



6012-142. POTENCIAL IMPACTO DE VARIANTES MISSENSE Y SINÓNIMAS EN TITINA EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA DILATADA

María Ángeles Espinosa Castro¹, Ana I. Fernández Ávila², Irene Méndez Fernández¹, Sofía Cuenca Parra¹, Cristina Gómez González¹, Marta García Montero¹, Nélida Vázquez Aguilera¹, Javier Bermejo Thomas¹ y Francisco Fernández Avilés¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ²Centro de Investigación Biomédica en Red-Cardiovascular (CIBER-CV), Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: Variantes que generan truncamientos en isoformas cardíacas del gen de la titina (TTN), sobretodo en la banda A, suponen un 20% de los casos de miocardiopatía dilatada de base genética (MCD). Por el contrario, variantes missense y sinónimas en TTN son frecuentes en pacientes y en población general considerándose no responsables de ocasionar fenotipo. No obstante recientemente se han descrito algunas de estas variantes como probablemente patogénicas por mecanismos no bien conocidos. El objetivo del presente trabajo fue identificar y analizar el posible impacto sobre el splicing de este tipo de variantes en una cohorte de pacientes genotipados con MCD.

Métodos: Se revisaron las variantes identificadas mediante secuenciación de exoma clínico (4,490 genes) en 102 probandos diagnosticados de MCD en nuestra institución entre abril de 2019 y enero de 2020. Solo se incluyeron casos de MCD en los que no se identificaron variantes causales, probablemente causales o con indicios de causalidad. En estos casos se analizaron las variantes identificadas en TTN raras (frecuencia poblacional 0-0,01%) en isoformas cardíacas. Para su análisis in silico se utilizó “The Human Splicing Finder system”, herramienta predictiva que engloba todas las matrices de predicción para sitios canónicos e inusuales de splicing y señales auxiliares silenciadoras o potenciadoras.

Resultados: Se identificaron 39 variantes en TTN de tipo missense o sinónimas raras con una frecuencia poblacional muy baja (0-0,01%) en 30 pacientes con MCD (tabla). El análisis in silico predijo alteraciones significativas en 21 variantes (54% del total). Para 11 de estas variantes las predicciones indicaron alteración del sitio donante o aceptor de splicing por al menos una matriz de predicción. En otras 10 variantes se predijo alteración en las señales auxiliares de splicing siendo por tanto candidatas a generar truncamientos.

Clasificación de variantes missense y sinónimas raras en TTN basada en el potencial impacto sobre el splicing predicha por la herramienta “The Human Splicing Finder system”

No alteración significativa del splicing

Alteración región criptica (aceptor/donador) de splicing

Alteración señales auxiliares de splicing

c.99489G > A

c.100242G > C

c.92017A > G

c.66377G > A

c.99810T > C

c.71750A > T

c.96952G > A

c.69564C > T

c.50135A > G

c.95936G > C

c.66866A > T

c.44696C > T

c.93886A > G

c.61507G > A

c.37550C > T

c.24807C > T

c.54841G > A

c.24986G > A

c.78182G > A

c.42764T > C

c.13513C > T

c.77122C > G

c.41101C > A

c.11027C > T

c.76060G > A

c.18971C > T

c.9763C > G

c.47282T > A

c.14610G > A

c.4310T > A

c.35778G > A

c.10217C > T

c.40291G > A

c.19202T > C

c.17607G > A

c.14162T > C

c.10659A > G

c.1572G > C

c.657C > G

Conclusiones: La relevancia de las variantes missense y sinónimas en TTN con muy baja frecuencia poblacional en MCD aún requiere futuras investigaciones para conocer su impacto real. El desarrollo de herramientas que mejoran la sensibilidad de las predicciones nos permite hipotetizar que algunas variantes raras en TTN deberían ser reevaluadas y plantear estudios funcionales y de cosegregación que ayuden a validar su potencial efecto.