índice diagnosticados de miocardiopatía arritmogénica. La patogenicidad de las 27 variantes identificadas en los 50 individuos fueron testadas por dos software predictivos (Mutation Taster y Polyphen-2). Los resultados obtenidos de estos programas se compararon con los resultados de los estudios de cosegregación en las familias.

**Resultados:** Se detectaron 27 variantes en los 5 genes desmosómicos (9 en DSP, 8 en PKP2, 4 en DSC2, 3 en DSG2, 2 en JUP y 1 en PKP4), 17 estaban descritas en las bases de datos NCBI y HGMD Y 12 de ellas estaban asociadas con miocardiopatía arritmogénica. El software Mutation Taster reconoció como patogénicas 14 de las variantes descritas. De las variantes analizadas por el Polyphen-2, solo 4 de las mutaciones descritas se consideraron como patogénicas. De las 10 variantes no descritas en las bases de datos, 3 fueron consideradas como patogénicas por ambos software (Mutation Taster y Polyphen-2). 6 variantes (22,22%) fueron clasificadas como patogénicas por los dos software y 8 (29,62%) fueron clasificadas como no patogénicas o benignas. Por el contrario, se obtuvieron resultados opuestos en 3 variantes (11,1%). El resto de variantes no pudieron ser testadas por Polyphen-2 (37%). El estudio de cosegregación de la patología se pudo realizar en 12 familias. En 10 de ellas, el estudio de cosegregación fue determinante. 5 de las variantes con cosegregación tuvieron un valor patogénico con Mutation Taster y 1 variante con Polyphen-2.

Análisis predictivo de las variantes asociadas a MAVD						
Gen	Variante	Ref	NCBI/HGMD	Mutation Taster	Polyphen-2	Penetrancia
DSP	R425X	c.1273C>T	Mut causal	Mut causal	x	50% NC

Q447X	c.1339C>T	No descrita	Mut causal	x	91% C	
R877R	c.2631G>A	No descrita	SNP	x	x	
A1074SfsX900		Mut causal	Mut causal	x	16,6% C	
R1458G	c.4372C>G	Mut causal	SNP	Benigna	x	
Y1512G	c.4535A>G	SNP	SNP	Benigna	x	
R1537C	c.4609C>T	No descrita	SNP	Probl patóg	60% NPC	
E1740K	c.5218G>A	No descrita	SNP	Benigna	x	
Q1925X	c.5773C>T	No descrita	Mut causal	x	33,3% C	
PKP2	D26N	c.76G>A	Mut causal	SNP	Probl patóg	66,66% C
	R79X	c.235C>T	Mut causal	Mut causal	x	100% NPC
	S140F	c.419C>T	Mut causal	SNP	Benigna	37,5% C
	A418D	c.1253C>A	No descrita	Mut causal	Probl patóg	50% NPC
	T526M	c.1577C>T	Mut causal	SNP	Benigna	x
	V587I	c.1759G>A	Mut causal	Mut causal	Probl patóg	x
	G712R	c.2134G>A	No descrita	Mut causal	Probl patóg	22,2% NC
	V837fsX930	c.2509delA	Mut causal	Mut causa	x	25% C
DSC2	L37L	c.111A>G	SNP	SNP	x	x
	A133T	c.397G>A	No descrita	SNP	Benigna	x
	G286V	c.857G>T	Var desconoc	SNP	Benigna	x

E896fs	X9067_2688insCA	No patog	Mut causal	x	33,33% C	
DSG2	G638R	c.1912G>A	Mut causal	Mut causa	Probl patóg	100% NPC
	V920G	c.2759T>G	Mut causal	SNP	Benigna	50% C
	A969V	c.2906C>T	No descrita	Mut causal	Probl patóg	100% NC
JUP	T19I	c.56C>T	Mut causal	Mut causal	Posibl patóg	100% NPC
	A521A	c.1563A>G	No patog	SNP	x	x
PKP4	R460Q	c.1379G>A	No descrita	Mut causal	Benigna	66,6% NC
SNP: polimorfismo; C: cosegrega; NC: no cosegrega; NPC: no es posible calcular la cosegregación.						

**Conclusiones:** El análisis bioinformático mediante los *softwares* predictores es muy útil en el estudio de la patogenicidad de las variantes desmosómicas. Los estudios de cosegregación son también un parámetro muy importante ya que en ocasiones, los software pueden darnos resultados opuestos en la evaluación de la patogenicidad de determinadas variantes y estos estudios de cosegregación pueden ser definitivos a la hora de valorar la patogenicidad.