

# Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

María Luisa Peña Peña

---

Tesis Doctoral

# Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

María Luisa Peña Peña

---

Tesis doctoral UDC / 2020

Directores: Lorenzo Monserrat Iglesias

María Generosa Crespo Leiro

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud





Los directores de esta tesis doctoral, D. Lorenzo Monserrat Iglesias y Dña. María Generosa Crespo Leiro

CERTIFICAN:

Que Dña. María Luisa Peña Peña, Licenciada en Medicina por la Universidad de Granada, ha realizado en el Grupo de Cardiopatías Familiares y Genética Cardiovascular del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, y bajo su dirección, el trabajo “Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada”, el cual reúne todas las condiciones para ser presentado como Tesis Doctoral, en la modalidad compendio por artículos de investigación.

Y para que así conste, firman el presente certificado en A Coruña, a ... de ...de 2020

Dr. Lorenzo Monserrat Iglesias

María Generosa Crespo Leiro

Director

Directora

## ***AGRADECIMIENTOS***

Quisiera expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que durante estos años me han apoyado y han hecho posible la realización de esta tesis.

En primer lugar, agradezco al Dr. Lorenzo Monserrat que aceptase dirigir mi tesis doctoral, pero sobre todo que me diera la oportunidad de introducirme en el campo de la genética cardiovascular. Gracias a lo que aprendí cuando trabajamos juntos y a la ayuda que me ha proporcionado, he podido orientar mi actividad profesional hacia esta interesante área de la cardiología.

Agradezco de forma muy especial a la Dra. Marisa Crespo, referente mundial en el ámbito de la insuficiencia cardíaca y el trasplante de corazón, que aceptase codirigir esta tesis. Ha sido un honor trabajar con ella y aprender de sus conocimientos. Le agradezco el apoyo que desde el principio me mostró y sus sabios consejos, sin los cuales este trabajo no habría sido posible.

A todo el personal de Health in Code, por haberme acogido desde el principio como una familia y enseñarme la importancia del trabajo en equipo. El trabajo que realizan es excelente y les deseo lo mejor para los próximos años.

Agradezco en especial al Dr. Roberto Barriales y al Dr. Juan Pablo Ochoa su colaboración fundamental en la elaboración de esta tesis y que hayan sido siempre un estímulo para continuar.

A toda mi familia y en especial a mis padres, por su cariño y apoyo incondicional. Ellos me han enseñado el valor del esfuerzo y la constancia, y para mí son un ejemplo a seguir en todos los ámbitos de mi vida.

A Javier, por estar siempre a mi lado en los buenos y en los malos momentos, siempre tratando de sacarme una sonrisa y hacerme feliz. Gracias por ser el mejor compañero en este viaje.

***ÍNDICE***

<b>1. ABREVIATURAS .....</b>	<b>7</b>
<b>2. TERMINOLOGÍA GENÉTICA.....</b>	<b>9</b>
<b>3. RESUMEN .....</b>	<b>12</b>
<b>4. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>16</b>
<b>4.1. Concepto de miocardiopatía dilatada. Criterios diagnósticos.....</b>	<b>17</b>
<b>4.2. Miocardiopatía dilatada familiar. ....</b>	<b>21</b>
<b>4.3. Bases genéticas de la miocardiopatía dilatada. ....</b>	<b>24</b>
<b>4.4. Correlaciones genotipo-fenotipo. ....</b>	<b>32</b>
<b>4.5. Implicaciones pronósticas de los truncamientos en el gen <i>TTN</i>. ....</b>	<b>36</b>
<b>5. OBJETIVOS .....</b>	<b>39</b>
<b>6. MÉTODOS.....</b>	<b>41</b>
<b>6.1. Pacientes a estudio .....</b>	<b>42</b>
<b>6.2. Evaluación genética .....</b>	<b>42</b>
<b>6.3. Análisis de pacientes con truncamientos en el gen <i>TTN</i>.....</b>	<b>43</b>
<b>6.4. Consideraciones éticas y legales .....</b>	<b>44</b>
<b>7. ESTUDIO 1: Papel de la genética en la estratificación del riesgo de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica .....</b>	<b>45</b>
<b>8. ESTUDIO 2: Utilidad clínica del estudio genético en pacientes con miocardiopatía dilatada .....</b>	<b>56</b>
<b>9. ESTUDIO 3: Implicaciones pronósticas de los truncamientos patogénicos en el gen <i>TTN</i> .....</b>	<b>93</b>
<b>10. DISCUSIÓN .....</b>	<b>100</b>
<b>11. CONCLUSIONES .....</b>	<b>106</b>
<b>12. BIBLIOGRAFÍA COMÚN.....</b>	<b>109</b>
<b>13. ANEXOS.....</b>	<b>125</b>

## ***ABREVIATURAS***

*(se incluyen abreviaturas de la tesis y de los artículos)*

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AF	<i>Atrial fibrillation</i>
BAV	Bloqueo aurículo-ventricular
CAD	<i>Coronary artery disease</i>
CK	<i>Creatin-kinase</i>
CVA	<i>Cerebrovascular accident</i>
CVI	Crecimiento ventricular izquierdo
DAI	Desfibrilador automático implantable
DCM	<i>Dilated cardiomyopathy</i>
DTD	Diámetro telediastólico
ECG	<i>Electrocardiogram</i>
EF	<i>Ejection fraction</i>
F	<i>Female</i>
FA	Fibrilación auricular
FE	Fracción de eyección
FU	<i>Follow-up</i>
HF	<i>Heart failure</i>
HTx	<i>Heart transplant</i>
IAM	Infarto agudo de miocardio
ICD	<i>Implantable cardioverter defibrillator</i>
LBBB	<i>Left bundle branch block</i>
LVEDD	<i>Left ventricular end diastolic diameter</i>
M	Mujer
M	<i>Male</i>
MCA	Miocardiopatía arritmogénica
MCD	Miocardiopatía dilatada
MCH	Miocardiopatía hipertrófica
MP	Marcapasos
MS	Muerte súbita
NGS	<i>Next-generation-sequencing</i>
NSVT	<i>Non-sustained ventricular tachycardia</i>
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
PCR	Parada cardiorrespiratoria
PM	<i>Pacemaker</i>
SCD	<i>Sudden cardiac death</i>
Tx	Trasplante cardíaco
TVNS	Taquicardia ventricular no sostenida
V	Varón
VP	Variante patogénica
VPP	Variante posiblemente patogénica
VSI	Variante de significado incierto

## ***TERMINOLOGÍA GENÉTICA***

### Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

- Cosegregación: congruencia del genotipo con el fenotipo dentro de una familia.
- Expresividad: grado de severidad del fenotipo.
- Fenocopia: situaciones ambientales o patologías con mecanismos funcionales diferentes que se expresan de una forma clínica similar a una enfermedad genética.
- Fenotipo: características observables del individuo, que dependen del genotipo y el ambiente.
- Genotipo: conjunto de genes que contiene un individuo heredado de sus progenitores.
- Heterogeneidad genética: el mismo fenotipo puede estar causado por mutaciones en genes diferentes.
- Isoforma: proteínas diferentes que se forman a partir del mismo gen, debido a los sitios de *splicing* alternativos, que suelen tener expresión diferencial en los diferentes tejidos.
- Mutación sinónima: variante genética en la que el cambio de nucleótido no se traduce en cambio de aminoácido.
- Mutación *frameshift*: variante genética en la que se altera la pauta de lectura y aparecen aminoácidos diferentes a partir del cambio.
- Mutación *missense*: variante genética en la que el cambio de nucleótido origina un aminoácido diferente al original.
- Mutación *nonsense*: variante genética en la que el cambio de nucleótido origina la aparición de un codón “*stop*” y el transcrito es más corto de lo normal.

Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

- Mutación *splicing*: variante genética que ocurre en las secuencias consenso de las regiones intrónicas flanqueantes (cerca de los exones).
- Penetrancia: cantidad de portadores de una variante que desarrollan el fenotipo a una determinada edad.
- Probando: individuo afectado a partir del cual se identifica una familia con una patología genética.
- *Splicing*: proceso por el que el ADN antes de salir del núcleo durante la fase de transcripción escinde los intrones no codificantes y empalma los exones codificantes para formar el transcrito maduro.
- Truncamiento: variante genética que introduce un codón “*stop*” prematuro en la transcripción, dando lugar a una proteína trunca.

***RESUMEN***

## Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

La miocardiopatía dilatada (MCD), caracterizada por la presencia de dilatación ventricular izquierda y disfunción sistólica en ausencia de condiciones anómalas de carga, es la causa más frecuente de trasplante cardíaco y se asocia al desarrollo de insuficiencia cardíaca y muerte súbita. Se considera que la enfermedad es familiar hasta en el 50% de los casos y en los últimos años se han identificado más de 90 genes implicados.

Gracias al desarrollo de la tecnología NGS (*next-generation sequencing*) se ha avanzado en el conocimiento de las causas moleculares de la enfermedad, y es posible identificar la etiología específica de la misma en un elevado número de casos. La interpretación de los resultados de los estudios genéticos es compleja, y requiere de un conocimiento especializado. Disponer de la información clínica de los probandos y los familiares afectados es fundamental para poder establecer la patogenicidad de las variantes identificadas, pero con frecuencia los datos son limitados.

La estratificación del riesgo de eventos en pacientes con MCD sigue siendo un reto en la actualidad. La importancia de determinar el genotipo se ha establecido en casos específicos, pero cada vez surgen más estudios que demuestran que identificar la causa de la enfermedad es útil no sólo para el diagnóstico, sino para establecer el pronóstico de la enfermedad y realizar un adecuado abordaje terapéutico de la misma.

En la presente tesis se desarrollan tres estudios:

**-Estudio 1:** Se revisó la información disponible acerca de la utilidad de la genética en la evaluación del pronóstico de la MCD. Los genes se organizaron por grupos según las proteínas afectadas, describiendo los distintos fenotipos relacionados con cada uno de ellos.

En la información recogida, se hace evidente que el pronóstico no sólo depende del gen

mutado, sino también de la mutación específica. Incluso para una misma mutación puede haber diferencias fenotípicas en función de otros factores genéticos o ambientales.

- **Estudio 2:** Se evaluó la rentabilidad del estudio genético en una cohorte de pacientes con MCD, de los cuales una elevada proporción habían recibido trasplante cardiaco. La prevalencia clínica de enfermedad familiar fue del 37%. La rentabilidad del estudio fue del 49%, alcanzando el 69% en los casos familiares. El espectro mutacional fue heterogéneo, encontrando la mayoría de las mutaciones en genes sarcoméricos y en concreto en el gen *TTN*. Con frecuencia la identificación de la etiología específica de la enfermedad aportó información pronóstica.

- **Estudio 3:** Se describió la prevalencia de truncamientos en el gen *TTN* en una cohorte de pacientes con MCD. Se encontró una prevalencia del 12.7%, llegando al 21.4% en casos familiares. Cuando se comparó la evolución clínica de los portadores de nuestra población con la descrita en la literatura, no se observaron diferencias significativas en la edad al diagnóstico ni tampoco en la supervivencia libre de eventos. Según los hallazgos identificados, el riesgo de eventos debe ser tenido en cuenta en estos pacientes y es necesario un adecuado seguimiento de los familiares.

En resumen, los resultados obtenidos durante el desarrollo de esta tesis han permitido ampliar el conocimiento sobre la utilidad de la genética en nuestra población de pacientes con MCD. Es destacable la elevada rentabilidad del estudio genético, sobre todo en los casos familiares, siendo los truncamientos en *TTN* las mutaciones más frecuentemente identificadas. Según los hallazgos en nuestra población y en el análisis

realizado de los pacientes procedentes de la literatura, la identificación de este tipo de variantes aporta información pronóstica relevante.

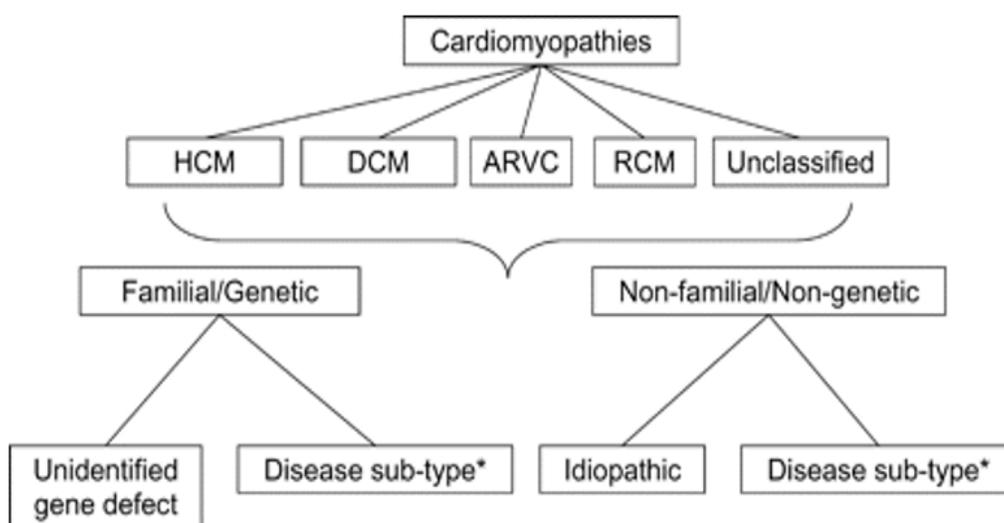
Este tipo de estudios que correlacionan los hallazgos en el estudio genético con las características clínicas identificadas en los pacientes son necesarios para avanzar en el conocimiento de la enfermedad y en un manejo personalizado de la misma, que tenga como objetivos detectar precozmente la enfermedad en los individuos en riesgo y poder ofrecer el tratamiento óptimo para los afectados en el momento más adecuado.

## ***INTRODUCCIÓN***

#### **4.1. Concepto de miocardiopatía dilatada. Criterios diagnósticos**

La miocardiopatía dilatada (MCD) se define como la presencia de dilatación ventricular izquierda y disfunción sistólica en ausencia de condiciones anómalas de carga (hipertensión, enfermedad valvular) o enfermedad coronaria significativa. La presencia de dilatación y/o disfunción sistólica del ventrículo derecho no son necesarias para el diagnóstico. Esta entidad se engloba dentro de la clasificación de las miocardiopatías de 2008 de la Sociedad Europea de Cardiología (Fig 1).

**Figura 1. Clasificación de las miocardiopatías según la Sociedad Europea de Cardiología (Tomado de Elliott *et al.*, 2008)**



En esta clasificación, se definen las miocardiopatías como alteraciones miocárdicas con anomalía estructural y funcional del músculo cardíaco, en ausencia de otras condiciones que expliquen estas alteraciones.

### Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

La prevalencia de la MCD en la población varía según la edad y el área geográfica. Aunque al menos el 25% de los pacientes de nuestro entorno tienen historia familiar de enfermedad, se estima que alrededor del 35-50% de los casos son formas de origen genético, con predominio de herencia autosómica dominante [Hershberger *et al.* 2011, Pugh *et al.* 2014]. Son menos frecuentes la herencia ligada al cromosoma X, la autosómica recesiva y la mitocondrial.

Clásicamente, el diagnóstico de esta entidad se realiza cuando se cumplen las siguientes condiciones [Mestroni *et al.* 1999]:

- Diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo (DTDVI) > 117% del previsto ajustado por edad y superficie corporal, lo que corresponde a 2 desviaciones estándar del límite más un 5% [Henry *et al.* 1980].
- Fracción de acortamiento de ventrículo izquierdo < 25% (> 2 desviaciones estándar) y /o fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) < 45% (> 2 desviaciones estándar) diagnosticada por prueba de imagen.

El diagnóstico de MCD familiar se realiza en presencia de dos o más familiares afectados en la misma familia, y en los casos con antecedentes de muerte súbita en familiares de primer grado por debajo de los 35 años.

Para establecer el diagnóstico de MCD es necesario descartar otras causas primarias o secundarias de la enfermedad. En el diagnóstico diferencial se deben considerar varias condiciones [Mestroni *et al.* 1999]:

### Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

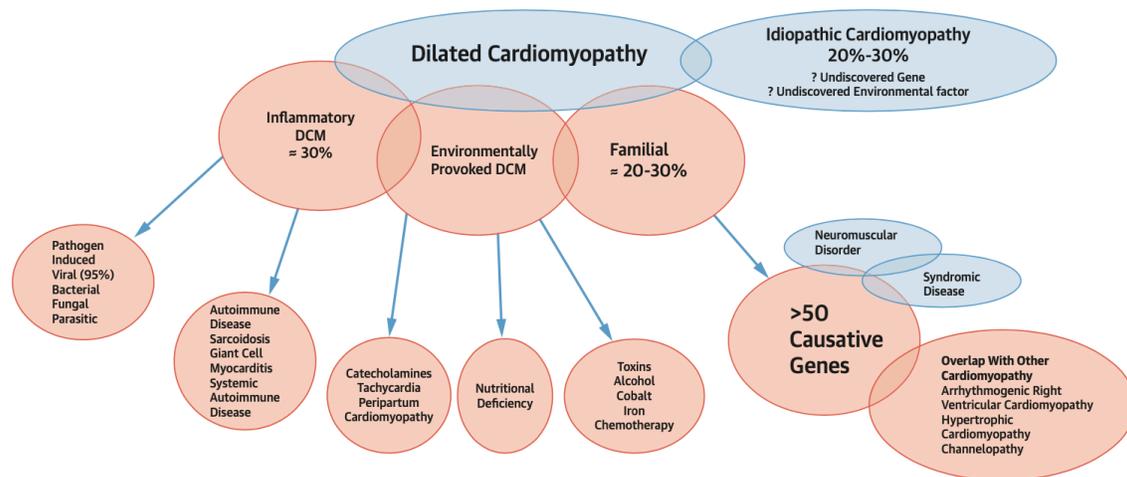
- Cifras de tensión arterial sistémica > 160/100 mmHg documentadas y confirmadas en medidas repetidas, y/o evidencia de órganos diana
- Enfermedad arterial coronaria (más del 50% del diámetro luminal de una rama principal)
- Historia de consumo de alcohol con > 80 gramos al día durante al menos 5 años
- Déficits nutricionales
- Arritmias supraventriculares rápidas, sostenidas y sintomáticas
- Enfermedades sistémicas asociadas a miocardiopatía dilatada
- Enfermedades del pericardio
- Cardiopatías congénitas
- *Cor Pulmonale*

En los últimos años, hay que destacar otras causas secundarias de MCD como los fármacos cardiotoxicos y los trastornos endocrinológicos. Es necesario tener en cuenta que la presencia de algunas de estas situaciones no excluyen la existencia de enfermedad familiar o causa genética. En el caso del consumo de alcohol, por ejemplo, ha sido demostrada una elevada predisposición genética a la enfermedad en pacientes con MCD alcohólica [Ware *et al.* 2018].

