

Espectro mutacional de los genes sarcoméricos *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3* y *TPM1* en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

Mónica García-Castro^a, Eliecer Coto^a, Julián R. Reguero^b, José R. Berrazueta^c, Victoria Álvarez^a, Belén Alonso^a, Rocío Sainz^c, María Martín^b y Cesar Morís^b

^aGenética Molecular. Instituto de Investigación Nefrológica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

^bServicio de Cardiología. Fundación Asturcor. Hospital Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España.

Introducción y objetivos. Las mutaciones en los genes sarcoméricos son la causa más frecuente de miocardiopatía hipertrófica. Para cada gen, la frecuencia de mutaciones varía entre los estudios, y las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas, lo que dificulta el empleo de la información genética en la práctica clínica. Nuestro objetivo es determinar la frecuencia de mutaciones en los genes sarcoméricos *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3* y *TPM1* en una serie de pacientes con miocardiopatía hipertrófica.

Métodos. Se analizaron las regiones codificantes de estos cinco genes mediante secuenciación en 120 pacientes (el 29% con antecedentes familiares), comparando el fenotipo según el gen mutado.

Resultados. Se hallaron mutaciones en 32 pacientes; 10 y 20 tenían mutaciones en *MYH7* (8%) y *MYBPC3* (16%). Se hallaron mutaciones de *TNNT2* y *TPM1* en 2 y 1 pacientes, y ninguna de *TNNI3*. Dos pacientes tenían dos mutaciones (dobles mutantes). El 61% de las mutaciones no habían sido descritas previamente. No hallamos diferencias en la media de edad al diagnóstico o el tamaño de la hipertrofia entre los portadores de mutaciones en *MYH7* y los de *MYBPC3*.

Conclusiones. El 26% de los pacientes tenían mutaciones en alguno de los cinco genes estudiados. Más de la mitad de las mutaciones no habían sido descritas. El gen *MYBPC3* fue el más mutado, seguido de *MYH7*. No se

hallaron diferencias fenotípicas entre los pacientes según el gen mutado, lo que dificultaría el empleo de la información genética para estratificar el riesgo en estos pacientes.

Palabras clave: Miocardiopatía hipertrófica. Muerte súbita cardíaca. Mutaciones. Genes sarcoméricos.

Mutations in Sarcomeric Genes *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3*, and *TPM1* in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

Introduction and objectives. Mutation of a sarcomeric gene is the most frequent cause of hypertrophic cardiomyopathy. For each such gene, however, previous studies have reported a range of different mutation frequencies, and clinical manifestations have been highly heterogeneous, both of which limit the use of genetic information in clinical practice. Our aim was to determine the frequency of mutations in the sarcomeric genes *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3*, and *TPM1* in a cohort of Spanish patients with hypertrophic cardiomyopathy.

Methods. We used sequencing to analyze the coding regions of these five genes in 120 patients (29% with a family history) and investigated how the patient phenotype varied with the gene mutated.

Results. In total, 32 patients were found to have mutations: 10 in *MYH7* (8%), 20 in *MYBPC3* (16%), 2 in *TNNT2*, 1 in *TPM1* and none in *TNNI3*. Overall, 61% of mutations had not been described before. Two patients had two mutations (i.e., double mutants). There was no difference in the mean age at diagnosis or the extent of the hypertrophy between those with *MYH7* mutations and those with *MYBPC3* mutations.

Conclusions. Some 26% of patients had a mutation in one of the five sarcomeric genes investigated. More than half of the mutations had not been described before. The *MYBPC3* gene was the most frequently mutated, followed by *MYH7*. No phenotypic differences were observed between carriers of the various mutations, which makes it difficult to use genetic information to stratify risk in these patients.

Estudio financiado por proyecto FIS 06/0214, del Fondo de Investigaciones Sanitarias-Fondos FEDER Unión Europea (Investigador principal, Eliecer Coto García). Red de Investigación Renal-REDINREN (RD06/0016) del Instituto de Salud Carlos III. Eliecer Coto es beneficiario del Programa de Intensificación de la Actividad Investigadora del Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: Dr. E. Coto.
Laboratorio de Genética Molecular. Hospital Universitario Central de Asturias (Maternidad).
33006 Oviedo. España.
Correo electrónico: eliecer.coto@sespa.princast.es

Recibido el 28 de abril de 2008.

Aceptado para su publicación el 12 de septiembre de 2008.

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy. Sudden cardiac death. Mutations. Sarcomeric genes.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

MCH: miocardiopatía hipertrófica.
MSC: muerte súbita cardíaca.

