

# Miocardopatía hipertrófica: baja frecuencia de mutaciones en el gen de la cadena pesada de la betamiosina cardiaca

Roberto Mora<sup>a</sup>, José L. Merino<sup>b</sup>, Rafael Peinado<sup>b</sup>, Fernando Olias<sup>b</sup>, Luis García-Guereta<sup>c</sup>, María J. del Cerro<sup>c</sup>, María N. Tarín<sup>d</sup> y Jesús Molano<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Genética Molecular. Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

<sup>b</sup>Unidad Médico-Quirúrgica. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología. Hospital General de Móstoles. Móstoles. Madrid. España.

El objetivo del presente estudio es la búsqueda de mutaciones en el gen de la cadena pesada de la betamiosina cardiaca (*MYH7b*) en pacientes españoles con miocardiopatía hipertrófica. Se incluyó en el estudio a 36 familias con al menos un individuo enfermo de miocardiopatía hipertrófica. Se secuenció el ADN de los exones 3 al 24 del gen de la cadena pesada de la betamiosina cardiaca (gen *MYH7b*). Se ha identificado 2 mutaciones (Arg858Cys y Met515Val) en 2 familias distintas, una de ellas de origen marroquí, lo que representa una frecuencia de mutaciones en el gen *MYH7b* inferior al 5%. Al contrario de lo que ocurre en otras poblaciones caucásicas, las mutaciones en el gen *MYH7b* en este grupo de familias españolas con miocardiopatía hipertrófica son poco frecuentes.

**Palabras clave:** Miocardiopatía hipertrófica. Mutaciones en MYH7b.

## Hypertrophic Cardiomyopathy: Infrequent Mutation of the Cardiac Beta-Myosin Heavy-Chain Gene

The aim of this study was to identify mutations in the cardiac heavy-chain beta-myosin gene (*MYH7b*) in a group of Spanish patients with hypertrophic cardiomyopathy. The study included 36 families with at least one member who had hypertrophic cardiomyopathy. DNA from exons 3 to 24 of the *MYH7b* gene was sequenced. Two mutations were identified: Arg858Cys and Met515Val. They occurred in two families, one of which was of Moroccan origin. This corresponds to a *MYH7b* gene mutation frequency of less than 5%. In contrast to findings in other Caucasian populations, *MYH7b* gene mutation occurred infrequently in this group of Spanish families with hypertrophic cardiomyopathy.

**Key words:** Hypertrophy cardiomyopathy. MYH7b gene mutation.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad cardiaca caracterizada por hipertrofia ventricular, generalmente del ventrículo izquierdo, con marcada afección, en la mayoría de los casos, del tabique interventricular en ausencia de otras causas que justifiquen la hipertrofia. La prevalencia de la enfermedad en di-

ferentes poblaciones es de 1:500-600<sup>1,2</sup>. Se trata de una enfermedad de herencia mendeliana autosómica dominante, aunque la penetrancia varía según el gen mutado.

Se ha identificado hasta ahora 12 genes relacionados con la enfermedad, de los que 9 codifican proteínas del sarcómero cardiaco<sup>3-10</sup>. En total, más de 150 mutaciones distintas son la causa primaria de la enfermedad. En series amplias de pacientes de origen europeo y norteamericano, el gen *MYH7b* es el que se asocia más frecuentemente a miocardiopatía hipertrófica (MCH). De esos estudios se deduce que aproximadamente un 20-30% de los pacientes con MCH tienen una mutación en ese gen.

El objetivo del presente estudio es analizar la frecuencia del gen *MYH7b* en una serie de pacientes españoles con MCH para intentar establecer la frecuencia y el tipo de mutaciones de ese gen en nuestro entorno.

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por una Ayuda para la Realización de Proyectos Coordinados de Investigación en Ciencias de la Salud de la Comunidad de Madrid, expediente 08.4/0035/98, y por una Beca de la Fundación MAPFRE Medicina 2005 en el Área Cardiovascular.