En la actualidad, la MCD se entiende como una enfermedad con una amplia variedad de etiologías y una compleja interacción entre los factores ambientales y la predisposición genética, que ocasiona en muchas ocasiones el solapamiento entre los distintos subtipos (Fig 2). La evolución común de las distintas etiologías es el desarrollo de un remodelado

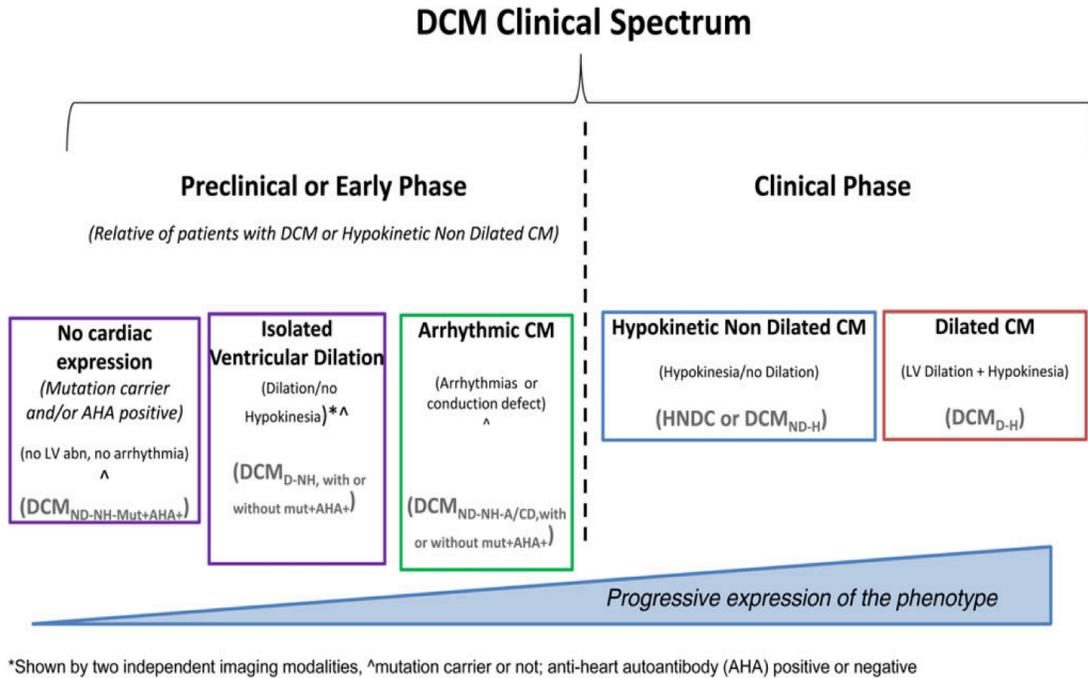
adverso del ventrículo izquierdo con progresiva dilatación del mismo y desarrollo de fibrosis.

**Figura 2. Etiología de la miocardiopatía dilatada (Tomado de Marrow *et al.* 2020)**



El espectro de la MCD incluye una fase preclínica y otra clínica (Fig 3). En los familiares de los probandos, puede haber una fase preclínica sin expresión cardíaca, dilatación aislada de ventrículo izquierdo (presente en el 25% de los familiares y que predice la evolución a fenotipos completos), así como alteraciones arrítmicas o trastornos de la conducción, que pueden observarse en las fases precoces de algunos trastornos genéticos como las laminopatías o las enfermedades neuromusculares [Van Berlo *et al.* 2005]. La fase clínica puede manifestarse por el desarrollo de disfunción sistólica aislada, definiéndose como “miocardiopatía hipoquinética no dilatada” la presencia de disfunción sistólica izquierda o biventricular sin dilatación (fracción de eyección < 45%) no explicable por condiciones anómalas de carga o enfermedad coronaria [Pinto *et al.* 2016].

**Figura 3. Descripción del espectro clínico de la miocardiopatía dilatada (Tomado de Pinto *et al.* 2016)**



#### 4.2. Miocardiopatía dilatada familiar

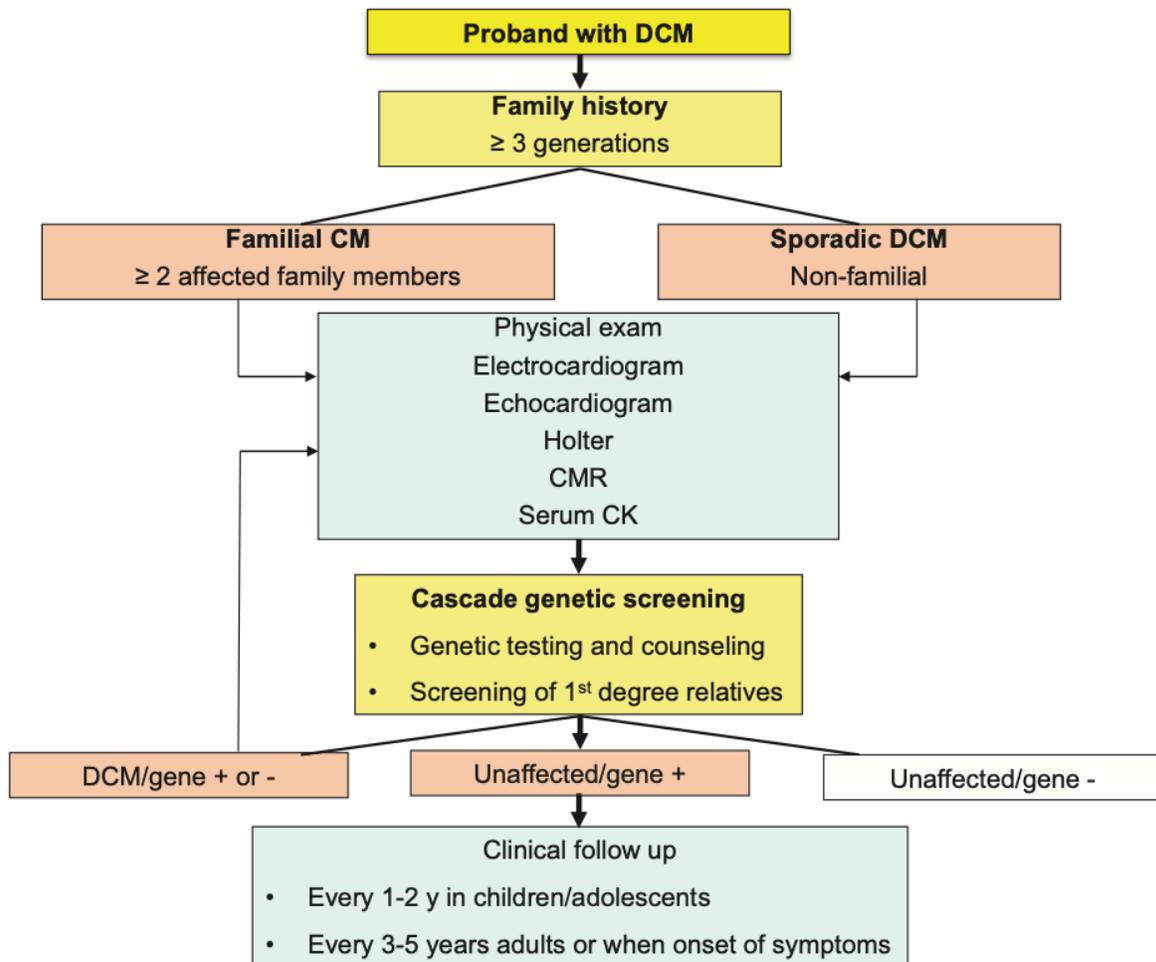
Los primeros trabajos realizados en los años 80 sobre prevalencia de MCD familiar, sólo ampliaban el estudio cuando el paciente refería antecedentes familiares de la enfermedad. Con esta estrategia, la rentabilidad era baja, entre el 2 y el 10% [Michels *et al.* 1985, Mestroni *et al.* 1990]. Posteriormente, otros trabajos con mayor número de pacientes en los que se realizaba una evaluación sistemática de los familiares estimaron que el porcentaje de MCD familiar podría estar entre el 20 y el 48% de los pacientes con MCD [Michels *et al.* 1992, Grunig *et al.* 1998, Baig *et al.* 1998]. De todos modos, los estudios realizados posteriormente siguen afectados por varias limitaciones: incluyen números limitados de pacientes, no estudian a todos los familiares, realizan un seguimiento variable y utilizan datos retrospectivos. En un trabajo de nuestro grupo, donde se analizaron 43 familias de

pacientes trasplantados por MCD, ofreciendo a los familiares estudio mediante evaluación clínica, electrocardiograma y ecocardiograma, se diagnosticó MCD familiar en 11 familias (25.6%) y posible MCD familiar en 11 (25.6%) [Montserrat *et al.* 2002]. Baig *et al.* comprobaron que, en un seguimiento medio de 39 meses, el 27% de los familiares que presentaban crecimiento ventricular izquierdo con fracción de eyección normal desarrollaron MCD [Baig *et al.* 1998]. Michels *et al.* evaluaron a 431 familiares de primer grado sanos mediante ecocardiograma, objetivando que el 7% desarrolló MCD en 10 años [Michels *et al.* 2003]. Mahon *et al.* evaluaron a 767 familiares de pacientes con MCD con un seguimiento medio de 57 meses, objetivando una progresión del 10% a MCD de los familiares con crecimiento ventricular izquierdo o reducción en la fracción de acortamiento frente al 1.3% en los familiares con ecocardiograma normal [Mahon *et al.* 2005]. Estos trabajos evidencian la necesidad de realizar un screening inicial a los familiares y posteriormente un seguimiento periódico con electrocardiograma y ecocardiograma, que se hace por consenso cada 3-5 años [Crispell *et al.* 2002].

Al realizar un nuevo diagnóstico de la enfermedad, se debe realizar un árbol de 3-4 generaciones y recomendar el estudio de los familiares en primer grado (Fig 4). Debe ofrecerse la realización de test genético, garantizando la adecuada interpretación del mismo y un adecuado consejo genético. Si el resultado del test en el probando es positivo, se puede realizar estudio dirigido en los familiares. En los casos familiares en los que el estudio genético sea positivo, se debe recomendar seguimiento periódico. La detección precoz de familiares en riesgo que se encuentran asintomáticos permite realizar intervenciones terapéuticas con el objetivo de prevenir o retrasar la enfermedad. Si es negativo, las probabilidades de desarrollar la enfermedad son bajas y el seguimiento puede ser reducido

o discontinuado según la evidencia que tengamos de la patogenicidad de la variante identificada. Si el estudio del probando es negativo, debe informarse que este resultado no excluye que la causa de la enfermedad sea genética y recomendar el seguimiento periódico.

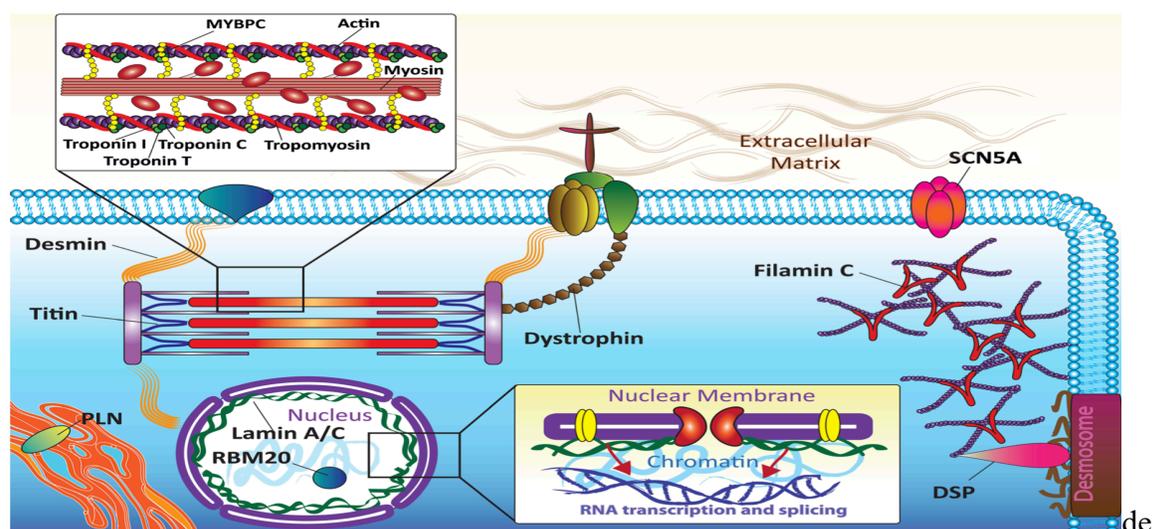
**Figura 4. Algoritmo para el manejo del paciente con miocardiopatía dilatada**  
(Tomado de McNally *et al.* 2017)



### 4.3. Bases genéticas de la miocardiopatía dilatada

El primer gen asociado a MCD fue *ACTC1* [Olson *et al.* 1998]. Poco después se describe *LMNA A/C* [Fatkin *et al.* 1999]. En los años siguientes, se identificó la relación de otros genes, en su mayoría codificando para proteínas sarcoméricas [Kamisago *et al.* 2000]. La técnica utilizada en ese momento era la secuenciación Sanger, que permitía evaluar un número limitado de genes. La introducción de la tecnología NGS hizo que se pudiera abordar de forma sistemática el estudio del gen *TTN*, el gen más frecuentemente asociado a MCD. Con esta técnica se pueden evaluar un gran número de genes a un bajo coste, lo que ha permitido implementar la realización de estudios genéticos a pacientes y familiares en la práctica clínica diaria. Se han descrito mutaciones en genes codificantes de proteínas del sarcómero, del citoesqueleto, las uniones intercelulares, los canales iónicos y las proteínas mitocondriales [McNally *et al.* 2017]. En la figura 5 se muestran las principales proteínas que pueden estar afectadas.

**Figura 5. Localización en el cardiomiocito de las diferentes proteínas implicadas en la miocardiopatía dilatada (Tomado de Paldino *et al.* 2018)**



**Tabla 1. Principales genes asociados a miocardiopatía dilatada. Se incluyen genes claramente asociados y recomendados en las guías de práctica clínica**

<b>Gen</b>	<b>Proteína</b>	<b>OMIM</b>	<b>% de MCD</b>
<i>TTN</i>	Titina	188840	0.15-0.20
<i>LMNA</i>	Lamina A/C	150330	0.06
<i>MYH7</i>	Cadena pesada de la betamiosina	160760	0.04
<i>TNNT2</i>	Troponina T	191045	0.03
<i>BAG3</i>	Regulador de la actividad chaperona de la familia de proteínas BAG	603883	0.03
<i>FLNC</i>	Filamina C	102565	0.02-0.04
<i>MYBPC3</i>	Proteína C de unión a la miosina	600958	0.02
<i>RBM20</i>	Proteína ligadora de RNA 20	613171	0.02
<i>TPM1</i>	Tropomiosina	191010	<0.01
<i>ACTC1</i>	Actina	102540	<0.01
<i>DMD</i>	Distrofina	300377	<0.01
<i>TAZ</i>	Tafazina	300394	<0.01
<i>PLN</i>	Fosfolambano	172405	<0.01
<i>DES</i>	Desmina	125660	<0.01
<i>TNNI3</i>	Troponina I	191044	<0.01
<i>TNNC1</i>	Troponina C	191040	<0.01
<i>PKP2</i>	Placofilina	602861	?
<i>DSP</i>	Desmoplaquina	125660	?

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man.

