



## 4019-5. RELEVANCIA DE LAS VARIANTES EN EL GEN OBSCN QUE GENERAN TRUNCAMIENTOS EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍAS

María del Carmen García del Rey<sup>1</sup>, Ana I. Fernández Ávila<sup>2</sup>, María Ángeles Espinosa<sup>1</sup>, Silvia Vilches Soria<sup>1</sup>, Cristina Gómez González<sup>1</sup>, Irene Méndez Fernández<sup>1</sup>, Javier Bermejo Thomas<sup>1</sup> y Francisco Fernández-Avilés<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid y <sup>2</sup>CIBERCV. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Las oscurinas son proteínas sarcoméricas codificadas por el gen OBSCN con funciones estructurales y reguladoras en estrecha relación con titina. Estudios recientes han relacionado las variantes que causan haploinsuficiencia en OBSCN con miocardiopatías, incluyendo miocardiopatía dilatada (MD) y miocardiopatía hipertrófica (MH). Sin embargo, la importancia de la haploinsuficiencia en OBSCN como mecanismo de patogenicidad no está aclarada. El objetivo fue estudiar las variantes en OBSCN que causan haploinsuficiencia y la relación con el fenotipo cardíaco en una cohorte de pacientes analizados con un exoma clínico.

**Métodos:** De manera retrospectiva se revisaron los análisis genéticos de 714 pacientes índices de un Programa de Cardiopatías Familiares entre marzo de 2019 y marzo de 2022. Los casos fueron analizados mediante secuenciación masiva con un exoma clínico (4.490 genes). Se analizó específicamente la información genética de pacientes portadores de variantes en OBSCN.

**Resultados:** De todas las variantes no sinónimas detectadas en OBSCN (132 variantes), se identificaron 13 (10%) cuya consecuencia era la haploinsuficiencia en 19 pacientes (tabla), en heterocigosis. De estas, 2 variantes se localizaban en isoforma no cardíaca, 4 eran *frameshift*, 5 *nonsense* y 4 de alteración de región canónica de *splicing*, espaciadas a lo largo del transcrito cardíaco (fig.). El fenotipo predominante de los pacientes era MD. En 8 (42,1%) de estos pacientes se identificó otra variante causal responsable del fenotipo y en 6 (31,6%) casos en los que no se identificó variante causal clara, las variantes en OBSCN identificadas presentaban una frecuencia alélica elevada en población general, por lo que se descartó su causalidad. Al comparar la proporción de variantes no sinónimas identificadas en OBSCN con aquellas identificadas en titina (TTN), se estimó una tasa de variantes en OBSCN muy superior que en TTN lo que sugiere que variantes en OBSCN son mejor toleradas que en TTN, especialmente truncamientos (OBSCN: 0,46 truncamientos/Kb; TTN: 0,20 truncamientos/Kb;  $p = 0,46$ ).

Descripción de variantes que generan truncamiento en el gen OBSCN identificadas en una cohorte de 714 pacientes miocardiopatía

Paciente	Gen	Transcrito	Isoforma cDNA	Consecuencia Proteína	Fenotipo	MAF (%)	
I1	OBSCN	NM_001098623	Cardiaca c.3768_4043 del	Alteration of the WT Donor site	p.(*)	MS	0
I2	OBSCN	NM_001098623	Cardiaca c.20244+4A>T	Alteration of the WT Donor site	p.(*)	MD	0
I3	OBSCN	NM_001098623	Cardiaca c.18419+2T>A	alteration of the WT Donor site	p.(*)	MH	0
I4	OBSCN	NM_001098623	Cardiaca c.7126+1G>A	alteration of The WT Donor site	p.(*)	MH+SQTL	0
I5	OBSCN	NM_001098623	Cardiaca c.8467A>T	Nonsense	p.(Arg2823*)	MD	7
I6	OBSCN	NM_001098623	Cardiaca c.22108G>T	Nonsense	p.(Glu7370*)	MD	0,1
I7	OBSCN	NM_001098623	Cardiaca c.11498G>A	Nonsense	p.(Trp3833)*	MAV	0
I8	OBSCN	NM_001098623	Cardiaca c.11498G>A	Nonsense	p.(Trp3833)*	MD	0
I9	OBSCN	NM_001098623	Cardiaca c.21445G>T	Nonsense	p.(Glu7149)*	MD	0
I10	OBSCN	NM_001098623	Cardiaca c.21288 dupT	Nonsense	p.(Lys7097)	MH	0
I11	OBSCN	NM_001098623	Cardiaca c.20514_20515 del	Frameshift	p.(Ser6839)*	MD	0,4
I12	OBSCN	NM_001098623	Cardiaca c.20514_20515 del	Frameshift	p.(Ser6839)*	MD	0,4
I13	OBSCN	NM_001098623	Cardiaca c.20514_20515 del	Frameshift	p.(Ser6839)*	MD	0,4

I14	OBSCN NM_001098623	Cardiaca c.20967 del	Frameshift	p.(Ser6990Profs*82)	MD	0,2
I15	OBSCN NM_001098623	Cardiaca c.20967 del	Frameshift	p.(Ser6990Profs*82)	MD	0,2
I16	OBSCN NM_001098623	Cardiaca c.20967 del	Frameshift	p.(Ser6990Prof*82)	MH	0,2
I17	OBSCN NM_001098623	Cardiaca c.20967 del	Frameshift	p.(Ser6990Prof*82)	SQTL	0,2
I18	OBSCN NM_001271223	No cardiaca c.14484_14485 del	Frameshift	p.(Val4830Metfs*39)	MD	0
I19	OBSCN NM_001271223	No cardiaca c.8010 del	Frameshift	p.(Thr2672Leufs*31)	MD	0

MAF: Minor allele frequency (frecuencia del alelo menos común). MS: muerte súbita. MD: miocardiopatía dilatada. miocardiopatía hipertrófica. SQTL: síndrome de QT largo. MAV: miocardiopatía arrimogénica ventricular.



*Localización de las variantes en OBSCN que generan truncamientos identificadas en nuestra cohorte (imagen modificada de Fukuzawa et al., 2005).*

**Conclusiones:** Para la mayoría de los probandos portadores de variantes truncantes en OBSCN (74%) se descartó su causalidad. La haploinsuficiencia en OBSCN no constituye un mecanismo principal de patogenicidad en nuestra cohorte de pacientes aunque no se descarta un papel modificador del fenotipo.