

Nuevos mecanismos patogénicos en miocardiopatía dilatada: impacto de variantes en regiones no codificantes

Mario Ruiz(1), Alba Delrio-Lorenzo(2), Ana Briceño Hinojo(3), Daniel de Castro Campos(3), Noemi Ramos López(3), Manuel Alejandro Fernández-Rojo(1), Rosa María Carmona(1), Anabel Cámara-Checa(4), Luis de la Higuera Romero(5), María Valverde Gómez(5), Enrique Lara-Pezzi(1), Juan Pablo Ochoa Folmer(1) y Pablo García-Pavía(3) de (1)Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid - España, (2)Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBER-CV), Madrid - España, (3)Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid) - España, (4)Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Puerta de Hierro de Majadohonda, Majadahonda (Madrid) - España y (5)Health in Code, A Coruña - España

Introducción: La miocardiopatía dilatada (MCD) presenta un rendimiento genético limitado (30-40%) pese a que hasta el 40% de los casos sugieren una etiología hereditaria por agregación familiar. Las regiones no codificantes de genes haploinsuficientes, habitualmente excluidas de los paneles diagnósticos, podrían explicar parte de la heredabilidad no identificada. Este estudio evalúa la prevalencia e impacto funcional de variantes no codificantes en probandos con MCD y estudio genético negativo.

Métodos: Se analizaron dos cohortes independientes. La cohorte 1 (n=100) incluyó probandos con MCD con elevada sospecha clínica (historia familiar de MCD o Madrid Score >2) analizados mediante secuenciación del genoma completo (WGS). La cohorte 2 (n=7001) consistió en pacientes analizados mediante un panel custom que incluía regiones UTR y regiones intrónicas flanqueantes extendidas (±200 pb). Se seleccionaron variantes raras (MAF <1×10??) en genes haploinsuficientes asociados a MCD, priorizando aquellas con predicción de alteración del splicing. La patogenicidad se evaluó mediante cosegregación familiar y análisis funcionales (RT-PCR, RNA-seq y ensayos de luciferasa).

Resultados: En la cohorte 1 se identificaron 78 variantes candidatas. El análisis funcional de 8 variantes confirmó el efecto patogénico de una variante intrónica profunda en TBX20 y una variante en la región 5'UTR de FLNC. La variante en TBX20 mostró cosegregación familiar en 5 meiosis y predicción robusta de retención intrónica, mientras que la variante en FLNC redujo la expresión proteica un 45% en ensayos de luciferasa. Ambas se clasificaron como probablemente patogénicas (LP).
En la cohorte 2 se identificaron 198 variantes candidatas. Tras el análisis funcional, 4 variantes en región 5´UTR (dos en LMNA, una en FLNC y una en PRDM16) mostraron efectos funcionales relevantes, incluyendo reducción de la expresión proteica y generación de isoformas aberrantes. Todas fueron clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas (P/LP).

Conclusiones: Este estudio demuestra por primera vez la existencia de variantes causales en zonas reguladoras e intrónicas profundas en MCD. Estos resultados justifican la transición hacia el WGS y la implementación de

protocolos de análisis funcional para regiones no codificantes en los algoritmos de diagnóstico genético en la MCD.

