

El análisis del exoma completo en válvula aórtica bicúspide aporta nuevas evidencias genéticas de su mecanismo molecular

Isabel Rodríguez García(1), Daniel López Fanjul(1), María Martín Fernández(2), Ana María Barral Varela(3), Daniel Hernández-Vaquero Panizo(3), Alejandro Junco Vicente(4) y Paula Fernández Martínez(5) de (1)Grupo de Investigación en Patología Cardiaca. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo (Asturias) - España, (2)Hospital Universitario Central de Asturias. Grupo de Investigación en Patología Cardiaca (ISPA). Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo (Asturias) - España, (3)Hospital Universitario Central de Asturias. Grupo de Investigación en Patología Cardiaca. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo (Asturias) - España, (4)Servicio de Cardiología. Hospital Universitario San Agustín, Avilés (Asturias) - España y (5)Plataforma de Bioestadística y Epidemiología. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo (Asturias) - España

Introducción: El desarrollo de una válvula aórtica bicúspide (VAB) tiene un componente genético que todavía no ha podido explicar todos los casos ni la progresión de la malformación hacia una valvulopatía y/o aortopatía. Nuestro objetivo fue la caracterización genómica de nuestra cohorte de pacientes con VAB a nivel de exoma completo para identificar nuevas variantes genéticas asociadas con su origen o sus complicaciones.

Métodos: Se seleccionaron pacientes no sindrómicos reclutados en el Servicio de Cardiología de nuestro hospital terciario, con identificación del tipo de válvula aórtica: tricúspide (VAT) o VAB. Con el ADN obtenido de nuestro biobanco se realizó externamente la secuenciación de nueva generación de exoma completo. Tras el análisis bioinformático de los archivos FASTQ y la aplicación de distintos filtros, las variantes seleccionadas se anotaron con información de distintas bases de datos, de predicción de impacto funcional in silico e información clínica, para la selección de variantes con un efecto potencialmente patogénico.

Resultados: Se obtuvo la secuencia del exoma completo de 92 pacientes, 49 con VAB. De estos pacientes, 20 presentaban variantes patogénicas o probablemente patogénicas no presentes en pacientes con VAT y solo 6 no presentaban ninguna variante de este tipo. El resto, 23 pacientes, presentaban alguna variante con significado incierto. Las variantes patogénicas y probablemente patogénicas se encontraron en 11 genes que convergen en procesos biológicos relevantes para el desarrollo y la homeostasis cardiovascular. DLL3 y GAA actúan en vías del desarrollo embrionario, lo que sugiere un posible papel en la morfogénesis valvular. SLC26A2 y POMT2 participan en la organización de la matriz extracelular, fundamental para la integridad estructural de los tejidos. PMS2 y PIDD1 se asocian a mecanismos de reparación del ADN y apoptosis, mientras que PRKN interviene en el control de la calidad mitocondrial. Finalmente, GAA y PYGM están relacionados con el metabolismo energético, lo que podría influir en la función celular en tejidos sometidos a alta demanda, como es el cardiaco.

Conclusiones: Variantes genéticas en genes no asociados previamente con la VAB amplían nuestro conocimiento de

los mecanismos moleculares de esta anomalía. Su análisis funcional determinará si pueden constituirse en dianas terapéuticas o en marcadores de riesgo de progresión hacia valvulopatía o aortopatía.