

¿Son realmente neutras? El papel de las variantes genéticas sinónimas en la miocardiopatía con alto riesgo arrítmico. Proyecto SINÓNIMAS-MIOGEN

Cristina Gómez González(1), Ana Isabel Fernández Ávila(1), Irene Méndez Fernández(1), Renée Olsen Rodríguez(2), Reyes Álvarez-García Revés(3), Nélida Vázquez Aguilera(1), Miriam Centeno Jiménez(3), Julia Suárez(4), Esther Zorio Grima(5), Constancio Medrano López(3), Javier Bermejo Thomas(1) y María Ángeles Espinosa Castro(1) de (1)Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, y CIBERCV, Madrid - España, (2)Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey (Madrid) - España, (3)Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Gregorio Marañón. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid - España, (4)SAI Genómica, Hospital Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investifación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid - España y (5)Unidad de Cardiopatías Familiares Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS Las Fe), Valencia España. Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovaculares (CIBERCV), Madrid, España, Valencia - España

Introducción: Las variantes sinónimas (VS) se han considerado tradicionalmente neutras y benignas en ausencia de otros criterios. Sin embargo, hay evidencia creciente de que algunas VS pueden ser patogénicas al alterar el splicing o el ARNm. Se han descrito VS patogénicas en cardiopatías (p. ej. en LMNA y PPA2) en casos aislados. Este estudio evalúa el papel de las VS en genes asociados a miocardiopatía dilatada (MCD) y miocardiopatía izquierda no dilatada (MIND) de alto riesgo arrítmico.

Métodos: Se realizó una revisión retrospectiva de estudios genéticos de pacientes con MCD y MIND valorados en nuestro centro (2019–2026), anotando VS en 18 genes con evidencia definitiva. Se priorizaron para estudios de segregación y expresión génica las VS en genes de alto riesgo arrítmico detectadas en pacientes con resultado negativo, ausentes o muy infrecuentes en población general y con predicción de impacto sobre splicing o estabilidad/accesibilidad del ARNm.

Resultados: En 839 pacientes testados (671 (80%) tenían estudio genético previo negativo) se identificaron 46010 VS (Figura 1A) que corresponden a 784 VS diferentes, con marcada concentración en TTN (Figura 1B). De ellas, 734 tenían muy baja frecuencia en población general (Figura 1C) y en 54 (7%), presentes en 65 de 671 pacientes con resultado negativo (9,7%), se predice también impacto significativo sobre el splicing/ARNm (Figura 1D). Nueve de estas VS se localizaron en genes de alto riesgo arrítmico: FLNC (6), DSP (2) y LMNA (1) en 15 pacientes (23% de los portadores de VS sospechosas) (Figura 1E, Tabla 1). Ya hemos reclasificado 2 como probablemente patogénicas (PP): LMNA c.105G>C, por su recurrencia en 7 casos no emparentados y asociación fenotípica y FLNC c.2736C>T, por segregar con la enfermedad, fenotipo compatible y clara reducción de la expresión de ARNm (Figura 1F). Estos resultados son iniciales y la validación funcional continúa en desarrollo.

Conclusiones: Presentamos los resultados preliminares de una evaluación sistemática de VS en miocardiopatías en una amplia cohorte unicéntrica. Aproximadamente un 10% de los pacientes con MCD/MIND y estudio negativo presentan VS sospechosas. En genes de alto riesgo arrítmico, se identificaron 9 VS potencialmente accionables en LMNA, DSP y FLNC, 2 ya reclasificadas como PP. La reclasificación de estas VS tiene impacto sobre la estratificación del riesgo, la toma de decisiones y el estudio familiar.