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la causa más frecuente de muerte súbita cardíaca (MSC) en adultos jóvenes, y una causa importante de morbilidad a edad avanzada. El cuadro clínico asociado es muy variable y abarca desde los síntomas incapacitantes hasta la ausencia de síntomas. Muchos pacientes permanecen asintomáticos durante largos periodos, aunque el porcentaje de pacientes con síntomas severos aumenta con la edad¹.

Se ha estimado² que el 0,2% de las personas tendrían un grosor de la pared ≥ 15 mm. En la base fisiopatológica de la MCH están las mutaciones en los genes que codifican las proteínas del sarcómero. Se diagnostica a un 30-40% de los pacientes como casos esporádicos, pero la penetrancia incompleta de algunas mutaciones podría subestimar el porcentaje de los casos realmente familiares³. La heterogeneidad clínica se debe en primer lugar a la existencia de al menos 12 genes que pueden estar mutados. Las primeras mutaciones se hallaron en el gen *MYH7*, que codifica la cadena pesada de la betamiosina cardíaca⁴⁻⁷. Más tarde se identificaron mutaciones en otros genes, como *TNNT2* (troponina T) y *MYBPC3* (proteína C de unión a la miosina cardíaca)⁸⁻¹⁴.

La mayor parte de las mutaciones se han hallado en una sola familia, lo que dificulta la obtención de datos concluyentes sobre el fenotipo asociado a cada mutación. Sólo en las encontradas en un número grande de pacientes se han obtenido datos relevantes de la correlación genotipo-fenotipo. Los primeros estudios indicaban que las mutaciones en *MYH7* darían formas severas de hipertrofia y en *TNNT2*, una hipertrofia menos severa pero elevado riesgo de MSC. Los portadores de mutaciones en *MYBPC3* presentarían formas menos severas y menos riesgo de MSC^{3,8,12-25}. Sin embargo, se han descrito mutaciones de mal pronóstico en genes inicialmente relacionados con formas menos agresivas, algo que ilustraría la dificultad de predecir el fenotipo a partir del genotipo. El objetivo de nuestro estudio es identificar la prevalencia y las características fenotípicas de las mutaciones en cinco genes

sarcoméricos (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3* y *TPMI*) en pacientes de Asturias y Cantabria.

MÉTODOS

Pacientes

Estudiamos a 120 pacientes no emparentados y diagnosticados entre 2002 y 2007 por especialistas de los servicios de cardiología del Hospital Universitario Central de Asturias y del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander. El diagnóstico se realizó siguiendo los criterios de la ACC/ESC, tomando como criterio de inclusión un grosor ecocardiográfico de la pared ventricular izquierda > 15 mm en ausencia de otras causas que justificasen la hipertrofia²⁶. Las características clínicas de los pacientes se resumen en la tabla 1.

Se consideró casos familiares a los pacientes con algún pariente que también había sido diagnosticado de MCH y esporádicos a aquellos de los que no había constancia de otros familiares afectados. En los pacientes en los que se halló alguna mutación se determinó su presencia en todos los familiares que accedieron a participar en el estudio, independientemente de si tenían o no síntomas de la enfermedad, y a los que eran portadores de la mutación se les realizó un estudio ecocardiográfico.

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado para ser incluidos en el estudio, que fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Central de Asturias.

Análisis genético

Mediante la reacción en cadena de la polimerasa, se amplificaron los exones y las bases intrónicas flanqueantes de los genes *MYH7* (38 exones), *MYBPC3* (34 exones), *TNNT2* (15 exones), *TNNI3* (9 exones) y *TPMI* (9 exones). Los cebadores empleados para la reacción en cadena de la polimerasa se diseñaron a partir de las secuencias de referencia depositadas en la base de datos GenBank. Cada fragmento de la reacción en cadena de la polimerasa se purificó y se secuenció mediante química de BigDye en un equipo ABI310 (Applied Biosystems; Foster City, California, Estados Unidos) (fig. 1). Las mutaciones y los polimorfismos hallados en los cinco genes sarcoméricos se nombraron siguiendo la base de datos Cardiogenomics (www.cardiogenomics.org). Los cebadores y las condiciones de amplificación serán facilitados por los autores en la dirección de correspondencia.

Las mutaciones en los genes *TNNT2* (15 exones) y *TNNI3* (9 exones) en 115 de los 120 casos y en exones seleccionados de *MYH7* y *MYBPC3* en algunos pacientes ya han sido publicados²⁷⁻²⁹.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3015337>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3015337>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)