**Tabla 2. Otros genes asociados a miocardiopatía dilatada. Se incluyen genes secundarios, relacionados esporádicamente y candidatos que surgen de la revisión sistemática de la literatura**

<i>ABCC9</i>	Gen para el casete de unión de unión a ATP, miembro 9 de la subfamilia C	Secundario
<i>ACTA1</i>	Alfa actina 1	Secundario
<i>ACTN2</i>	Alfa actinina 2	Secundario
<i>ALMS1</i>	Proteína ALMS1	Secundario
<i>ANKRD1</i>	Dominio 1 de repetición de ankirina	Secundario
<i>ANO5</i>	Anoctamina 5	Secundario
<i>CAV3</i>	Caveolina 3	Secundario
<i>CHRM2</i>	Receptor muscarínico M2	Secundario
<i>COL7A1</i>	Cadena alfa del colágeno 7	Secundario
<i>CRYAB</i>	Alfa-cristalina B	Secundario
<i>CSRP3</i>	Proteína 3 rica en cisteína y glicina	Secundario
<i>DNAJC19</i>	Transportador de la membrana interna mitocondrial	Secundario
<i>DOLK</i>	Dolicol quinasa	Secundario
<i>DSC2</i>	Desmocolina	Secundario
<i>DSG2</i>	Desmogleína	Secundario
<i>EMD</i>	Emerina	Secundario
<i>EYA4</i>	Ausencia de ojos homólogo tipo 4	Secundario
<i>FHL2</i>	Proteína 2 de cuatro dominios y medio LIM	Secundario
<i>FHOD3</i>	Dominio FH1/FH2 de la formina	Secundario
<i>FKRP</i>	Proteína relacionada a la fuktina	Secundario

Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

<i>FKTN</i>	Fukutina	Secundario
<i>FOXD4</i>	Factor de transcripción nuclear FOXD4	Secundario
<i>GAA</i>	Alfa-glucosidasa ácida	Secundario
<i>GATA4</i>	Factor transcriptor GATA4	Secundario
<i>GATA6</i>	Factor transcriptor GATA6	Secundario
<i>GATAD1</i>	Proteína GATAD1	Secundario
<i>GLB1</i>	Beta-galactosidasa	Secundario
<i>HFE</i>	Proteína transportadora de hierro	Secundario
<i>JUP</i>	Placoglobina	Secundario
<i>LAMA2</i>	Laminina alfa 2	Secundario
<i>LAMA4</i>	Laminina alfa 4	Secundario
<i>LAMP2</i>	Proteína de membrana asociada al lisosoma 2	Secundario
<i>LDB3</i>	Proteína 3 de unión al dominio LIM	Secundario
<i>MURC</i>	Proteína asociada con caveola 4	Secundario
<i>MYH6</i>	Cadena pesada de miosina 6	Secundario
<i>MYL2</i>	Cadena ligera reguladora de la miosina 2	Secundario
<i>MYL3</i>	Polipéptido ligero de la miosina 3	Secundario
<i>MYOT</i>	Miotilina	Secundario
<i>MYPN</i>	Miopaladina	Secundario
<i>NEBL</i>	Nebulete	Secundario
<i>NEXN</i>	Nexilina	Secundario
<i>PRDM16</i>	Proteína PRDM16	Secundario
<i>PSEN1</i>	Presenilina 1	Secundario
<i>PSEN2</i>	Presenilina 2	Secundario
<i>RAF1</i>	RAF proto-oncogen serina/treonina-proteína quinasa	Secundario

Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

<i>RYR2</i>	Receptor de rianodina	Secundario
<i>SCN5A</i>	Subunidad alfa del canal de sodio dependiente de voltaje	Secundario
<i>SDHA</i>	Subunidad flavoproteína FP de la cadena respiratoria mitocondrial	Secundario
<i>SGCD</i>	Delta-sarcoglicano	Secundario
<i>SLC22A5</i>	Proteína SLC22A5	Secundario
<i>SPEG</i>	Proteína Ser/Thr quinasa específica de músculo estriado	Secundario
<i>SYNE1</i>	Nesprina 1	Secundario
<i>SYNE2</i>	Nesprina 2	Secundario
<i>TBX20</i>	Factor transcriptor TBX20	Secundario
<i>TCAP</i>	Teletonina	Secundario
<i>TMEM43</i>	Proteína transmembrana 43	Secundario
<i>TMPO</i>	Timopoyetina	Secundario
<i>TOR1AIP1</i>	Proteína 1 de interacción con torsina 1A	Secundario
<i>TTR</i>	Transtirretina	Secundario
<i>TXNRD2</i>	Tiorredoxina reductasa 2	Secundario
<i>VCL</i>	Vinculina	Secundario
<i>XK</i>	Proteína transportadora de membrana XK	Secundario
<i>BRAF</i>	Serina/treonina-proteína quinasa BRAF	Candidato
<i>DNM1L</i>	Proteína similar a la dinamina 1	Candidato
<i>GATA5</i>	Factor transcriptor GATA5	Candidato
<i>GLA</i>	Alfa galactosidasa A	Candidato
<i>IDH2</i>	Proteína mitocondrial IDH2	Candidato
<i>ILK</i>	Proteína quinasa unida a la integrina	Candidato
<i>KCNJ2</i>	Subunidad del canal de potasio de rectificación interna Kir2.1	Candidato
<i>KCNJ8</i>	Subunidad del canal de potasio de rectificación interna Kir6.1	Candidato

Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

<i>NKX2-5</i>	Factor de transcripción NKX2-5	Candidato
<i>OBSCN</i>	Obscurina	Candidato
<i>OPA3</i>	Proteína de la atrofia óptica tipo 3	Candidato
<i>PDLIM3</i>	Proteína con dominio PDZ y LIM3	Candidato
<i>PTPN11</i>	Proteína tirosinfosfatasa 11	Candidato
<i>SGCA</i>	Alpha-sarcoglicano	Candidato
<i>SGCB</i>	Beta-sarcoglicano	Candidato
<i>TNNI3K</i>	Serina/treonina-proteína quinasa TNNI3K	Candidato

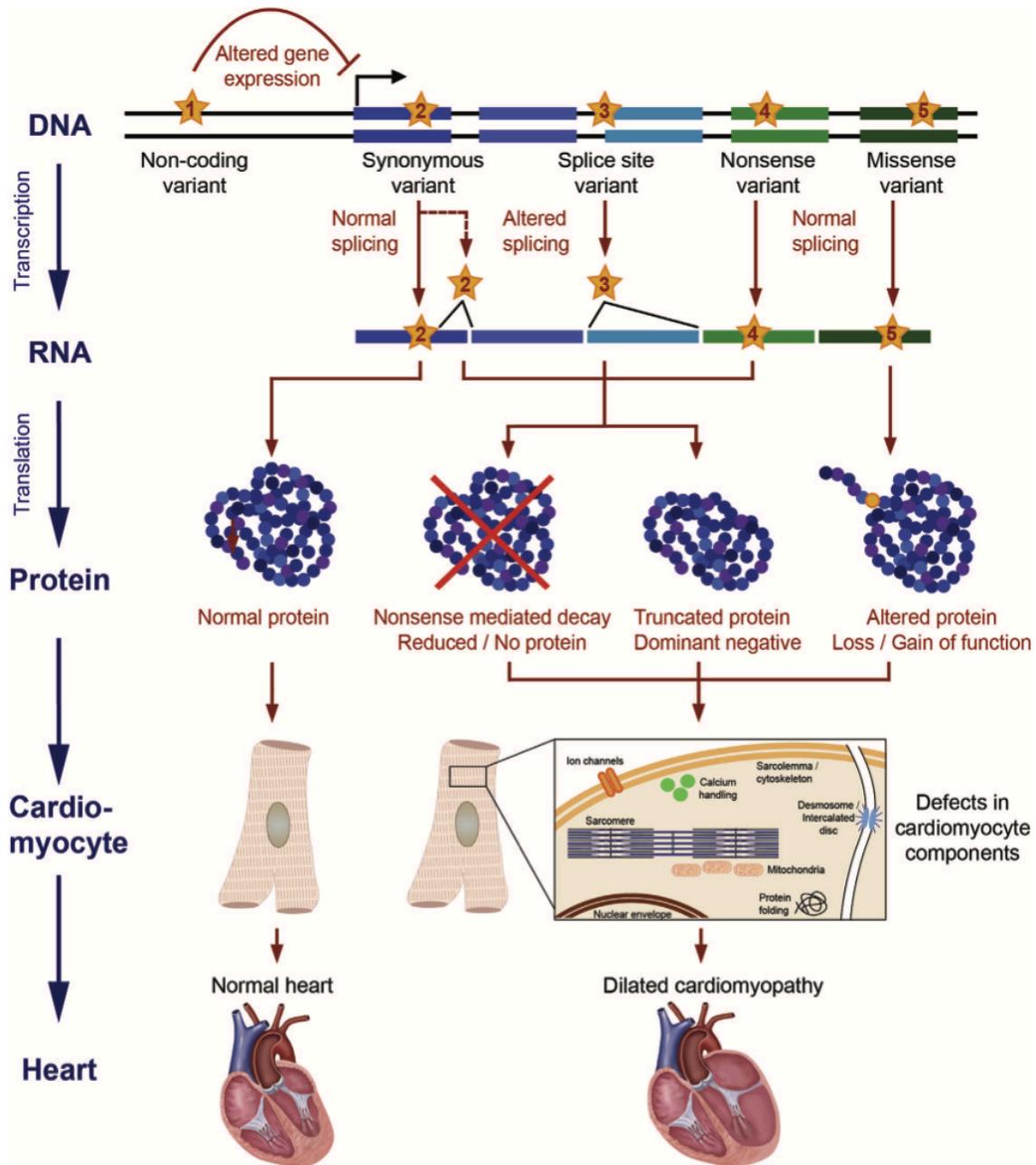
En el caso de sospecha de MCD familiar, está indicada la solicitud de estudio genético, con los niveles más altos de recomendación (clase I en presencia de BAV de cualquier grado y/o historia familiar de muerte súbita; clase IIa en casos familiares) si bien la evidencia es escasa en el resto de los casos [Pinto *et al.* 2016).

La interpretación de los estudios genéticos es compleja, ya que pueden aparecer variantes genéticas no descritas previamente y es necesario discernir si son variantes de la normalidad o por el contrario son causales de enfermedad. En el estudio INHERITANCE, que incluye 639 pacientes con MCD (casos esporádicos o familiares) de 8 países europeos, se encontraron mutaciones consideradas patogénicas en el 46% de los pacientes, con predominio de variantes en *TTN* (13%, aunque con frecuencia se evidenció la presencia de otras mutaciones asociadas) y un número elevado de mutaciones múltiples (12.8%). Si se consideran también las mutaciones potencialmente asociadas, las cifras aumentan al 73.2%. Además, en un porcentaje elevado de pacientes se encontraron mutaciones asociadas a otras miocardiopatías e incluso canalopatías [Haas *et al.* 2015].

Para realizar una adecuada interpretación del estudio genético, es necesario analizar varios aspectos de la variante identificada, considerando tanto la información básica como los datos clínicos que estén disponibles. Se debe considerar el tipo de mutación y su relación descrita para el gen, así como la relevancia funcional del dominio afectado. Hay distintos tipos de mutaciones (sinónimas, *splicing*, *nonsense*, *missense*) y algunas se consideran potencialmente más deletéreas, como las variantes que ocasionan una pérdida de función del gen (Fig 6). En este caso, los mecanismos posibles pueden ser la haploinsuficiencia (el péptido mutado no llega a ser funcional por mecanismos de autocontrol que degradan las proteínas anormales) o la dominancia negativa (el péptido mutado inhibe la función del producto del alelo normal). Sin embargo, es necesario tener en cuenta que el impacto de estas mutaciones depende del gen implicado. Por ejemplo en *MYH7* las variantes que ocasionan pérdida de función son raras y generalmente benignas, por lo que su interpretación debe hacerse con precaución.

**Figura 6. Impacto de los distintos tipos de mutaciones implicadas en el desarrollo de la miocardiopatía dilatada (Tomado de Fatkin *et al*, 2019)**

El cambio de un nucleótido y las pequeñas inserciones o deleciones en las regiones codificantes del gen pueden resultar en variantes de *splicing*, variantes *missense* o variantes *nonsense*. Las variantes sinónimas por lo general no tienen efecto, aunque en algunos casos pueden afectar al *splicing*. Si el cambio se produce en las regiones no codificantes (regiones promotoras o reguladoras) puede modificar el proceso de transcripción y la expresión de la proteína.



Además del tipo de variante identificada, debe tenerse en cuenta el grado de conservación del aminoácido y la información procedente de los predictores bioinformáticos, que estiman la probabilidad de que la mutación produzca cambios estructurales y funcionales en la proteína. En algunos casos, se puede disponer de estudios funcionales *in vitro* que evalúan las consecuencias de la mutación identificada, incluso a veces de modelos animales, aunque

no es lo habitual para las variantes que se suelen identificar.

Sin embargo, la información clínica es la que tiene más importancia para determinar la patogenicidad de una variante. La ausencia en población control y sobre todo su cosegregación con la enfermedad, son los datos más relevantes. La mutación cosegrega con la enfermedad cuando los familiares afectados son portadores de la misma y los que no son portadores están sanos. Con frecuencia es difícil demostrar la cosegregación debido a que muchas de las mutaciones son privadas y la información disponible es limitada. Además, hay que tener en cuenta que la penetrancia puede ser incompleta y la ausencia de expresión en portadores no excluye su patogenicidad, especialmente si son jóvenes. También hay que considerar que en algunas familias puede haber dobles mutaciones, lo que puede confundirnos al evaluar la cosegregación.

En el caso de que la mutación identificada no esté descrita previamente y no se disponga de datos suficientes para evaluar su cosegregación, se puede obtener más información revisando las descripciones previas de variantes en la misma región o que afectan al mismo aminoácido, que con frecuencia tienen un comportamiento similar. Sin embargo, este análisis también presenta limitaciones, ya que incluso en el mismo aminoácido puede haber variantes que sean patogénicas y otras bien toleradas [Monserrat *et al.* 2011].

#### ***4.4. Correlaciones genotipo-fenotipo***

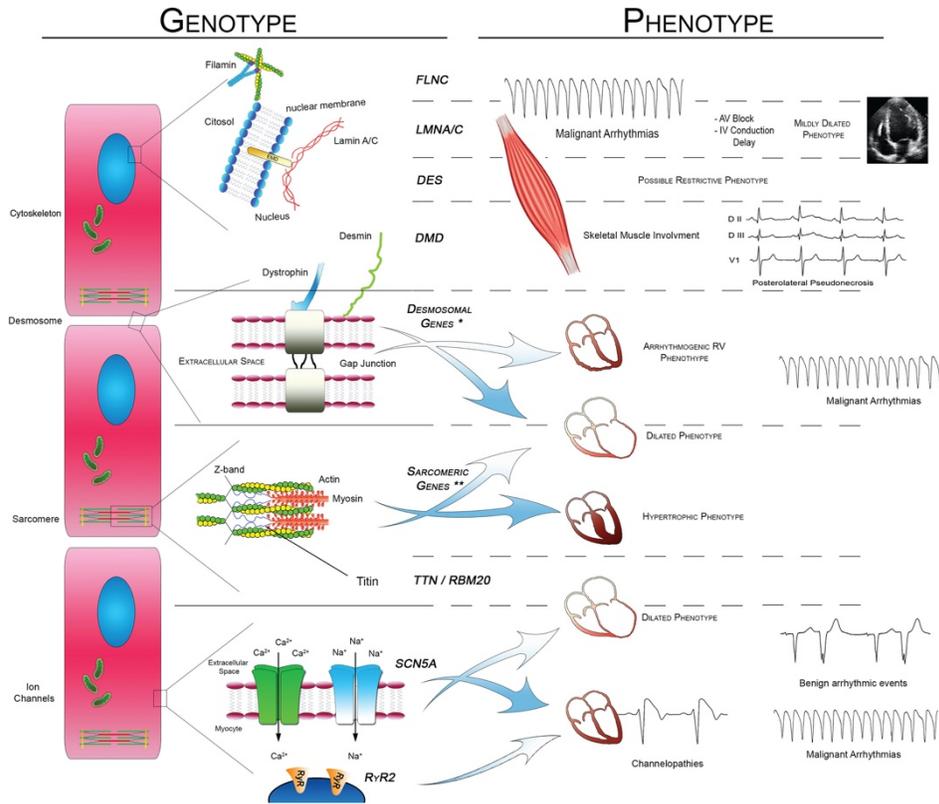
El interés del estudio genético en los pacientes con MCD no es solamente el de identificar el gen responsable de la enfermedad, sino utilizar esa información para realizar una valoración pronóstica de la misma y elegir el tratamiento más adecuado. La estratificación de riesgo arrítmico en estos pacientes sigue siendo un reto y el pronóstico se suele

determinar en base a la clase funcional y al deterioro de la fracción de eyección [Ponikowski *et al.* 2016]. Sin embargo, esta aproximación es insuficiente y se han evaluado diferentes parámetros que pueden mejorar la estratificación, incluyendo variables electrocardiográficas, ecocardiográficas, parámetros derivados de la resonancia magnética y el sustrato genético [Cannata *et al.* 2020]

Es importante tener en cuenta la elevada heterogeneidad genética de la enfermedad, que origina una amplia variabilidad fenotípica. Puede haber solapamiento con otras miocardiopatías, incluso con las canalopatías. La presencia de mutaciones múltiples, que se ha descrito hasta en el 13% de los casos, puede modificar la expresión de la enfermedad y se ha relacionado con un peor pronóstico. Además, existen otros moduladores de la expresión fenotípica como la exposición a tóxicos (por ejemplo, alcohol o agentes quimioterápicos) o agentes infecciosos (miocarditis) que pueden desencadenar o agravar la patología de pacientes genéticamente predispuestos.

Con estas limitaciones, se han descrito los fenotipos más frecuentemente asociados para la mayoría de los genes implicados (Fig 7). En muchos casos, el conocimiento del genotipo específico puede modificar las decisiones terapéuticas.

