

Fibrilación ventricular mediada por DPP6: alteración genética aislada en la región promotora como mecanismo subyacente más allá del haplotipo fundador holandés

Renée Olsen Rodríguez(1), María Ángeles Espinosa Castro(2), Cristina Gómez González(2), Irene Méndez Fernández(2), Ricardo Caballero Collado(3), José Luis Merino Llorens(4), María Sabater Molina(5), Reyes Álvarez García-Rovés(6), Miriam Centeno Jiménez(7), Alejandro Carta Bergaz(2), Jorge García Carreño(2), Juan Ramón Gimeno Blanes(5), Javier Bermejo Thomas(2), Eva Delpón Mosquera(8) y Ana Isabel Fernández Ávila(2) de (1)Servicio de Cardiología. Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey (Madrid) - España, (2)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, (3)Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid - España, (4)Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria IdiPaz, Madrid - España, (5)Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB) y CIBERCV. Arrixaca, Murcia - España, (6)Cardióloga Pediátrica, Hospital Universitario Gregorio Marañón. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investifación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM),, Madrid - España, (7)Cardióloga Pediátrica, Hospital Universitario Gregorio Marañón. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investifación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid - España y (8)Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. España. Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid - España

Introducción: La fibrilación ventricular idiopática (FVI) es un reto diagnóstico y terapéutico. Incluso con agregación familiar, el rendimiento del estudio genético no supera el 15%. La sobreexpresión de DPP6 (modulador de la corriente Ito en el Purkinje) es un mecanismo conocido, pero hasta ahora sólo se ha identificado un haplotipo fundador en Holanda, sin variantes causales específicas.

Nuestro objetivo fue caracterizar la fisiopatología y base molecular en una familia con FVI no portadora del haplotipo holandés en la que identificó una variante novel en la región promotora de DPP6.

Métodos: Estudio descriptivo con caracterización clínica, exoma completo (WES) y estudio dirigido de DPP6, ensayo funcional in vitro con luciferasa y análisis de expresión miocárdica en dos hermanos con FVI. Los hallazgos permitieron extender el estudio genético a toda la familia (Figura 1A) y ampliar el estudio de expresión a portadores en riesgo.

Resultados: Dos hermanos (varón y mujer) presentaron respectivos episodios de muerte súbita recuperada por FVI secundaria a extrasistolia ventricular precoz de acoplamiento corto (Figura 1B). El WES fue negativo y se excluyó el haplotipo holandés DPP6. En ambos se identificó la variante no codificante en la región promotora de DPP6 c.244-141058A>C (Figura 1C). La variante no está descrita en gnomAD y los predictores bioinformáticos (FATHMM y RegulomeDB) sugieren impacto funcional. El ensayo de luciferasa mostró un incremento del 65% en la trascripción

en presencia del promotor mutado (p 0,0021). (Figura 1D). Ambos pacientes presentaron sobreexpresión miocárdica de DPP6 (x4 en el varón y x46 en la mujer). El estudio en cascada identificó otros 5 portadores en la familia, 4 en edad de riesgo (rango 20-41 años) por lo que se les implantó un DAI y se evaluó la expresión miocárdica de DPP6. Globalmente, los portadores mostraron sobrexpresión significativa, con un incremento medio relativo de 20 respecto a controles. (9.28 ± 7.49 vs 0.47 ± 0.46; p 0,024) (Figura 1E).

Conclusiones: La identificación de la primera variante probablemente patogénica de forma aislada en el promotor de DPP6 confirma que alteraciones en esta región constituyen un mecanismo de fibrilación ventricular idiopática. El análisis genético de regiones promotoras debería integrase al estudio genético, más aún cuando el resultado previo es negativo.