Correspondencia: Dr. J. Molano.  
Unidad de Genética Molecular. Servicio de Bioquímica.  
Hospital Universitario La Paz.  
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: [jmolano.hulp@salud.madrid.org](mailto:jmolano.hulp@salud.madrid.org)

Recibido el 20 de julio de 2005.

Aceptado para publicación el 26 de enero de 2006.

## MÉTODOS

### Pacientes

Se ha incluido en este estudio a 144 individuos pertenecientes a 36 familias con al menos un enfermo de miocardiopatía hipertrófica. Los criterios diagnósticos para su inclusión en el estudio fueron la demostración de un espesor de la pared del ventrículo izquierdo o del septo interventricular igual o superior a 13 mm (en adultos) en ausencia de otras causas de hipertrofia ventricular<sup>11</sup>. Para el diagnóstico de los familiares en primer grado de los pacientes afectados, además se consideró diagnóstica la demostración de hipertrofia ventricular izquierda leve (< 13 mm de espesor) asociada a alteraciones del ECG, como ondas Q anormales o inversión muy marcada de la onda T. Los pacientes analizados, 24 varones y 12 mujeres de entre 3 y 79 años de edad, procedían de los servicios de cardiología de hospitales de Madrid; 33 familias eran españolas de origen y 3 pacientes procedían de Marruecos y eran de origen árabe. Se había realizado a todos los pacientes al menos un ecocardiograma durante su enfermedad. Se pidió a los pacientes el consentimiento informado, según los requisitos para realizar estudios genéticos de la Comisión de Ética del Hospital Universitario La Paz.

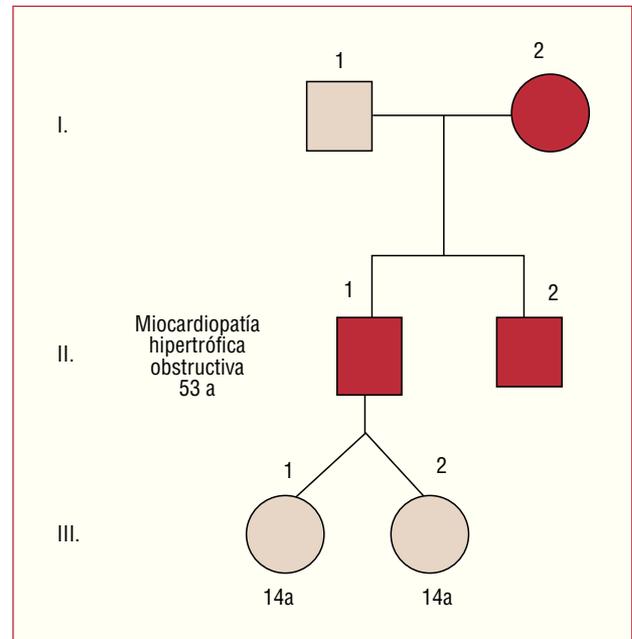
### Análisis genéticos

El gen de la cadena pesada de la betamiosina cardiaca (gen *MYH7b*) se secuenció en un paciente de cada familia. El procedimiento para la secuenciación fue como sigue: los exones 3 a 24, ambos inclusive, junto con las regiones intrónicas adyacentes, se amplificaron por separado mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del ADN. Se secuenció las 2 hebras del ADN siguiendo el método de Sanger. Se comparó las secuencias resultantes con la almacenada en la base de datos de secuencias de ADN del NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>) correspondiente a la del gen *MYH7b* (ref. NT\_026437).

De las familias en que se pudo estudiar a varios de sus componentes, se analizó 2 marcadores microsatélites intragénicos al gen *MYH7b*, *MYO I* y *MYO II*<sup>12</sup>, con el objetivo de determinar si este gen estaba o no relacionado con la enfermedad.

