



## 5008-7. ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO RS2075744 EN EL ARN LARGO NO CODIFICANTE H19 CON EL RIESGO DE DESARROLLAR MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Elías Cuesta Llavona, Rebeca Lorca Gutiérrez, Israel David Duarte Herrera, Beatriz Díaz-Molina, José Luis Lambert Rodríguez, Sara Iglesias Álvarez, Belén Alonso González, José Julián Rodríguez Reguero, Eliecer Coto García y Juan Gómez de Oña

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la enfermedad cardiaca hereditaria más frecuente. A pesar de su definición como hereditaria con un patrón monogénico, en un 40-60% de los casos no se identifican variantes patogénicas en su exoma. Además hay estudios que apuntan a que hay otros factores genéticos que podrían explicar parte del riesgo de desarrollar MCH. Un grupo de genes candidatos a valorar son los que codifican *long-non-coding* RNA (lncRNA), que no se traducen a proteína y por tanto su variación escapa a las herramientas de predicción informática aplicables al exoma. Por lo tanto, el objetivo de este estudio sería evaluar la asociación de los lncRNA con el riesgo de desarrollar MCH.

**Métodos:** Secuenciamos una cohorte de 238 casos índice de MCH ( $58 \pm 16$  años; 63% varones) y 212 controles ( $70 \pm 7$  años; 45% varones) mediante un panel de 10 genes codificadores de lncRNA asociados a patología cardiovascular (H19, KCNQ1OT1, MHRT, CARMEN, FENDRR, TINCR, ANRIL, MIAT, PVT1, MALAT1), utilizando la tecnología de chips semiconductores en un equipo Ion GeneStudio S5 Sequencer (Ion Torrent).

**Resultados:** Una vez secuenciados, nos centramos en el lncRNA H19 como candidato para la identificación de polimorfismos de asociación con la MCH. Comparamos las frecuencias alélicas entre ambos grupos mediante un test  $\chi^2$  y solamente hemos encontrado diferencias significativas en el polimorfismo rs2075744 A/G (0,27 pacientes vs 0,40 controles;  $p$  0,0001; OR: 0,5665; IC: 0,4279-0,7500) (tabla).

Frecuencias del alelo minoritario, en pacientes y controles de los polimorfismos identificados en el gen H19 con una frecuencia mayor de 0,2 en nuestra cohorte (no había diferencias significativas en los menores de dicha frecuencia)

Polimorfismos	MAF pacientes	MAF controles	p
rs10840159 A/G	0,44	0,47	0,3

rs2067051 C/T	0,44	0,47	0,5
rs2075744 A/G	0,27	0,40	0,0001
rs2075745 A/T	0,44	0,47	0,4
rs2735469 G/A	0,82	0,81	0,9
rs2839698 G/A	0,47	0,49	0,6
rs2839701 C/G	0,44	0,46	0,5
rs2839702 A/C	0,44	0,47	0,4
rs2839703 T/C	0,36	0,39	0,3
rs2839704 T/C	0,36	0,39	0,3
rs3024270 C/G	0,49	0,51	0,7
rs3741219 A/G	0,45	0,48	0,4

MAF: *Minor Allele Frequency*.



*Diferencias estructurales en el lncRNA H19 en relación al polimorfismo rs2075744 A/G. El plegamiento estructural del H19 se predijo con <http://rth.dk/resources/rnasnp/>. Las flechas indican el cambio de nucleótido A/G.*

**Conclusiones:** En conclusión, se ha observado que la frecuencia del alelo minoritario (G) en el polimorfismo rs2075744 A/G es mucho menor en pacientes que en controles. De esta forma, hace pensar que este alelo podría disminuir el riesgo de desarrollar MCH, y jugar un papel protector frente a dicha patología. Esta variante podría suponer un cambio en la estructura del H19 que modificaría la regulación de la expresión génica controlada por este lncRNA (fig.). Sin embargo, la relevancia funcional de este cambio requiere validación experimental.