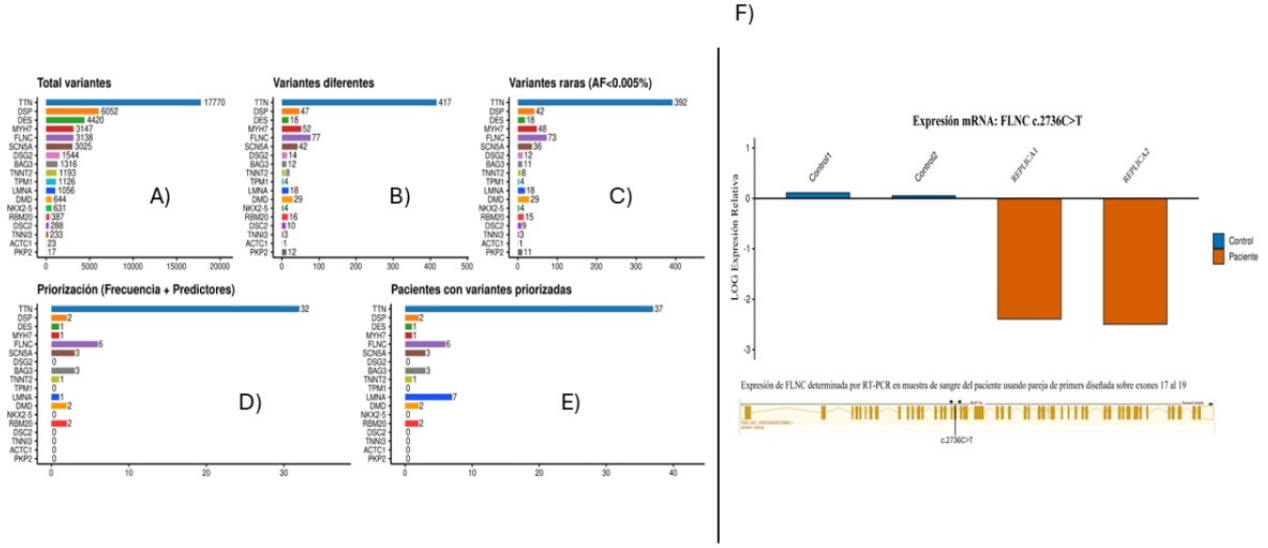


Tabla 1. Características de las variantes en FLNC, DSP y LMNA y de los pacientes portadores.

Variantes (N=9)					**Pacientes (N=15)**						
Gen	**c.DNA** **p.Proteína**	**AF GnomAD**	**Predictores**	**Clasificación ACMG**	**Sexo**	**Edad de diagnóstico**	**Historia familiar de MCD/MIND** **(cosegregación)**	**Fenotipo** **- Peor FEVI** **- Realce**	**Arritmias ventriculares**	**Trastornos de conducción o del ritmo**	**Descompensación IC**
FLNC	c.5019C>A p.(Ala1673=)	0,0001% (2 alelos)	**SpliceAI 0,16** DDG -0,3 D_Accesibility 0,13	VSI (III)	Varón	28 años	No	MIND - FEVI 37% - Sin realce	No	BRIHH	No
FLNC	c.2736C>T; p.(Gly912=)	0,0004% (6 alelos)	**SpliceAI 0,36** DDG -0,3	PP (IV) - PM2	Varón	51 años	Si (cosegregación confirmada)	MCD - FEVI 35%	Si - TVMS sincopales	No	No

FLNC: Filamina C. LMNA: Lamina A/C. DSP: Desmoplaquina. AF: Frecuencia alélica (Allele Frequency). ACMG: Amrican College of Medical Genetics. PP: Probablemente patogénica. VSI: Variante de significado incierto. FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo. TVMS: Taquicardia ventricular monomórfica sostenida. TVNS: Taquicardia ventricular no sostenida. EV: Extrasistolia ventricular. FA: Fibrilacción auricular. IC: Insuficiencia Cardiaca. BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del haz de His. BAV: Bloqueo auriculoventricular. Predictores: SpliceAI- Herramienta que predice alteraciones en el splicing, valores >0.15 implican afectación del mismo con probabilidad moderada o alta. DDG- predice cambios en la estructura secundaria del ARNm, valores >2 o <-2 indican potencial cambio significativo. D_accessibility- predice cambios en el ARNm que dificultan el acceso a ciertos dominios del ARNm, valores > 0.2 o <-0.2 indican posibilidad de cambio significativo. Marcado en negrita el predictor que indica efecto deletéreo.