## RESULTADOS

De los pacientes incluidos en este estudio, 18 tenían antecedentes de MCH y 18 eran de presentación esporádica. El análisis de los marcadores polimórficos *MYO I* y *MYO II* del gen permitió descartar que mutaciones en el gen *MYH7b* fueran la causa de la enfermedad en 6 de las familias. En el resto de las familias (30 pacientes) se trataba de formas esporádicas o el número de individuos en la familia no permitía el aná-



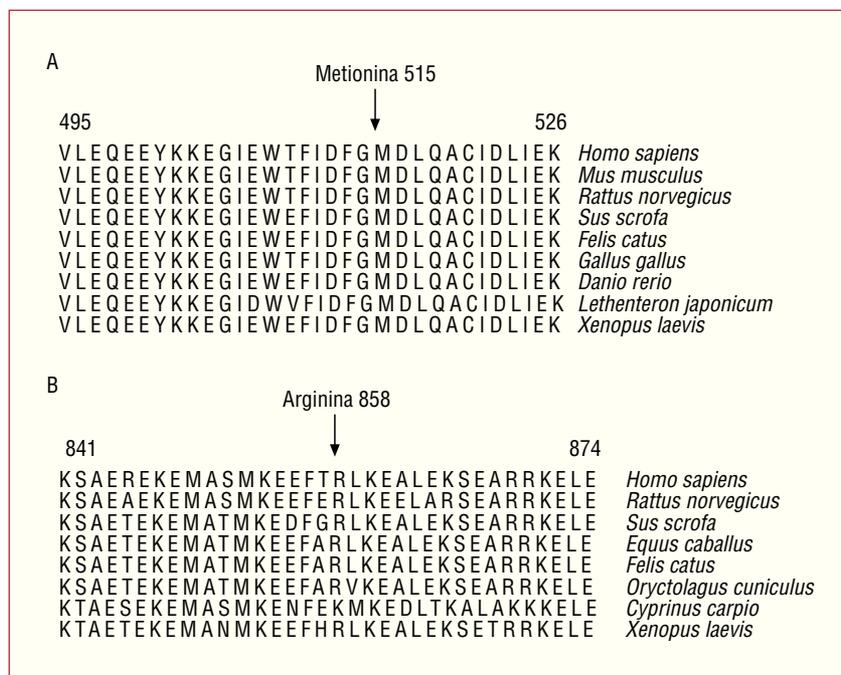
**Fig. 1.** Árbol familiar del paciente AF, que es portador de la mutación R858C en el gen *MYH7b*.

lisis de segregación de alelos y su correlación con las manifestaciones clínicas. Por ello, en estos 30 pacientes, el análisis del gen se realizó por secuenciación del ADN de las regiones del gen donde aparecen con mayor frecuencia mutaciones causantes de la enfermedad<sup>13</sup>. La secuenciación desde el exón 3 al exón 24 del gen *MYH7b* de estos 30 pacientes permitió la identificación de 2 mutaciones en 2 de estas familias. Uno de los pacientes (AF) es portador en heterocigosis de la mutación Arg858Cys, que causa un cambio neto de carga en la proteína de +1 a 0 y no está presente en 100 cromosomas de individuos sanos. Este paciente, de 53 años, es un caso de presentación familiar de MCH obstructiva (fig. 1; individuo II.1). Su madre y un hermano menor también tienen la enfermedad.

La otra mutación encontrada es Met515Val, no descrita anteriormente, aunque se ha descrito mutaciones similares cercanas<sup>14</sup> e incluso del mismo residuo aminoacídico<sup>15</sup>. El paciente de 27 años, varón de origen marroquí, presenta una hipertrofia septal asimétrica severa no obstructiva (septo de 27 mm) y síncope de repetición.