**Figura 7. Correlaciones genotipo-fenotipo en miocardiopatía dilatada (tomado de Merlo *et al.* 2018)**



Para los portadores de mutaciones en *LMNA*, se ha establecido que la presencia de taquicardia ventricular no sostenida, la fracción de eyección menor del 45%, el sexo masculino y las mutaciones que no son de tipo *missense* (*nonsense*, *frameshift* o *splicing*) son factores de riesgo para arritmias ventriculares malignas [Van Rijsingen *et al.* 2012]. Sin embargo, un trabajo multicéntrico que ha sido realizado recientemente en nuestro medio no encuentra diferencias pronósticas en cuanto al sexo y al tipo de mutación [Salazar-Mendiguchía *et al.* 2017]. Estos datos sugieren que los criterios de implante de desfibrilador en estos pacientes deberían revisarse.

### Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

Dentro de las proteínas del citoesqueleto, las mutaciones en *DES*, *DMD* y *EMD* también se han asociado a mal pronóstico. En cuanto a la *FLNC*, que inicialmente se había asociado con miopatía miofibrilar esquelética, se ha relacionado recientemente por nuestro grupo con un fenotipo solapado de MCD y arritmogénica izquierda con elevada penetrancia, siendo característica la elevada incidencia de arritmias ventriculares y muerte súbita, incluso en pacientes con disfunción ventricular no severa [Ortiz-Genga *et al.* 2016].

Las mutaciones en genes desmosomales se han asociado con el desarrollo de miocardiopatía arritmogénica aunque puede haber formas de predominio izquierdo indistinguibles de la MCD. Se caracterizan por un elevado riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita, independientemente de la fracción de eyección, siendo los genes más frecuentemente relacionados *DSP* y *PKP2* [Elliott *et al.* 2010].

Los genes que codifican para las proteínas del sarcómero se han asociado con el desarrollo de miocardiopatía hipertrófica, si bien pueden estar implicados en el desarrollo de MCD con presentación precoz y desarrollo de insuficiencia cardíaca a edad temprana. Algunos trabajos han mostrado elevada tasa de eventos clínicos duros (muerte y trasplante) a partir de los 50 años, aunque no encontraron diferencias en la supervivencia a largo plazo [Merlo *et al.* 2013].

Las mutaciones en *RBM20* también han sido asociadas a un pronóstico adverso, estando la mayoría de las variantes distribuidas en dos regiones funcionalmente muy relevantes.

Menos evidencia disponible hay para otros genes, como *SCN5A* y *RYR2*.

En un metaanálisis de más de 8000 pacientes con MCD, se analizaron correlaciones genotipo-fenotipo de *TTN*, *LMNA*, genes sarcoméricos (*MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *TNNI3*),

*RBM20* y *PLN*. Se encontró una mayor tasa de pacientes trasplantados en portadores de *LMNA* (27%) respecto a portadores de *RBM20* y *MYBPC3* (10% cada uno). Para los diferentes genes evaluados, se observó una mayor predisposición de los varones a la enfermedad (79% para mutaciones en *MYBPC3*, 69% para mutaciones en *LMNA* y *MYH7*) excepto para mutaciones en *PLN* (46% de varones). La penetrancia de MCD en portadores de truncamientos de *TTN* aumentó con la edad alcanzando el 100% a los 70 años [Kayvanpour *et al.* 2017].

A pesar de estos datos, en la práctica clínica observamos que probablemente la generalización del riesgo de mal pronóstico en estos pacientes no sea adecuada, y que el fenotipo y el riesgo dependen de la mutación concreta identificada. Distintas mutaciones en el mismo gen pueden dar lugar a fenotipos distintos, e incluso la misma mutación en una familia puede tener diferente penetrancia y expresividad, sin conocerse por el momento los mecanismos. La información clínica con frecuencia es limitada al tratarse de mutaciones privadas y familias con escaso número de pacientes afectados. Todas estas consideraciones explican la dificultad en la toma de decisiones clínicas en estos pacientes.

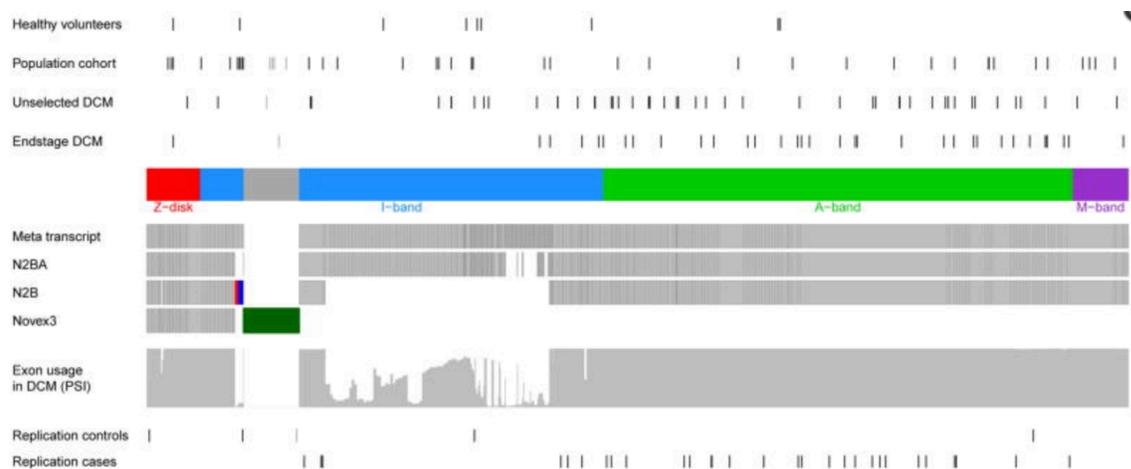
#### ***4.5. Implicaciones pronósticas de los truncamientos en el gen TTN***

La titina es una proteína sarcomérica gigante que se extiende desde la línea Z a la línea M. Representa un importante sensor biomecánico fundamental para mantener la integridad del sarcómero. El miocardio expresa dos isoformas de esta molécula (N2B y N2BA). Se divide en cuatro regiones: región de la línea M, de la banda A, de la banda I y de la línea Z. La región de la banda A contiene la mayor parte de la molécula de titina y representa un componente integrante del filamento grueso [Tharp *et al.* 2019].

## Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

Los truncamientos en *TTN* son la causa más frecuente de MCD familiar, identificándose en el 14-25% de los casos [Herman *et al.* 2012, Pugh *et al.* 2014]. Sin embargo, no hay consenso en cuanto a la importancia clínica de este tipo de variantes. Algunos trabajos informan de una mayor prevalencia en pacientes con enfermedad severa [Herman *et al.* 2012, Roberts *et al.* 2015]. Otros autores encuentran que el pronóstico podría ser más benigno que para mutaciones en otros genes (*LMNA*) o en pacientes con genotipo negativo [Jansweijer *et al.* 2017]. Incluso, la patogenicidad de algunas de estas variantes ha sido cuestionada al encontrarse en la población general con baja frecuencia o identificarse variantes patológicas adicionales en algunos de los pacientes. La localización en la proteína, además del grado de expresión de los exones de las distintas isoformas de la misma, es lo que ha demostrado definir su patogenicidad [Roberts *et al.* 2015]. Los truncamientos en *TTN* localizados en la banda A y la banda I están sobrerrepresentados en los pacientes con MCD, apareciendo con poca frecuencia en la población general y voluntarios sanos (Fig 8).

**Figura 8. Distribución de los truncamientos en *TTN* en individuos sanos y pacientes con miocardiopatía dilatada (Tomado de Roberts *et al.* 2015)**



La penetrancia es dependiente de la edad y varía según los estudios, con más del 95% de los portadores mayores de 40 años afectados en el estudio de Herman [Herman *et al.* 2012] y alcanzando el 83% a la edad 70 años en el estudio de Jansweijer [Jansweijer *et al.* 2017]. Estudios recientes sugieren que el riesgo arrítmico en portadores de truncamientos en *TTN* podría ser más elevado de lo que se ha considerado hasta el momento, encontrando que este genotipo podría ser un predictor de riesgo arrítmico independiente de otros factores clásicos como la fracción de eyección [Tayal *et al.* 2017]. Además, en un estudio de pacientes con MCD portadores de dispositivos tipo desfibrilador o resincronizador, se observó que los portadores de este tipo de variantes tenían mayor riesgo de arritmias clínicas, especialmente si tenían fibrosis confirmada por resonancia magnética [Corden *et al.* 2019]. Sin embargo, son necesarios más estudios que comprueben estos hallazgos y permitan establecer el pronóstico de este tipo de variantes, que son las más frecuentemente identificadas en los pacientes con MCD.

## **OBJETIVOS**

**Objetivo principal**

- Describir los resultados genéticos obtenidos en una cohorte de pacientes con MCD, evaluados mediante secuenciación de nueva generación.

**Objetivos secundarios**

- Estudiar la prevalencia de MCD familiar en una cohorte de pacientes con MCD, de los cuales una elevada proporción requirieron trasplante cardiaco como tratamiento de su enfermedad.

- Estudiar las características de las familias identificadas (patrones de herencia, datos clínicos y del estudio familiar).

- Analizar la implicación de los diversos genes asociados con la enfermedad identificados en las familias afectadas.

- Evaluar el pronóstico de las alteraciones genéticas identificadas, estableciendo correlaciones genotipo-fenotipo.

- Analizar la evolución clínica de los pacientes con truncamientos en el gen de la titina y compararla con la descrita en la literatura para pacientes con este tipo de mutaciones.

## **MÉTODOS**

### **6.1. Pacientes a estudio**

Se incluyeron pacientes con MCD evaluados en una consulta especializada del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC) entre febrero de 2014 y diciembre de 2018, a los que se realizó secuenciación *next-generation sequencing* (NGS). Los pacientes con enfermedad coronaria significativa (estenosis mayor del 50%), enfermedad valvular severa, hipertensión severa o miocarditis fueron excluidos. La MCD se consideró familiar cuando había más de un miembro afectado y en los casos con antecedentes de muerte súbita en familiares de primer grado por debajo de los 35 años [Mestroni *et al*, 1999]. Se analizaron retrospectivamente los datos clínicos de los pacientes, la historia familiar y los resultados del estudio genético. Se ofreció evaluación en la consulta a todos los familiares de primer grado, mediante exploración física, electrocardiograma y ecocardiograma, así como estudio genético dirigido en los casos en los que fue necesario.

### **6.2. Evaluación genética**

Las muestras de ADN fueron analizadas mediante NGS, incluyendo al menos 80 genes relacionados con la enfermedad. Se analizaron todos los exones codificantes y las regiones intrónicas flanqueantes. El diseño de las sondas se realizó utilizando SureSelect (Agilent) y la secuenciación se llevó a cabo en un secuenciador Illumina HiSeq 1500. La cobertura (el número de lecturas por cada posición) fue de al menos 30 veces, con una media entre 250 y 400. Los exones que no cumplieron estos criterios fueron resecuenciados mediante Sanger. Para evaluar la patogenicidad de las variantes identificadas, se utilizó un algoritmo basado en los criterios modificados de la Sociedad Americana de Genética Médica y Medicina Genómica [Richards *et al*. 2015]. En los casos en los que fue posible, se evaluó la

co-segregación de las variantes con la enfermedad familiar. La clasificación definitiva de cada variante se realizó por consenso de dos cardiólogos expertos en la interpretación de variantes genéticas. Las variantes finalmente se clasificaron en patogénicas, posiblemente patogénicas y variantes de significado incierto.

Se definieron como truncamientos en el gen de la titina aquellas mutaciones en este gen cuyo efecto sería introducir un codón de stop prematuro en la secuencia proteica (*nonsense* o *frameshift*) o alterar el proceso de *splicing* según los predictores bioinformáticos utilizados (MaxEntScan, Splice-Site Finder, HSF, NNSPLICE, and GeneSplicer), en cualquiera de las isoformas de la proteína.

### **6.3. Análisis de pacientes con truncamientos en el gen *TTN***

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática de estudios publicados en PubMed entre enero de 1971 y diciembre de 2018 con información clínica sobre individuos y familiares portadores de truncamientos en el gen de la titina asociados a miocardiopatía dilatada. Para la búsqueda se utilizaron los siguientes términos: “English”[Language] AND (“1971/01/01”[Date - Publication]: “2018/12/31” [Date - Publication]) AND (“dilated cardiomyopathy” OR “cardiomyopathy”) AND (“titin” OR “*TTN*”). La búsqueda se realizó el 10 de enero de 2019 y se obtuvieron 328 referencias. Los títulos y abstracts de los artículos fueron evaluados por dos revisores independientes (L.M. and J.P.O.), obteniendo una primera selección de artículos candidatos. Se revisó el texto completo de los artículos seleccionados, incluyendo los que cumplían los siguientes criterios:

- (i): Estudios observacionales publicados en inglés;
- (ii): Estudios que incluyeran características fenotípicas de pacientes con truncamientos en el gen de la titina;
- (iii): Estudios publicados en revistas con revisión por pares, excluyendo los presentados en forma de abstract.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual de la lista de referencias de los estudios identificados, evaluando las referencias siguiendo los mismos criterios de inclusión y exclusión.

Para el análisis de supervivencia, la mortalidad cardiovascular se definió como la presencia de muerte súbita cardíaca, descarga apropiada del desfibrilador, muerte por insuficiencia cardíaca, trasplante cardíaco, muerte por intervención cardiovascular o muerte por ictus.

Sólo se consideraron portadores con mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas y datos disponibles. La supervivencia se calculó desde el nacimiento, utilizando el método de Kaplan-Meier, considerando estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

#### ***6.4. Consideraciones éticas y legales***

El presente estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité ético de investigación clínica de Galicia (código de registro 2015/577). Cumple con las directrices señaladas por las buenas prácticas clínicas en investigación y con la declaración de Helsinki y revisiones sucesivas. Se respeta la confidencialidad de los datos de los pacientes, en cumplimiento con la Ley Orgánica de Protección de Datos (Ley15/1999, LOPD).

***ESTUDIO 1:***

***Papel de la genética en la estratificación del riesgo de  
pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica***

## **Resumen**

El objetivo de este trabajo fue revisar la información disponible sobre el papel de la genética en la estratificación de riesgo de la MCD no isquémica. Aunque hay diversos factores que se han asociado con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y muerte súbita, su utilidad clínica es limitada y el pronóstico se sigue determinando por la clase funcional y el deterioro de la fracción de eyección.

La importancia del genotipo se ha establecido en algunos casos, como las mutaciones en *LMNA* que se han asociado a un peor pronóstico de la enfermedad [Priori *et al.* 2015]. Sin embargo, las causas genéticas de la MCD pueden ser muy variadas y es probable que la identificación específica de la misma sea necesaria para realizar una adecuada estratificación y tratamiento.

En esta revisión se describió la información disponible acerca del fenotipo que puede tener el paciente en función de la alteración genética identificada. Los genes se organizaron por grupos según las proteínas afectadas (genes sarcoméricos, genes relacionados con proteínas del citoesqueleto, genes desmosomales y otros menos prevalentes).

Es necesario tener en cuenta que el pronóstico del paciente puede depender no solamente del gen identificado, sino también de la mutación específica que se ha encontrado. Además, la variabilidad fenotípica y la penetrancia incompleta observadas en pacientes que tienen la misma mutación sugieren la influencia de factores adicionales.

De algunos de los genes asociados, la información es escasa, ya que con frecuencia las publicaciones aportan escasos datos clínicos y del estudio familiar, por lo que es difícil extraer conclusiones sobre la relevancia de las mutaciones identificadas.

**Los resultados obtenidos en este estudio han sido publicados en “Revista Española de Cardiología” en abril de 2019. Online ISSN: 0300-8932, Factor de impacto JCR: 5,078.**

Artículo de revisión

## Papel de la genética en la estratificación del riesgo de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica

Maria Luisa Peña-Peña<sup>a,b,\*</sup> y Lorenzo Monserrat<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cardiopatías Familiares, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>b</sup> Departamento de Cardiología, Health in Code, A Coruña, España



Historia del artículo:

On-line el 5 de diciembre de 2018

Palabras clave:

Miocardiopatía dilatada  
Estudio genético  
Mutación

### RESUMEN

La miocardiopatía dilatada es familiar hasta en el 50% de los casos. Se han identificado más de 90 genes implicados en la enfermedad. Es una de las causas principales de trasplante cardíaco y se asocia con un riesgo aumentado de muerte súbita. La estratificación del riesgo de estos pacientes sigue siendo un reto. La identificación de la causa específica de la enfermedad es muy útil en la detección precoz de los familiares portadores. En muchos casos, el estudio genético aporta información pronóstica y puede condicionar la actitud terapéutica. La variabilidad fenotípica es amplia y depende del gen mutado, pero también del tipo de mutación identificada y otros factores genéticos y ambientales.  
© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Risk Stratification in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. The Role of Genetic Testing

#### ABSTRACT

Dilated cardiomyopathy is inherited in nearly 50% of cases. More than 90 genes have been associated with this disease, which is one of the main causes of heart transplant and has been associated with an increased risk of sudden cardiac death. Risk stratification in these patients continues to be challenging. The identification of the specific etiology of the disease is very useful for the early detection of mutation carriers. Genetic study often provides prognostic information and can determine the therapeutic approach. Wide phenotypic variability is observed depending on the mutated gene, the type of mutation, and the presence of additional genetic and environmental factors.  
© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Dilated cardiomyopathy  
Genetic testing  
Mutation

#### Abreviaturas

MCA: miocardiopatía arritmogénica  
MCD: miocardiopatía dilatada  
MCH: miocardiopatía hipertrófica

La miocardiopatía dilatada (MCD) se define como la dilatación y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o biventricular en ausencia de condiciones de carga anormal o enfermedad coronaria<sup>1</sup>. Es una de las principales causas de trasplante cardíaco y se asocia con un riesgo incrementado de muerte súbita. La prevalencia de la enfermedad se ha estimado en 1:2.500 individuos, aunque estudios recientes apuntan que podría ser mayor<sup>2</sup>. Se considera que la enfermedad es familiar hasta en el

50% de los casos, y en los últimos años se han identificado más de 90 genes implicados (tabla 1). La herencia en la mayoría de los casos es autosómica dominante, y son menos frecuentes la ligada al cromosoma X, la autosómica recesiva y la mitocondrial. Los genes implicados están relacionados con proteínas del sarcómero, el citoesqueleto, las uniones intercelulares, los canales iónicos y las proteínas mitocondriales.

La estratificación del riesgo de los pacientes con MCD sigue siendo un reto. Aunque diversos factores se han asociado con un incremento en el riesgo de progresión de enfermedad y muerte súbita, su utilidad clínica es escasa y el pronóstico se suele determinar por el deterioro de la clase funcional y la afección grave según técnicas de imagen<sup>3</sup>. La importancia de determinar el genotipo se ha establecido en algunos casos específicos, como las mutaciones en *LMNA* que se han asociado con peor pronóstico de la enfermedad<sup>4,5</sup>. Dada la gran variedad de causas de MCD, es probable que la generalización del riesgo de mal pronóstico en estos pacientes no sea adecuada y la identificación de la etiología específica sea necesaria para una adecuada estratificación pronóstica y un correcto abordaje terapéutico. El conocimiento de la causa de la enfermedad permite además el diagnóstico temprano

\* Autor para correspondencia: Unidad de Cardiopatías Familiares, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Av. Manuel Siurot s/n, 41013 Sevilla, España.  
Correo electrónico: [marialuisacardio@gmail.com](mailto:marialuisacardio@gmail.com) (M.L. Peña-Peña).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.10.011>

0300-8932/© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Tabla 1**

Principales genes asociados con miocardiopatía dilatada. Se incluyen genes prioritarios, claramente asociados con la enfermedad y recomendados en las guías de práctica clínica. También se incluyen genes secundarios, relacionados esporádicamente y candidatos que surgen de la revisión sistemática de la literatura médica

Gen	Proteína	Prioridad
TTN	Titina	Prioritario
LMNA	Lamina A/C	Prioritario
DMD	Distrofina	Prioritario
MYH7	Cadena pesada de la betamiosina	Prioritario
DSP	Desmoplaquina	Prioritario
BAG3	Regulador de la actividad chaperona de la familia de proteínas BAG	Prioritario
FLNC	Filamina C	Prioritario
ACTC1	Actina	Prioritario
RBM20	Proteína ligadora de ARN 20	Prioritario
TNNT2	Troponina T	Prioritario
MYBPC3	Proteína C de unión a la miosina	Prioritario
PKP2	Placofilina	Prioritario
PLN	Fosfolambano	Prioritario
DES	Desmina	Prioritario
TNNI3	Troponina I	Prioritario
TNNC1	Troponina C	Prioritario
TPM1	Tropomiosina	Prioritario
TAZ	Tafazina	Prioritario
ABCC9	Gen para el casete de unión a adenosina trifosfato, miembro 9 de la subfamilia C	Secundario
ACTA1	Alfa actina 1	Secundario
ACTN2	Alfa actinina 2	Secundario
ALMS1	Proteína ALMS1	Secundario
ANKRD1	Dominio 1 de repetición de ankirina	Secundario
ANO5	Anoctamina 5	Secundario
CAV3	Caveolina 3	Secundario
CHRM2	Receptor muscarínico M2	Secundario
COL7A1	Cadena alfa del colágeno 7	Secundario
CRYAB	Alfa-cristalina B	Secundario
CSRP3	Proteína 3 rica en cisteína y glicina	Secundario
DNAJC19	Transportador de la membrana interna mitocondrial	Secundario
DOLK	Dolicolcinasa	Secundario
DSC2	Desmocolina	Secundario
DSG2	Desmogleína	Secundario
EMD	Emerina	Secundario
EYA4	Homólogo tipo 4 de ausencia de ojos	Secundario
FHL2	Proteína 2 de 4 dominios y medio LIM	Secundario
FHOD3	Dominio FH1/FH2 de la formina	Secundario
FKRP	Proteína relacionada a la fukutina	Secundario
FKTN	Fukutina	Secundario
FOXD4	Factor de transcripción nuclear FOXD4	Secundario
GAA	Alfa-glucosidasa ácida	Secundario
GATA4	Factor transcriptor GATA4	Secundario
GATA6	Factor transcriptor GATA6	Secundario
GATAD1	Proteína GATAD1	Secundario
GLB1	Betagalactosidasa	Secundario
HFE	Proteína transportadora de hierro	Secundario
JUP	Placoglobina	Secundario
LAMA2	Lamina alfa 2	Secundario
LAMA4	Lamina alfa 4	Secundario
LAMP2	Proteína de membrana asociada al lisosoma 2	Secundario
LDB3	Proteína 3 de unión al dominio LIM	Secundario
MURC	Proteína asociada con caveola 4	Secundario
MYH6	Cadena pesada de miosina 6	Secundario
MYL2	Cadena ligera reguladora de la miosina 2	Secundario
MYL3	Polipéptido ligero de la miosina 3	Secundario
MYOT	Miotilina	Secundario
MYPN	Miopaldina	Secundario
NEBL	Nebulete	Secundario
NEXN	Nexilina	Secundario
PRDM16	Proteína PRDM16	Secundario
PSEN1	Presenilina 1	Secundario
PSEN2	Presenilina 2	Secundario
RAF1	RAF protooncogén serina/treonina-proteínas	Secundario
RYR2	Receptor de rianodina	Secundario
SCN5A	Subunidad alfa del canal de sodio dependiente de voltaje	Secundario

**Tabla 1 (Continuación)**

Principales genes asociados con miocardiopatía dilatada. Se incluyen genes prioritarios, claramente asociados con la enfermedad y recomendados en las guías de práctica clínica. También se incluyen genes secundarios, relacionados esporádicamente y candidatos que surgen de la revisión sistemática de la literatura médica

Gen	Proteína	Prioridad
SDHA	Subunidad flavoproteína FP de la cadena respiratoria mitocondrial	Secundario
SGCD	Deltasarcolecucano	Secundario
SLC22A5	Proteína SLC22A5	Secundario
SPEG	Proteína Ser/Thr-kinasa específica de músculo estriado	Secundario
SYNE1	Nesprina 1	Secundario
SYNE2	Nesprina 2	Secundario
TBX20	Factor transcriptor TBX20	Secundario
TCAP	Teletonina	Secundario
TMEM43	Proteína transmembrana 43	Secundario
TMPO	Timopoyetina	Secundario
TOR1AIP1	Proteína 1 de interacción con torsina 1A	Secundario
TTR	Transtiretina	Secundario
TXNRD2	Tiorredoxina reductasa 2	Secundario
VCL	Vinculina	Secundario
XK	Proteína transportadora de membrana XK	Secundario
BRAF	Serina/treonina-proteínas BRAF	Candidato
DNM1L	Proteína similar a la dinamina 1	Candidato
GATA5	Factor transcriptor GATA5	Candidato
GLA	Alfagalactosidasa A	Candidato
IDH2	Proteína mitocondrial IDH2	Candidato
ILK	Proteínas unidas a la integrina	Candidato
KCNJ2	Subunidad del canal de potasio de rectificación interna Kir2.1	Candidato
KCNJ8	Subunidad del canal de potasio de rectificación interna Kir6.1	Candidato
NKX2-5	Factor de transcripción NKX2-5	Candidato
OBSCN	Obscurina	Candidato
OPA3	Proteína de la atrofia óptica tipo 3	Candidato
PDLIM3	Proteína con dominio PDZ y LIM3	Candidato
PTPN11	Proteína tirosinfosfatasa 11	Candidato
SCGA	Alfasarcolecucano	Candidato
SCGB	Betasarcolecucano	Candidato
TNNI3K	Serina/treonina-proteínas TNNI3K	Candidato

de los familiares portadores que pueden requerir un seguimiento estrecho y un tratamiento más precoz, así como evitar el seguimiento innecesario de familiares no afectados<sup>6</sup>.

Esta revisión pretende describir la utilidad del estudio genético en la valoración pronóstica de los pacientes con MCD. Como se verá a continuación, pueden observarse diferencias pronósticas entre diferentes genes, y entre distintas mutaciones que afectan a un mismo gen. De hecho, en cualquiera de los genes evaluados puede haber variantes que ni siquiera producen enfermedad. Incluso dentro de una familia la misma mutación identificada puede dar lugar a fenotipos diferentes por la influencia de otros factores genéticos y ambientales, el sexo, la edad, etc. Por eso es esencial una evaluación individualizada de cada variante genética que se identifique y realizar un estudio sistemático genético y clínico de las familias. De algunos de los genes asociados, la información es escasa, ya que con frecuencia en las publicaciones los datos clínicos de los pacientes y las familias aportados son muy pocos y es difícil extraer conclusiones sobre la posible relevancia de las mutaciones identificadas.

#### MCD POR MUTACIONES EN GENES SARCOMÉRICOS

##### Titina

El gen *TTN* codifica la proteína de mayor tamaño expresada en el corazón y es el implicado con más frecuencia en la MCD. Esta

proteína se extiende desde el disco Z hasta la línea M en el centro del sarcómero y se encarga de mantener su integridad estructural. Las mutaciones radicales en *TTN* (mutaciones que generan truncamientos, como cambios de pauta de lectura, mutaciones sin sentido o que afectan al proceso de corte y empalme del ARN) se han asociado con MCD con un patrón de herencia autosómico dominante y explican un 14-25% de los casos de esta enfermedad<sup>7,8</sup>. En general, las mutaciones patogénicas descritas se localizan en la banda A de la proteína y afectan a exones ampliamente expresados en las distintas isoformas<sup>9</sup>. Otros fenotipos asociados son la distrofia muscular tibial y algunas formas recesivas, como la distrofia muscular de cinturas de tipo 2 y la miopatía de aparición temprana con miocardiopatía asociada. Los estudios iniciales de pacientes con MCD y truncamientos en *TTN* no encontraron diferencias pronósticas entre los pacientes portadores de este tipo de variantes y los no portadores, aunque al comparar por sexos, los varones sufrieron eventos a una edad menor<sup>7</sup>. Posteriormente, otros autores demostraron una mayor prevalencia de arritmias ventriculares en los portadores (el 64 frente al 21%), aunque con un tamaño muestral pequeño<sup>10</sup>. Estudios más amplios han documentado un riesgo de fibrilación auricular y/o taquicardia ventricular 3 veces mayor tras un ajuste por los factores de riesgo convencionales. Se evidenciaron arritmias en el 46% de los pacientes con truncamientos en *TTN*, frente al 33% de los pacientes no portadores<sup>11</sup>. Otros estudios han mostrado un pronóstico más benigno, comparado con MCD por variantes en *LMNA* o estudio genético negativo. La enfermedad fue menos grave en su presentación y tuvo una evolución más favorable, con mejor respuesta al tratamiento médico<sup>12</sup>. En un reciente trabajo presentado por nuestro grupo en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, que incluía para el análisis la información de más de 500 portadores y familiares afectados con truncamientos en *TTN*, se observó una elevada incidencia de muerte cardiovascular a partir de los 30 años de edad. Es importante destacar que la incidencia fue mayor en varones que en mujeres y que la mitad de los eventos se debieron a muerte súbita<sup>13</sup>.

### Proteínas del sarcómero

Los genes que codifican las proteínas del sarcómero se han asociado fundamentalmente con el desarrollo de miocardiopatía hipertrófica (MCH) con patrón de herencia autosómico dominante<sup>14</sup>, aunque la mayoría también están implicados en la MCD. Los genes más frecuentemente afectados son *MYH7*, *TNNI2* y *TPM1*, mientras que las variantes en *MYBPC3* son más raras. La presencia de estas mutaciones se ha relacionado con una presentación precoz de MCD, con aparición de insuficiencia cardíaca a edad temprana sin evidencia previa de hipertrofia ni desorganización miofibrilar, lo que indica enfermedad primaria<sup>15</sup>. Hay trabajos que han mostrado una elevada tasa de eventos (muerte y trasplante) a partir de los 50 años, independientemente de la fracción de eyección, aunque no encontraron diferencias en la supervivencia a largo plazo<sup>16</sup>. Para las variantes en *MYH7*, se han evidenciado diferencias pronósticas en función de su localización en la proteína. De esta forma, las variantes *missense* que se localizan en la región conversora (aminoácidos 709-777) se han relacionado con una presentación precoz de la enfermedad y elevada prevalencia de eventos<sup>17</sup>. Pero incluso dentro de esta región se observan diferencias importantes en evolución y pronóstico con mutaciones diferentes. En particular, las variantes descritas en una hélice alfa que abarca desde el aminoácido 715 al 722 se asocian con un pronóstico especialmente desfavorable, con alta incidencia de muerte súbita de jóvenes y aparición de insuficiencia cardíaca con muerte por esta causa o trasplante antes de los 50 años (figura 1).

También la región de unión a la actina (aminoácidos 526-557) parece ser funcionalmente muy relevante, con 64 portadores identificados de 30 familias diferentes, la mayoría diagnosticados a edades tempranas y con disfunción ventricular moderada (datos no publicados). Aunque no es posible establecer un pronóstico general para las mutaciones en *TTN2*, cuando producen MCD suelen asociarse con grandes penetrancia y frecuencia de eventos adversos<sup>18</sup>. En cuanto a las variantes en *TPM1*, en la región central flexible del extremo C-terminal (aminoácidos 81-258) se han descrito varias mutaciones *missense* relacionadas con MCD. En muchas de ellas se describe a portadores en edad pediátrica, algunos con eventos principalmente por insuficiencia cardíaca<sup>19</sup>. Es importante destacar que, aunque las mutaciones en *MYBPC3* en general no conllevan mal pronóstico, pueden dar lugar a fenotipos graves si se presentan en homocigosis o heterocigosis compuesta.

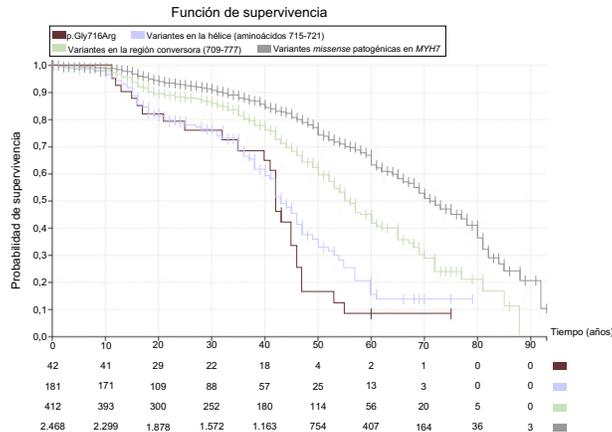
### Actina

La actina, que codifica el gen *ACTC1*, es el principal componente de los filamentos finos del sarcómero. Se han descrito pocas mutaciones en este gen, algunas de ellas vinculadas a un fenotipo solapado de MCH no compactada y MCD con patrón autosómico dominante. Es de destacar la presencia de defectos septales en relación con algunas de las variantes descritas. La evolución a insuficiencia cardíaca se relacionó con la presencia de disfunción diastólica y fenotipo restrictivo<sup>20</sup>.

### MCD POR MUTACIONES EN PROTEÍNAS DEL CITOESQUELETO

#### Lamina

El gen *LMNA* codifica 2 proteínas, laminas A y C, componentes de la cara interna de la membrana nuclear. Las mutaciones en este gen se han asociado con un grupo de enfermedades con patrón autosómico dominante que en conjunto se denominan laminopatías e incluyen MCD, distrofia muscular de Emery Dreifuss, lipodistrofia familiar parcial, distrofia muscular de Limb Girdle, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y progeria. La afección cardíaca se caracteriza por alto riesgo de muerte súbita, y son frecuentes los trastornos de conducción y las arritmias ventriculares, que suelen preceder a la aparición de disfunción ventricular<sup>21</sup>. Las arritmias supraventriculares (fibrilación auricular) también son frecuentes. La penetrancia es muy alta (casi el 100% de los portadores de mutaciones patogénicas tendrán la enfermedad a los 60 años). Se recomienda considerar un bajo umbral para el implante de desfibrilador, sobre todo para los pacientes que requieran implante de marcapasos<sup>22,23</sup>. Aunque las mutaciones más frecuentemente descritas son de tipo *missense* y se localizan en el dominio central de la proteína, también se han descrito variantes de tipo truncamiento. El pronóstico es peor en los portadores de mutaciones patogénicas respecto a los no portadores, aunque hay que tener en cuenta que no todas las mutaciones son iguales y algunas de ellas son variantes raras que no producen enfermedad. Se han definido 4 factores que aumentan de manera independiente el riesgo de arritmias de los portadores: la presencia de taquicardia ventricular no sostenida, la fracción de eyección < 45%, el sexo masculino y las mutaciones que no son *missense* (*nonsense*, *frameshift* y *splicing*)<sup>22</sup>. Sin embargo, nuestro grupo ha evaluado la información procedente de más de 1.000 portadores y familiares con mutaciones en *LMNA* sin observar diferencias relevantes entre varones y mujeres en cuanto a la presentación de eventos cardiovasculares (datos no publicados). Por otro lado, los resultados preliminares de un estudio multicéntrico que se está realizando en nuestro medio no aportan



**Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier que analizan la supervivencia libre de muerte cardiovascular (muerte súbita, descarga apropiada del desfibrilador, muerte por insuficiencia cardíaca o trasplante que analizan la supervivencia libre de muerte cardiovascular (muerte súbita, descarga apropiada del desfibrilador, muerte por insuficiencia cardíaca o trasplante de otra causa cardiovascular). Se comparan los eventos en portadores de variantes missense patogénicas en MYH7 (gris), variantes en la región conversora 709-777 (verde), variantes en la hélice 715-721 (azul) y portadores de la variante p.Gly716Arg (granate). Se observan diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular entre las regiones, con un pronóstico peor para las variantes localizadas en la hélice como p.Gly716Arg y una supervivencia muy baja a los 50 años. Con las variantes de peor pronóstico, el porcentaje de pacientes con diagnóstico inicial o evolución a miocardiopatía dilatada es superior que la de las variantes con mejor pronóstico. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

diferencias pronósticas entre mutaciones que causan truncamiento y missense<sup>24</sup>. Estos datos indican que se debería revisar los criterios utilizados actualmente para indicar el implante de desfibrilador a estos pacientes, especialmente considerando que la muerte súbita de pacientes con fracción de eyección > 45% no es infrecuente<sup>25</sup>.