## DISCUSIÓN

La miocardiopatía hipertrófica se asocia con frecuencia a mutaciones en el gen *MYH7b*, que codifica la cadena pesada de la betamiosina cardiaca. En este trabajo, la secuenciación del ADN de más del 80% del gen *MYH7b*, que incluye las regiones donde se localizan con mayor frecuencia mutaciones de este gen, ha



**Fig. 2.** Secuencias de aminoácidos de la cadena polipeptídica de la cadena pesada de la betamiosina cardíaca humana, que muestran la conservación de los aminoácidos metionina 515 (A) y arginina 858 (B).

dado como resultado la identificación de 2 mutaciones en un total de 36 (5,5%) familias. Una de las mutaciones (Arg858Cys) ha sido descrita recientemente por Van Driest et al<sup>15</sup>, si bien los autores no dan datos sobre la clínica del paciente. El aminoácido arg858 se ha conservado a lo largo de la evolución, lo que lo hace funcionalmente relevante (fig. 2B). La otra mutación encontrada en esta serie de pacientes es Met515Val. La estricta conservación de la metionina 515 (fig. 2A) indica que la mutación puede alterar la función de la proteína.

De los resultados de este análisis se puede concluir que las mutaciones en el gen *MYH7b* en la población española de enfermos de MCH son poco frecuentes, al contrario de lo que ocurre en otras poblaciones caucásicas. Al igual que en otros estudios en los que la población con miocardiopatía hipertrófica estudiada procedía del ámbito hospitalario, no se puede descartar un sesgo de selección respecto a la población general de pacientes con miocardiopatía hipertrófica, en la que muchos de los pacientes ni siquiera están diagnosticados.

Este resultado tiene implicaciones para establecer estrategias en el diagnóstico y el consejo genético en familias afectadas por esta enfermedad.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a las familias con miocardiopatía hipertrófica su participación; a B. Ejarque, su ayuda en la purificación del ADN; a D. Arjona y C. Amiñoso, su ayuda en la secuenciación del ADN, y a M.J. Mazón, la lectura crítica del manuscrito. Asimismo agradecemos a los profesionales médicos su colaboración en el estudio clínico de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995;92:785-9.
2. Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med*. 2004;116:14-8.
3. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell*. 1990;62:999-1006.
4. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, Lamas R, McKenna W, Vosberg HP, et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell*. 1994;77:701-12.
5. Watkins H, Conner D, Thierfelder L, Jarcho JA, MacRae C, McKenna WJ, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet*. 1995;11:434-7.
6. Bonne G, Carrier L, Bercovici J, Cruaud C, Richard P, Hainque B, et al. Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet*. 1995;11:438-40.
7. Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S, Master SR, Chang A, Dalakas MC, et al. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet*. 1996;13:63-9.
8. Kimura A, Harada H, Park JE, Nishi H, Satoh M, Takahashi M, et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet*. 1997;16:379-82.
9. Mogensen J, Klausen IC, Pedersen AK, Egeblad H, Bross P, Kruse TA, et al. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 1999;103:39-43.
10. Satoh M, Takahashi M, Sakamoto T, Hiroe M, Marumo F, Kimura A. Structural analysis of the titin gene in hypertrophic cardiomyopathy: identification of a novel disease gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;262:411-7.

11. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Millaire A, et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation*. 1997;96:214-9.
12. Warlick CA, Ramachandra S, Mishra S, Donis-Keller H. Dinucleotide repeat polymorphism at the human cardiac beta-myosin heavy chain gene (HMSYHCO1) locus. *Hum Mol Genet*. 1992; 1:136.
13. HGMD. Human Genome Mutation Database; 2004. Disponible en: [www.hgmd.org](http://www.hgmd.org)
14. Nanni L, Pieroni M, Chimenti C, Simionati B, Zimbello R, Maseri A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: two homozygous cases with «typical» hypertrophic cardiomyopathy and three new mutations in cases with progression to dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;309:391-8.
15. Van Driest SL, Ackerman MJ, Ommen SR, Shakur R, Will ML, Nishimura RA, et al. Prevalence and severity of «benign» mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and alpha-tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;106:3085-90.