**Desmina**

El gen *DES* codifica la proteína citoplásmica desmina, que es el principal componente de los filamentos intermedios. Las mutaciones en este gen se han asociado con MCD, trastornos de la conducción y debilidad muscular progresiva y elevada penetrancia. Existen formas tanto autosómicas recesivas como dominantes y la mayoría de las variantes patogénicas identificadas son de cambio de sentido. La prevalencia de la enfermedad es 1:10.000 aproximadamente<sup>26</sup>. En el corazón, los trastornos de la conducción suelen aparecer antes que las alteraciones del miocardio y es frecuente un fenotipo restrictivo<sup>27</sup>. Se ha descrito que hasta el 50% de los portadores presentan miocardiopatía y alrededor del 60% tienen trastornos de la conducción y arritmias ventriculares. La ausencia de miopatía no descarta la enfermedad. Si bien el bloqueo auriculoventricular es característico, se ha descrito muerte arrítmica en varios casos, algunos de ellos portadores de marcapasos<sup>28</sup>.

**Distrofina**

La distrofina es una proteína citoesquelética de gran tamaño que se encuentra en la superficie interior de las células musculares y se codifica por el gen *DMD*. Existen 3 fenotipos asociados con el gen: las distrofias musculares de Duchenne (*DMD*) y Becker (*BMD*), y la MCD ligada a cromosoma X. La diferencia entre los fenotipos se relaciona con la gravedad de la afección muscular. En cuanto a la MCD, esta puede presentarse tanto en varones como en mujeres portadores de variantes patogénicas, con una media de edad al diagnóstico entre los 20 y los 40 años en los varones y un poco más

tarde en las mujeres. La progresión de la enfermedad a estadios graves suele ser rápida en los varones, mientras que en las mujeres puede llevar varios años. El deterioro cardíaco se presenta en un 60-75% de los casos y está en relación con degeneración difusa y fibrosis de los ventrículos, especialmente en las regiones inferolaterales y en el tejido de conducción. La presencia de arritmias auriculares y ventriculares es frecuente. Respecto al tipo de mutación asociada, más de 2 de cada 3 casos son portadores de mutaciones tipo delección de 1 o más exones. Se localizan principalmente en una región determinada entre los exones 45 y 53. Se han descrito duplicaciones parciales del gen en una pequeña proporción de individuos afectados (5-15%). Las mutaciones de tipo missense se han descrito en casos infrecuentes y por lo general afectan a regiones cardioespecíficas de la proteína. De hecho, más de la mitad de las mutaciones de este tipo relacionadas con MCD se localizan en el dominio de unión a la actina de *DMD*<sup>29,30</sup>.

**Emerina**

El gen *EMD* se localiza en el cromosoma X y codifica la emerina, una proteína de la membrana nuclear rica en serina de la familia de proteínas nucleares asociadas con la lamina. Las mutaciones en este gen se asocian con la distrofia muscular de Emery-Dreifuss ligada a X, que se caracteriza por contracturas articulares de comienzo temprano (infancia o adolescencia), debilidad y atrofia progresiva de las extremidades y afección cardíaca con trastornos de la conducción, arritmias ventriculares y MCD. Aunque la muerte súbita puede ser secundaria a asistolia y por ello se puede prevenir con el implante de marcapasos, en algunos casos puede estar en relación con el desarrollo de fibrosis por la miocardiopatía y sería necesario implantar un desfibrilador<sup>31,32</sup>. Las mujeres portadoras suelen presentar un fenotipo más leve o no contraen enfermedad. La mayoría de las mutaciones patogénicas son de tipo radical, lo que resulta en una ausencia total de síntesis de emerina normal en el núcleo, pero también producen MCD mutaciones que producen

el cambio de un único aminoácido. Un ejemplo interesante es la variante Val26Ala. En un estudio realizado en España que evaluó la presencia de alteraciones genéticas en pacientes trasplantados por MCD, se identificó esta variante en múltiples casos índice que se habían sometido a trasplante en 2 hospitales de Madrid, todos ellos originarios de una población de Canarias en la que desde hace tiempo se detectan múltiples casos de la enfermedad. En estos pacientes, no hay datos evidentes de miopatía o trastornos de la conducción, que son frecuentes en otras mutaciones de este gen. Al parecer, las mujeres portadoras heterocigotas no muestran signos de cardiopatía<sup>33</sup>.

## MCD POR MUTACIONES EN GENES DESMOSÓMICOS

Los desmosomas son proteínas que mantienen la integridad estructural de los contactos entre las células adyacentes mediante el anclaje a la placa desmosómica. Las mutaciones en estos genes se relacionan principalmente con el desarrollo de miocardiopatía arritmogénica (MCA), aunque puede haber formas de predominio izquierdo o biventriculares que son indistinguibles de la MCD. Los genes más frecuentemente relacionados con este fenotipo son *DSP* y *PKP2*, aunque otros genes desmosómicos también pueden asociarse<sup>34</sup>. La mayoría de los casos tienen un patrón de herencia autosómico dominante, pero puede haber algunas formas recesivas (síndrome de Carvajal). Los casos descritos tenían mayor incidencia de arritmias ventriculares y un mayor riesgo de muerte súbita, independientemente de la fracción de eyección<sup>35</sup>. La MCA de predominio izquierdo es una entidad a menudo infradiagnosticada, por el solapamiento con otras miocardiopatías y entidades como las miocarditis o la taquicardia ventricular idiopática. Debe sospecharse en presencia de arritmias de origen izquierdo y ondas T invertidas a nivel inferolateral<sup>36</sup>.

## OTROS GENES MENOS PREVALENTES RELACIONADOS CON LA MCD

### Gen *RBM20*

El gen *RBM20* codifica un miembro de la familia de proteínas SR (proteínas ricas en serina/arginina) que regula el *splicing* alternativo de diferentes genes, de los que el de la titina es el más destacable. Las mutaciones identificadas en este gen hasta el momento se relacionan con MCD con patrón autosómico dominante. La mayoría de ellas son variantes *missense* que se localizan en 2 regiones funcionalmente muy relevantes, la región rica en Arg-Ser (exón 9) y el dominio en dedos de cinc (exón 14), aunque se han identificado otras variantes distribuidas por todo el gen. Algunos de los pacientes incluidos mostraron un pronóstico adverso con altas incidencias de muerte súbita, insuficiencia cardíaca y trasplante<sup>37,38</sup>. Otros trabajos no han encontrado diferencias en la supervivencia o la incidencia de arritmias ventriculares en los portadores, aunque en poblaciones con una baja tasa de eventos<sup>39</sup>. Se ha señalado que la localización de la variante en el gen podría determinar diferentes subtipos de enfermedad, aunque de momento esta hipótesis requiere confirmación.

### Gen *FLNC*

El gen *FLNC* codifica una proteína citoplásmica de tipo unión a la actina. Las primeras mutaciones descritas se asociaron con miopatía miofibrilar esquelética, pero datos recientes indican que las miocardiopatías podrían ser el principal fenotipo clínico relacionado, con un patrón de herencia autosómico dominante. Un estudio multicéntrico liderado por nuestro grupo ha descubierto

recientemente que las variantes de tipo truncamiento en este gen se asocian con un fenotipo solapado de MCD y MCA del ventrículo izquierdo, con alta penetrancia. Es característica la afección del ventrículo izquierdo casi exclusivamente, con dilatación y disfunción sistólicas que pueden ser ligeras, zonas extensas de fibrosis intramiocárdica en la pared del ventrículo izquierdo, alta frecuencia de arritmias ventriculares, ausencia de miopatía esquelética y creatinina normal. La incidencia de muerte súbita fue alta, principalmente a partir de los 40 años de edad, incluso en pacientes con disfunción ventricular no grave<sup>40</sup>. Recientemente, también se han relacionado variantes *missense* de este gen con miocardiopatía restrictiva y MCH, aunque el nivel de la evidencia es menor.

### Gen *BAG3*

El regulador de la actividad chaperona de la familia de proteínas BAG está codificado por el *BAG3*. Esta proteína presenta actividad antiapoptótica y tiene gran expresión en el músculo esquelético y cardíaco, donde se localiza en el disco Z. Son pocas las mutaciones de este gen descritas, dado que su asociación con fenotipos cardiovasculares en humanos es reciente<sup>41</sup>. Tanto deleciones de exones como mutaciones radicales (y con menos frecuencia algunas de cambio de sentido) se han asociado con la aparición de MCD con herencia autosómica dominante, y algunas de ellas producen un fenotipo grave<sup>42</sup>. Algunas mutaciones de cambio de sentido se han relacionado con miopatía miofibrilar, también con herencia autosómica dominante.

### Gen *PLN*

El gen *PLN* codifica la proteína fosfolambano, que se encuentra en la membrana del retículo sarcoplásmico. La asociación de este gen con la MCD proviene de la mutación p.Arg14del, que tiene efecto fundador en los Países Bajos. Esta variante se ha relacionado con el desarrollo de MCA de predominio izquierdo y formas arritmicas de MCD con patrón autosómico dominante, con una alta tasa de arritmias ventriculares malignas comparable a la de las mutaciones en *LMNA* y aparición de insuficiencia cardíaca avanzada a edad temprana<sup>43</sup>. La escasa amplitud de la onda R se ha definido como un marcador precoz de afección en portadores, que se ha correlacionado con la presencia de realce tardío en la resonancia magnética. Otros trabajos señalan una baja penetrancia de la enfermedad y fenotipos más leves, especialmente cuando las variantes son de tipo truncamiento<sup>44</sup>. También se han descrito algunas variantes asociadas con el desarrollo de MCH.

### Gen *SCN5A*

El gen *SCN5A* codifica el canal de sodio dependiente del voltaje resistente a tetrodotoxina, conocido como Nav1.5. La mayoría de las mutaciones descritas se relacionan con los síndromes de QT largo y de Brugada con patrón de herencia autosómico dominante. Otros fenotipos relacionados con el gen son la enfermedad progresiva del sistema de conducción (enfermedad de Lev-Lenègre), enfermedad del nódulo sinusal y fibrilación auricular. Un pequeño porcentaje de mutaciones en este gen se han asociado con MCD; la mejor caracterizada es p.Arg222Gln, de la que se ha demostrado que cosegrega con el fenotipo en múltiples familias de distintos países<sup>45</sup>. La mayoría de las mutaciones vinculadas a MCD son de tipo *missense* y se localizan en los segmentos transmembrana S3 y S4, dominios muy conservados. No está claro el mecanismo fisiopatológico por el que estas variantes se asocian con miocardiopatía, aunque existen varias hipótesis<sup>46</sup>.

### Gen *LAMP2*

El gen *LAMP2* codifica una proteína de la membrana lisosomal y es la causa de la enfermedad de Danon o glucogenosis tipo IIb. Se han descrito múltiples mutaciones asociadas al desarrollo de miocardiopatía que se expresa de forma muy diferente en ambos sexos. Los varones (hemicigotos) adquieren en la infancia MCH con hipertrofia muy grave y evolución precoz a disfunción sistólica, mientras que en las mujeres el diagnóstico inicial suele ser MCD. La presencia de preexcitación en el electrocardiograma y las alteraciones de la conducción son comunes, y también se ha descrito la asociación con miopatía, retinopatía y alteraciones cognitivas, fundamentalmente en los varones<sup>47</sup>. El pronóstico es más grave en los varones, que suelen fallecer antes de los 30-40 años, pero el cuadro es también muy grave en las mujeres, en las que constituye la forma de MCD de peor pronóstico.

### Genes mitocondriales

Las enfermedades mitocondriales pueden ser secundarias a mutaciones en el ADN mitocondrial, con herencia matrilineal. Sin embargo, la mayor parte de los genes implicados en mantener la estructura y la función de las mitocondrias se encuentran en el ADN nuclear, por lo que muestran patrones de herencia mendelianos, habitualmente autosómica recesiva. La presencia de trastornos del sistema nervioso central y de enfermedad multisistémica orienta hacia el diagnóstico de enfermedad mitocondrial. Entre los síndromes asociados con MCD, destaca el síndrome de Barth producido por mutaciones en el gen *TAZ*, que codifica la proteína tafazzina, implicada en el metabolismo de la cardiolipina mitocondrial. Clínicamente se caracteriza por miocardiopatía (dilatada, hipertrófica y no compactada), fibroelastosis endocárdica, miopatía esquelética, retraso del crecimiento, neutropenia y aciduria orgánica. El patrón de herencia está ligado al X y las mujeres suele ser portadoras asintomáticas<sup>48</sup>.

### Influencia de factores adicionales en la MCD familiar

La variabilidad fenotípica y la penetrancia incompleta observadas en los pacientes con MCD afectados por una misma alteración genética indican que frecuentemente hay otros factores que pueden modificar la expresión y el pronóstico de la enfermedad (de manera tanto favorable como desfavorable), entre otros, variantes genéticas adicionales, modificadores ambientales y factores epigenéticos.

Para la mayoría de los genes asociados con MCD (*LMNA*, *RBM20* y genes sarcoméricos), se ha observado un predominio de pacientes varones<sup>49</sup>. Además, para algunos genes se han observado importantes diferencias en la evolución y el pronóstico en función del sexo<sup>50</sup>. Es fácil explicar estas diferencias con los genes que se encuentran en el cromosoma X (como *DMD* o *EMD*), pero las causas de estas diferencias para genes que se encuentran en otros cromosomas por el momento no se han explicado satisfactoriamente.

Aunque el ejercicio físico habitualmente es recomendable para los pacientes con insuficiencia cardíaca, puede condicionar un mayor riesgo arritmico para los pacientes con etiologías específicas. En los portadores de mutaciones en genes desmosómicos, se ha demostrado que el entrenamiento de resistencia aumenta la penetrancia de enfermedad y el riesgo de insuficiencia cardíaca avanzada y arritmias<sup>51</sup>. En pacientes con MCH y mutaciones en genes sarcoméricos, el ejercicio intenso se ha relacionado con un diagnóstico más precoz, aunque no se han identificado diferencias pronósticas relevantes<sup>52</sup>. También en los portadores de *LMNA* se ha evidenciado un mayor riesgo de eventos en pacientes que habían

realizado ejercicio de alta intensidad, incluso aunque se hubiera reducido varios años antes del diagnóstico<sup>53</sup>.

Varios trabajos han demostrado que la expresión de la MCD familiar también puede modularse por otros factores ambientales, entre ellos las miocarditis, los déficit nutricionales y los agentes citotóxicos<sup>54-56</sup>. El alcohol se considera un importante factor etiológico en esta enfermedad y trabajos recientes han demostrado una elevada predisposición genética a la enfermedad en pacientes con MCD alcohólica<sup>57</sup>.

### CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS SOBRE EL PAPEL DE LA GENÉTICA EN EL DIAGNÓSTICO Y LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE LA MCD

Los avances que se han producido en el conocimiento de las bases genéticas de la MCD nos han permitido demostrar que lo que hasta ahora habíamos denominado MCD «idiopática» tiene una causa genética identificable en un elevado porcentaje de pacientes. Un estudio genético completo permite encontrar 1 o varias variantes que explican la enfermedad en aproximadamente un 50% de los casos que no tienen otra causa identificable, y se llega a más de un 70% cuando la enfermedad tiene una presentación familiar. Se ha confirmado también que la MCD idiopática no es una única enfermedad, sino un conjunto de enfermedades que tienen diferentes etiologías, evolución y pronóstico.

Por una parte, estos hallazgos aumentan la complejidad del abordaje diagnóstico de los pacientes con esta enfermedad, pero al mismo tiempo constituyen un avance esencial para el desarrollo de abordajes individualizados o personalizados, tanto diagnósticos como de pronóstico y tratamiento.

El diagnóstico precoz de los familiares portadores permite su adecuado seguimiento y actuar para detener el avance de la enfermedad. En los pacientes afectados, la identificación de la causa específica de la MCD aporta en muchos casos información sobre el riesgo de progresión de la enfermedad y muerte súbita, lo que puede tener importantes implicaciones terapéuticas.

La interpretación de los resultados de los estudios genéticos es compleja e implica la colaboración de equipos expertos de biólogos moleculares, genetistas y especialistas (en este caso cardiólogos). No basta con identificar 1 o varias variantes genéticas asociadas con la enfermedad; sino que es necesario reunir toda la información disponible sobre dichas variantes para que se pueda llegar a conclusiones sobre la historia natural de las diferentes formas de enfermedad que producen. El esfuerzo requerido para alcanzar este objetivo es grande, ya que existen muchas variantes genéticas con consecuencias y gravedades diferentes en cada uno de los múltiples genes asociados con la enfermedad. Hasta la fecha, la mayor parte de los estudios han buscado la simplificación y han comparado casos «con y sin mutaciones» o casos con mutaciones en distintos genes, lo que no es suficiente.

El fenotipo y el riesgo dependen del gen, pero sobre todo de la mutación concreta identificada (según el tipo, la región afectada, etc.) y la presencia de otros factores genéticos y/o ambientales. Casi en todos los genes se puede encontrar variantes de mayor y menor riesgo y variantes que ni siquiera producen enfermedad; por lo que limitarse a hablar de genes de alto y bajo riesgo es un error. Hoy se puede empezar a analizar el efecto de variantes individuales, o al menos de grupos de variantes que comparten características y efectos funcionales similares. Esta información se debe integrar con el conocimiento clínico disponible mediante una reevaluación de los criterios diagnósticos y pronósticos de la enfermedad. En las guías de práctica clínica vigentes hay ejemplos, ya comentados, sobre cómo el conocimiento de la variante genética causante de la enfermedad puede modificar radicalmente la aproximación clínica a los pacientes afectados. En los próximos años se verá que estos

ejemplos se multiplican y la norma será establecer criterios diagnósticos, pronósticos y terapéuticos respaldados por el conocimiento previo de la naturaleza específica de la enfermedad en consideración, ya sea de causa monogénica, poligénica o multifactorial. Este progreso requerirá un mayor conocimiento sobre las bases genéticas y moleculares de la MCD y un estudio específico de la relación entre variantes genéticas, evolución, pronóstico y respuesta a diferentes estrategias de prevención y tratamiento en cada una de las formas específicas de la enfermedad.

**CONFLICTO DE INTERESES**

L. Monserrat es accionista de Health in Code S.L.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:270-276.
2. Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1641-1649.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975.
4. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36:2793-2867.
5. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2016;37:1850-1858.
6. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010;31:2715-2726.
7. Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012;366:619-628.
8. Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med*. 2014;16:601-608.
9. Roberts AM, Ware JS, Herman DS, et al. Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease. *Sci Transl Med*. 2015;7:270ra6.
10. Ware JS, Cook SA. Role of titin in cardiomyopathy: from DNA variants to patient stratification. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:241-252.
11. Tayal U, Newsome S, Buchan R, et al. Truncating variants in titin independently predict early arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2466-2468.
12. Jansweijer JA, Nieuwhof K, Russo F, et al. Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2016;19:512-521.
13. Cicerchia MN, Peña Peña ML, Salazar Mendiguchía J, Ochoa J, Lamounier Jr A, Trujillo JP. Prognostic implications of pathogenic truncating variants in the TTN gene. *Eur Heart J*. 2018;39(Suppl 1):875.
14. Paspoularides A. Retos y controversias en miocardiopatía hipertrófica: visión integral desde la investigación básica, clínica y genética. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:132-138.
15. Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;343:1688-1696.
16. Merlo M, Sinagra G, Carniel E, et al. Poor prognosis of rare sarcomere gene variants in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci*. 2013;6:424-428.
17. García-Giustiniani D, Arad M, Ortiz-Genga M, et al. Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the myosin heavy chain. *Heart*. 2015;101:1047-1053.
18. Hershberger RE, Pinto JR, Parks SB, et al. Clinical and functional characterization of *TNNT2* mutations identified in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:306-313.
19. Lakdawala NK, Dellefave L, Redwood CS, et al. Familial dilated cardiomyopathy caused by an alpha-tropomyosin mutation: the distinctive natural history of sarcomeric dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:320-329.
20. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with pathologic hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J*. 2007;28:1953-1961.
21. Van Berlo JH, De Voogt WG, Van der Kooij AJ, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med*. 2005;83:79-83.
22. Van Rysjingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers: a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:493-500.
23. Anselme F, Moubarak G, Savouré A, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. *Heart Rhythm*. 2013;10:1492-1498.
24. Salazar-Mendiguchía J, García-Pavía P, Peña-Peña ML, Ripoll-Verá T, Zorio-Grima E, Climent-Payá V. Registro Español de Cardiomiopatías (RedLamina). *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(Suppl 1):115.
25. Fernández X, Dumont C, Monserrat L, et al. Sudden death in a patient with lamin A/C gene mutation and near normal left ventricular systolic function. *Int J Cardiol*. 2008;126:136-137.
26. Clemen CS, Herrmann H, Strelkov SV, et al. Desminopathies: Pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2013;125:47-75.
27. Arbustini E, Passotti M, Pilotto A, et al. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:477-483.
28. Van Spaendonck-Zwarts KY, Van Hessem L, Jongbloed JD, et al. Desmin-related myopathy. *Clin Genet*. 2011;80:354-366.
29. Diegoli M, Grasso M, Favalli V, et al. Diagnostic work-up and risk stratification in X-linked dilated cardiomyopathies caused by dystrophin defects. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:925-934.
30. Shirokova N, Niggli E. Cardiac phenotype of Duchenne muscular dystrophy: insights from cellular studies. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;58:217-224.
31. Emery AE. Emery-Dreifuss muscular dystrophy - a 40 year retrospective. *Am J Hum Genet*. 2000;10:228-232.
32. Sakata K, Shimizu M, Ino H, et al. High incidence of sudden cardiac death with conduction disturbances and atrial cardiomyopathy caused by a nonsense mutation in the STA gene. *Circulation*. 2005;111:3352-3358.
33. Cuenca S, Ruiz-Cano MJ, Gimeno-Blanes JR, et al. Genetic basis of familial dilated cardiomyopathy patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:625-635.
34. Elliott P, O'Mahony C, Syrris P, et al. Prevalence of desmosomal protein gene mutations in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:314-322.
35. Spezzacatene A, Sinagra G, Merlo M. Familial Cardiomyopathy Registry. Arrhythmogenic phenotype in dilated cardiomyopathy: natural history and predictors of life-threatening arrhythmias. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002149.
36. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2175-2187.
37. Brauch KM, Karst ML, Herron KJ, et al. Mutations in ribonucleic acid binding protein gene cause familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:930-941.
38. Li D, Morales A, Gonzalez-Quintana J, et al. Identification of novel mutations in *RBM20* in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci*. 2010;3:90-97.
39. Refaat MM, Lubitz SA, Makino S, et al. Genetic variation in the alternative splicing regulator *RBM20* is associated with dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2012;9:390-396.
40. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, et al. Truncating *FLNC* mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2440-2451.
41. Norton N, Li D, Rieder MJ, et al. Genome-wide studies of copy number variation and exome sequencing identify rare variants in *BAG3* as a cause of dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2011;88:273-282.
42. Francaszczuk M, Bilinska ZT, Sobieszka Ska-Ma Ek MG, et al. The *BAG3* gene variants in Polish patients with dilated cardiomyopathy: four novel mutations and a genotype-phenotype correlation. *J Transl Med*. 2014;12:192.
43. Van Rysjingen IA, Van der Zwaag PA, Groeneweg JA, et al. Outcome in phospholamban R14del carriers: results of a large multicentre cohort study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7:455-465.
44. Truszkowska GT, Bilińska ZT, Kosińska J, et al. A study in Polish patients with cardiomyopathy emphasizes pathogenicity of phospholamban (*PLN*) mutations at amino acid position 9 and low penetrance of heterozygous null *PLN* mutations. *BMC Med Genet*. 2015;16:21.
45. Mann SA, Castro ML, Ohanian M, et al. R222Q *SCN5A* mutation is associated with reversible ventricular ectopy and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1566-1573.
46. Te Riele AS, Agullo-Pascual E, James CA, et al. Multilevel analyses of *SCN5A* mutations in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy suggest non-canonical mechanisms for disease pathogenesis. *Cardiovasc Res*. 2017;113:102-111.
47. D'souza RS, Levandowski C, Slavov D, et al. Danon disease: clinical features, evaluation, and management. *Circ Heart Fail*. 2014;7:843-849.
48. Taylor M, Slavov D, Salcedo E, et al. Tafazzin gene mutations are uncommon causes of dilated cardiomyopathy in adults. *Cardiogenetics*. 2011;1:e4.
49. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:127-139.
50. Francaszczuk M, Chmielewski P, Truszkowska G, et al. Titin truncating variants in dilated cardiomyopathy - prevalence and genotype-phenotype correlations. *PLoS One*. 2017;12:e0169007.
51. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/

## Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

340

M.L. Peña-Peña, L. Monserrat / Rev Esp Cardiol. 2019;72(4):333–340

- cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1290–1297.
52. Pérez-Sánchez I, Romero-Puche AJ, García-Molina Sáez E, et al. Factores que influyen en la expresión fenotípica de la miocardiopatía hipertrofica en portadores genéticos. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:146–154.
53. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1250–1260.
54. Belkaya S, Kontorovich AR, Byun M, et al. Autosomal recessive cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1653–1665.
55. Marinescu V, McCullough PA. Nutritional and micronutrient determinants of idiopathic dilated cardiomyopathy: diagnostic and therapeutic implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9:1161–1170.
56. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2552–2565.
57. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2293–2302.

***ESTUDIO 2:***

***Utilidad clínica del estudio genético en pacientes con  
miocardiopatía dilatada***

## **Resumen**

El objetivo de este estudio fue analizar los resultados de los estudios genéticos obtenidos en una cohorte de pacientes con MCD, procedentes de una unidad de insuficiencia cardiaca, de los cuales un elevado porcentaje requirieron trasplante cardiaco como tratamiento de su enfermedad.

Se incluyeron pacientes consecutivos con MCD evaluados en una consulta especializada entre febrero de 2014 y diciembre de 2016, a los que se realizó estudio genético mediante NGS con al menos 80 genes asociados con la enfermedad. Se analizaron de forma retrospectiva los datos clínicos de los pacientes, la historia familiar y los resultados del estudio genético. Se ofreció a los familiares de primer grado evaluación en consulta mediante exploración física, electrocardiograma y ecocardiograma, así como estudio genético en el caso que fuera necesario.

Participaron 87 pacientes con MCD y 308 familiares de 70 familias distintas. La prevalencia de enfermedad familiar fue del 37% y el 44% de los pacientes estaban trasplantados. La edad media al diagnóstico fue  $43 \pm 21$  años y el 75% eran varones. El estudio de cosegregación pudo realizarse en 17 de las familias analizadas y apoyó la patogenidad de 14 de las variantes consideradas patogénicas o posiblemente patogénicas. Las otras 3 variantes inicialmente consideradas relevantes, fueron clasificadas finalmente como de significado incierto.

Se encontró una variante patogénica o posiblemente patogénica en 43 de los pacientes estudiados (49%). En 25 pacientes (29%) se identificaron variantes de significado incierto y en 19 pacientes (22%) el estudio fue negativo. En 5 pacientes (6%) se identificó más de una variante asociada.

Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

Las mutaciones se identificaron con mayor frecuencia en los genes sarcoméricos (14% de pacientes con truncamientos en *TTN*, 8% con variantes en *MYH7* y 6% con variantes en *MYBPC3*). Cuatro pacientes (5%) tenían variantes en *LMNA* y 10 pacientes (12%) en genes desmosómicos. Con menor frecuencia se encontraron variantes en *TPM1*, *TNNI3*, *FLNC* y *RBM20*.

La rentabilidad del estudio fue mayor en los pacientes con MCD familiar vs no familiar (69% vs 42%,  $p < 0.05$ ). No se observó una mayor rentabilidad en trasplantados vs no trasplantados (47% vs 55%,  $p = 0.47$ ).

**Los resultados obtenidos en este estudio han sido aceptados en “Medicina Clínica” en mayo de 2020. Online ISSN: 0025-7753, Factor de impacto JCR: 1,277. Ref. MEDCLI-D-20-00165R2.**

**Título**

Utilidad clínica del estudio genético en pacientes con miocardiopatía dilatada

Clinical utility of genetic testing in patients with dilated cardiomyopathy

**Autores**

María Luisa Peña-Peña, MD<sup>1</sup>; Juan Pablo Ochoa, MD<sup>2</sup>; Roberto Barriales-Villa, PhD<sup>3,4</sup>; Marcos Cicerchia, MD<sup>2</sup>; Julián Palomino-Doza, PhD<sup>4,5</sup>; Joel Salazar-Mendiguchía, MD<sup>2</sup>; Arsonval Lamounier, MD<sup>2</sup>; Juan Pablo Trujillo, MD<sup>2</sup>; Diego Garcia-Giustiniani, MD<sup>2</sup>; Xusto Fernandez, MD<sup>2</sup>; Martín Ortiz-Genga, MD<sup>2</sup>; Lorenzo Monserrat, PhD<sup>2</sup>; María Generosa Crespo-Leiro, PhD<sup>3,4</sup>.

**Centros de Procedencia**

1. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España.  
Universidad de A Coruña (UDC). A Coruña. España.
2. Instituto de investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC). Comité científico, Health in Code. A Coruña. España.
3. Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC).  
Universidad de A Coruña (UDC). INIBIC. A Coruña. España.
4. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV),  
Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.
5. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

**Autor para correspondencia**

María Luisa Peña Peña, MD  
Área del Corazón. Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Avenida Manuel Siurot s/n  
Sevilla, 41013, España  
Teléfono de contacto: +34 667734764; E-mail: marialuisacardio@gmail.com

Resumen

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Introducción y objetivos

La miocardiopatía dilatada (MCD) es la causa más frecuente de trasplante cardiaco. Se considera que es familiar hasta en el 50% de los casos. Nuestro objetivo es describir los resultados genéticos obtenidos en una cohorte de pacientes con MCD, de los cuales una elevada proporción había acabado en trasplante cardiaco.

Métodos

Se incluyeron pacientes con MCD a los que se realizó *next-generation sequencing* (NGS) de al menos 80 genes relacionados con la enfermedad. Se analizaron retrospectivamente los datos clínicos de los pacientes, la historia familiar y los resultados del estudio genético. En los casos en los que fue posible, se realizó una evaluación de sus familiares de primer grado.

Resultados

Fueron evaluados 87 pacientes con MCD y 308 familiares de 70 familias distintas. La prevalencia clínica de enfermedad familiar fue del 37% (32 pacientes) y el 44% (38 pacientes) habían precisado un trasplante cardiaco. En 43 pacientes (49%) se encontró al menos una variante relevante, en 25 pacientes (29%) se identificaron variantes de significado incierto y en 19 pacientes (22%) el estudio fue negativo. La mayoría de las mutaciones se encontraron en genes sarcoméricos y la rentabilidad del estudio fue mayor en los pacientes con MCD familiar.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Conclusiones

El estudio genético NGS en nuestra población de pacientes con MCD tuvo una elevada rentabilidad, alcanzando el 69% en los casos familiares. El espectro mutacional fue heterogéneo y con frecuencia la identificación de la etiología específica de la enfermedad aportó información pronóstica.

Abstract

Introduction and objectives

Dilated cardiomyopathy (DCM) is the most frequent cause of heart transplantation. The prevalence of familial disease can reach 50%. Our objective was to describe the genetic basis of DCM in a cohort with a high proportion of transplanted patients.

Methods

We included patients with DCM and genetic testing performed using next-generation sequencing (NGS) that included at least 80 genes. Clinical data, family history and genetic results were retrospectively analysed. When possible, assessment of first degree relatives was carried out.

Results

Eighty-seven DCM patients and 308 relatives from 70 families were evaluated. Clinical prevalence of familial disease was 37% (32 patients). Forty-four percent of patients (38 patients) had required heart transplant. A relevant variant was found in 43 patients (49%), 25 patients (29%) carried variants of unknown significance and in 19 patients

(22%) the study was negative. Most genetic variants were found in sarcomeric genes and the yield of genetic testing was higher in patients with familial DCM.

#### Conclusions

The yield of genetic testing in our DCM cohort was high, reaching 69% in familial cases. Mutational spectrum was heterogeneous and the identification of the specific etiology of the disease often provided prognostic information.

#### Palabras clave

Miocardiopatía dilatada

Trasplante cardiaco

Estudio genético

Mutación

#### Keywords

Dilated cardiomyopathy

Heart transplant

Genetic testing

Mutation

#### Abreviaturas

MCD: Miocardiopatía dilatada

Tx: Trasplante cardiaco

NGS: Next-generation sequencing

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Abbreviations

DCM: Dilated cardiomyopathy

Tx: Heart transplant

NGS: Next-generation sequencing

Introducción

La miocardiopatía dilatada (MCD) se define como la dilatación y disfunción sistólica ventricular o biventricular en ausencia de condiciones de carga anormal o enfermedad coronaria<sup>1</sup>. Tiene elevada mortalidad y constituye la causa más frecuente de trasplante cardíaco<sup>2</sup>. Se considera que la enfermedad es familiar hasta en el 50% de los casos y en los últimos años se han identificado más de 90 genes implicados. De estos genes, el más frecuentemente identificado es el gen TTN, tanto en casos esporádicos como familiares<sup>3</sup>. Recientemente se ha observado una elevada rentabilidad del estudio genético en pacientes con MCD sometidos a trasplante cardíaco, mayor que en otras miocardiopatías para las que el estudio se recomienda de forma generalizada<sup>4</sup>.

El objetivo de nuestro trabajo es describir los resultados genéticos obtenidos en una cohorte amplia de pacientes con MCD, de los que muchos acabaron en trasplante cardíaco para tratamiento de su enfermedad.

Métodos

Se incluyeron 87 pacientes consecutivos con MCD evaluados en una consulta especializada entre febrero de 2014 y diciembre de 2016, a los que se realizó secuenciación *next-generation sequencing* (NGS) evaluándose al menos 80 genes

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

relacionados con la enfermedad (Tabla 1). Fueron excluidos los pacientes con enfermedad coronaria significativa (estenosis mayor del 50%), enfermedad valvular severa, hipertensión severa o miocarditis. La MCD se consideró familiar cuando había más de un miembro afectado y en los casos con antecedentes de muerte súbita en familiares de primer grado por debajo de los 35 años<sup>5</sup>. Se analizaron retrospectivamente los datos clínicos de los pacientes, la historia familiar y los resultados de su estudio genético. Se ofreció la evaluación en la consulta a todos los familiares de primer grado, mediante exploración física, electrocardiograma y ecocardiograma, así como estudio genético dirigido en los casos en los que fue necesario. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de A-Coruña-Ferrol.

El estudio genético incluyó el análisis de todos los exones codificantes y de las regiones intrónicas flanqueantes. Las variantes relevantes identificadas de acuerdo con el fenotipo del paciente, fueron confirmadas por secuenciación Sanger en ambas direcciones, que también se utilizó para re-secuenciar las regiones de baja cobertura. Para evaluar la patogenicidad de las variantes identificadas, se utilizó un algoritmo basado en los criterios modificados de la Sociedad Americana de Genética Médica y Medicina Genómica (AMGC)<sup>6</sup>. En los casos en los que fue posible, se evaluó la cosegregación de las variantes con la enfermedad familiar. La clasificación definitiva de cada variante se realizó por consenso de dos cardiólogos expertos en la interpretación de variantes genéticas. Las variantes finalmente se clasificaron en patogénicas, posiblemente patogénicas y variantes de significado incierto.

Resultados

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Participaron 87 pacientes con MCD y 308 familiares de 70 familias distintas. Las características clínicas y familiares de los pacientes evaluados se detallan en la tabla 2. La enfermedad se catalogó como familiar en el 37% de los casos. Los árboles genealógicos de las familias más informativas se muestran en la figura 1. El 44% de los pacientes estaban trasplantados (Tx). La edad media al diagnóstico fue  $43\pm 21$  años (17 meses-74 años) y el 75% eran varones. El diámetro diastólico medio fue  $62.9\pm 20.8$  mm y la fracción de eyección (FE) media fue 28%. No hubo diferencias significativas clínicas ni ecocardiográficas entre los Tx y no Tx, excepto en la FE, que fue menor en Tx ( $21\pm 23$  vs  $34\pm 12$ ,  $p<0.05$ ).

En 17 de las familias analizadas se pudo evaluar la cosegregación de las variantes identificadas. El estudio familiar apoyó la patogenicidad de 14 de las variantes consideradas patogénicas o posiblemente patogénicas. En 3 de los casos (familias 1, 12 y 35), el estudio familiar cuestionó la patogenicidad de las variantes identificadas al encontrarse algún familiar afecto que no era portador de las mismas y finalmente se clasificaron como de significado incierto.

En las tablas 3 y 4 se describen las características de las mutaciones identificadas que tras el estudio familiar se consideraron patogénicas o posiblemente patogénicas. En 43 pacientes (49%) se encontró al menos una variante relevante, identificando 23 variantes patogénicas en 22 pacientes y 26 variantes posiblemente patogénicas en 23 pacientes. En 5 pacientes (6%) se identificó más de una variante que podía explicar la enfermedad. En 25 pacientes (29%) se identificaron sólo variantes de significado incierto y en 19 pacientes (22%) el estudio genético fue negativo.

1 Las mutaciones se encontraron con mayor frecuencia en genes sarcoméricos. Las  
2 variantes de tipo truncamiento en TTN explicaron el 14% de los casos (12 pacientes). En  
3  
4 7 de los pacientes (8%) se encontraron variantes en MYH7 y en 5 pacientes (6%) se  
5  
6 identificaron variantes en MYBPC3, aunque en 2 de ellos se identificó una segunda  
7  
8 variante asociada. También se identificaron variantes en TPM1 y TNNI3 (1 paciente cada  
9  
10 uno). Cuatro pacientes (5%) tenían variantes en LMNA y se identificaron 1 portador de  
11  
12 mutación en DMD y otro en DES. Se encontraron mutaciones en genes desmosómicos en  
13  
14 10 pacientes (12%), la mayoría en DSG2 y DSP. Otros genes identificados con menor  
15  
16 prevalencia fueron FLNC y RBM20.  
17  
18  
19  
20  
21  
22

23  
24 La rentabilidad del estudio, entendida como la identificación de una variante patológica  
25  
26 o posiblemente patológica, fue mayor en los pacientes con MCD familiar vs no familiar  
27  
28 (69% vs 42%,  $p<0.05$ ). No se observó una mayor rentabilidad del estudio genético en  
29  
30 pacientes Tx vs no Tx (47% vs 55%,  $p=0.47$ ).  
31  
32  
33  
34  
35

### 36 Discusión

37  
38  
39  
40

41 Nuestro trabajo muestra la rentabilidad del estudio genético mediante secuenciación NGS  
42  
43 en una cohorte de pacientes con MCD. El espectro mutacional es heterogéneo y en  
44  
45 algunos casos se ha identificado más de una variante implicada en el desarrollo de la  
46  
47 enfermedad. La probabilidad de identificar una variante relevante aumenta  
48  
49 significativamente en el caso de que la enfermedad sea familiar.  
50  
51  
52  
53  
54

55 Previamente a que la genética se aplicara al estudio de esta enfermedad, la prevalencia  
56  
57 estimada de MCD familiar era de aproximadamente un 30% en los trabajos que realizaban  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 una evaluación sistemática<sup>7</sup>. Posteriormente, con el desarrollo de la secuenciación NGS,  
2 más de 90 genes han sido asociados al desarrollo de esta enfermedad, aunque la evidencia  
3 de esta asociación en muchos casos no es robusta por falta de datos clínicos y limitados  
4 estudios de cosegregación en las familias estudiadas. En la actualidad se considera que la  
5 enfermedad puede ser familiar hasta en el 50% de los casos<sup>8</sup>. En nuestro trabajo  
6 encontramos una prevalencia clínica de enfermedad familiar del 37% y una rentabilidad  
7 del estudio genético del 49% que aumenta al 69% cuando hay antecedentes familiares,  
8 datos que concuerdan con lo previamente descrito en la literatura teniendo en cuenta que  
9 se trata de una población seleccionada de MCD donde se incluyeron pacientes con  
10 fenotipos severos.  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22

23  
24  
25  
26 En cuanto a la población de pacientes Tx, ya un estudio realizado por nuestro grupo en el  
27 año 2002 con 43 pacientes Tx por MCD encontró una elevada prevalencia de enfermedad  
28 familiar, con más del 50% de los casos susceptibles de tener una enfermedad genética<sup>9</sup>.  
29 Un estudio reciente que realizó secuenciación NGS a 52 pacientes Tx por MCD, además  
30 de un completo estudio de los familiares, identificó la causa molecular de la enfermedad  
31 en el 40% de los pacientes evaluados, teniendo en cuenta sólo los datos del estudio  
32 genético y hasta en el 73% de los pacientes tras una evaluación exhaustiva de los  
33 familiares<sup>4</sup>. En nuestra población se incluyeron 38 pacientes Tx por MCD en los que la  
34 rentabilidad del estudio genético fue del 47%. En la mayoría de los casos no se pudo  
35 realizar estudio de cosegregación, porque sólo 8 de ellos tenían otros familiares vivos  
36 afectados y algunos no pudieron ser evaluados.  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51

52  
53  
54  
55 La mayoría de las mutaciones identificadas se encontraron en genes sarcoméricos y en  
56 concreto en el gen TTN. Distintos trabajos sugieren que este gen es el más frecuente  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 afectado en la MCD, suponiendo la causa molecular del 14-25% de los casos<sup>3,10</sup>. En  
2 nuestro estudio las variantes de tipo truncamiento en TTN se identificaron en el 22%  
3  
4 (7/32) de los casos familiares y sólo en el 9% de los esporádicos (5/55). En los trabajos  
5  
6 iniciales de pacientes con MCD y truncamientos en TTN no se encontraron diferencias  
7  
8 pronósticas entre los portadores de estas variantes y los no portadores<sup>3</sup>. Este tipo de  
9  
10 mutaciones, pueden tener un mejor pronóstico, si se compara con los casos con  
11  
12 mutaciones en LMNA o estudio genético negativo<sup>11</sup>. Sin embargo, en nuestra población  
13  
14 observamos una elevada incidencia de eventos a partir de los 30 años, principalmente en  
15  
16 los familiares varones. De las 12 familias con truncamientos identificados en TTN, al  
17  
18 menos 5 de tenían antecedentes de muerte súbita y/o insuficiencia cardíaca.  
19  
20  
21  
22

23 Las mutaciones en genes que codifican las proteínas del sarcómero, se han asociado  
24  
25 fundamentalmente con miocardiopatía hipertrófica (MCH), aunque la mayoría están  
26  
27 implicados también en la MCD. Frecuentemente puede aparecer solapamiento entre  
28  
29 ambos fenotipos y también con miocardiopatía restrictiva (MCR) y no compactada  
30  
31 (MCNC). Para las variantes en MYH7, se han observado diferencias pronósticas en  
32  
33 función de su localización en la proteína. Las variantes ubicadas en la región conversora  
34  
35 (en nuestra serie Ile724Thr) se han relacionado con elevada prevalencia de eventos<sup>12</sup>. Las  
36  
37 mutaciones localizadas en el surco de unión a la actina (como Val338Met y Glu344Lys)  
38  
39 suelen asociarse a fenotipos precoces<sup>13</sup>. Las variantes que se localizan en la cola de la  
40  
41 proteína (en nuestro estudio Ser1102Thr, Lys910Arg, Ala990Thr y Arg1697Trp) pueden  
42  
43 producir MCD sin datos de MCH previa<sup>10</sup>. Las variantes en MYBPC3 son más raras y  
44  
45 aunque en algunas series se describen como causa frecuente de enfermedad<sup>14</sup>, su  
46  
47 patogenicidad a menudo es incierta. En algunos casos este tipo de variantes podrían  
48  
49 necesitar un factor adicional para causar enfermedad, como ocurre en 2 de nuestros casos  
50  
51 que presentaban una segunda mutación asociada. En cuanto a las variantes en TPM1, las  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

variantes en la región central del extremo flexible del extremo C-terminal (en nuestro caso Asp230Asn) se han asociado a MCD y con frecuencia se describen portadores a edades precoces incluso en edad pediátrica<sup>15</sup>.

Las mutaciones en LMNA se asocian con MCD con elevado riesgo de muerte súbita y es característico que los trastornos de la conducción y las arritmias ventriculares precedan a la disfunción ventricular<sup>16</sup>. Se han definido 4 factores que aumentan de manera independiente el riesgo de arritmias de los portadores: la presencia de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS), la fracción de eyección < 45%, el sexo masculino y las mutaciones que no son missense<sup>17</sup>. En nuestra serie, los portadores de mutaciones en este gen (todas ellas missense) presentaron fenotipos severos y en las 4 familias se describen eventos de muerte súbita y/o trasplante. Es de destacar que 2 de los familiares con eventos, eran portadores de marcapasos, lo que pone en evidencia la necesidad de proteger a estos pacientes con el implante de desfibrilador<sup>18</sup>. Dentro de las mutaciones en proteínas del citoesqueleto, es interesante resaltar la mutación identificada en DES (Arg275Gly), en un paciente que debutó con muerte súbita y disfunción ventricular ligera. Las variantes en este gen se han asociado a fenotipo restrictivo con trastornos conducción y miopatía esquelética progresiva, aunque hay variantes patogénicas que pueden manifestarse como MCD y miocardiopatía arritmogénica (MCA)<sup>19</sup>.

Es importante considerar los genes desmosomales en el diagnóstico genético de la MCD, ya que, aunque se relacionan de forma principal con el desarrollo de MCA, puede haber formas de predominio izquierdo o biventriculares que son indistinguibles de la MCD. Los genes más frecuentemente relacionados son DSP y PKP2, y se ha descrito mayor incidencia de arritmias ventriculares y un mayor riesgo de muerte súbita, independientemente de la fracción de eyección<sup>20,21</sup>. De todas formas, la interpretación de

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

variantes, sobre todo missense, en estos genes debe ser cuidadosa, ya que la penetrancia podría ser baja e incluso no ser causa suficiente de enfermedad.

En nuestra población identificamos dos variantes en RBM20 (Arg711Cys y Gln176Glu). Tenemos información sobre la primera de ellas, que se localiza en una región funcional relevante (sitio de unión entre la región rica en Arg-Ser y el dominio en dedos de zinc). En esta familia, el probando requirió trasplante cardíaco a edad temprana, como se ha observado para mutaciones cercanas que también se han asociado a un pronóstico adverso<sup>22</sup>. Respecto a la variante identificada en FLNC (Pro963Argfs\*26), ya ha sido descrita por nuestro grupo en un trabajo previo donde se evidencia la asociación de este tipo de variantes con un fenotipo solapado de MCD y MCA del ventrículo izquierdo, con alta penetrancia<sup>23</sup>. Es característica la afectación izquierda casi exclusiva con extensa fibrosis intramiocárdica, alta frecuencia de arritmias ventriculares y ausencia de miopatía esquelética.

En el 6% de los pacientes se identificó más de una variante relevante que podía explicar la enfermedad. Esto se ha descrito en trabajos recientes sobre la genética de la MCD, y podría explicar las diferencias en la penetrancia y en la expresión fenotípica observadas en algunas familias<sup>14</sup>. En nuestro estudio, no encontramos diferencias fenotípicas relevantes de estos pacientes con el resto de la población.

En nuestro trabajo los estudios de cosegregación fueron limitados debido a la baja participación en el estudio familiar. Aunque se evaluó a una media de  $4.4 \pm 2.8$  familiares por paciente, hubo 17 familias que no participaron en el estudio. Los pacientes que declinaron participar tenían menor frecuencia de enfermedad familiar, aunque en algunos casos había antecedentes sugestivos. La inclusión de los casos más

1 severos limita la generalización de los resultados al total de pacientes con MCD. Por  
2 otro lado, se observó una elevada prevalencia de portadores sanos, lo que puede deberse  
3 a que la mayoría se identificaron a edad temprana en el contexto del estudio familiar. En  
4 cualquier caso, la elevada rentabilidad del estudio genético sobre todo en los casos de  
5 enfermedad familiar destaca la importancia de una adecuada evaluación clínica y  
6 genética de los familiares de primer grado en pacientes con MCD.  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

#### 16 Conclusiones

17  
18  
19  
20  
21 El estudio genético NGS en nuestra población de pacientes con MCD tuvo una  
22 rentabilidad del 49%, aumentando al 69% en los casos familiares. El espectro mutacional  
23 fue heterogéneo y con frecuencia la identificación de la etiología específica de la  
24 enfermedad aportó información pronóstica.  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31

#### 32 Bibliografía

- 33  
34  
35  
36  
37  
38  
39 1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al.  
40 Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society  
41 of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J.  
42 2008;29:270-6.  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51 2. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et  
52 al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-  
53 second official adult heart transplantation report—2015; Focustheme: early graft failure.  
54 J Heart Lung Transplant. 2015;34:1244-54.  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
3. Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2012;366:619-28.
4. Cuenca S, Ruiz-Cano MJ, Gimeno-Blanes JR, Jurado A, Salas C, Gomez-Diaz I, et al. Genetic basis of familial dilated cardiomyopathy patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:625-35.
5. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charron P, Rocco C, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1999;20:93-102.
6. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405-24.
7. Castro-Beiras A, Monserrat L, Hermida M. Miocardiopatía dilatada familiar: situación actual y beneficios clínicos de la investigación básica. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:7-12.
8. Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:969-81.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

9. Monserrat L, Hermida M, Bouzas B, Mosquera I, Mahon N, Peteiro J, et al. Familial dilated cardiomyopathy in patients transplanted for idiopathic dilated cardiomyopathy. Rev Esp Cardiol. 2002;55:725-32.

10. Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, Hynes E, Seidman MA, Baxter SM, et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. Genet Med. 2014;16:601-8.

11. Jansweijer JA, Nieuwhof K, Russo F, Hoorntje ET, Jongbloed JD, Lekanne Deprez RH, et al. Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2016;19:512-21.

12. García-Giustiniani D, Arad M, Ortíz-Genga M, Barriales-Villa R, Fernández X, Rodríguez-García I, et al. Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the myosin heavy chain. Heart. 2015;101:1047-53.

13. Ackerman MJ, VanDriest SL, Ommen SR, Will ML, Nishimura RA, Tajik AJ, et al. Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the  $\beta$ -myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy comprehensive outpatient perspective. J Mol Cell Cardiol. 2002;39: 2042-8.

14. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. Eur Heart J. 2015;36:1123-35.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
15. Lakdawala NK, Dellefave L, Redwood CS, Sparks E, Cirino AL, Depalma S, et al. Familial dilated cardiomyopathy caused by an alpha-tropomyosin mutation: the distinctive natural history of sarcomeric dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:320-9.
16. Hermida-Prieto M, Monserrat L, Castro-Beiras A, Laredo R, Soler R, Peteiro J, et al. Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular noncompaction associated with lamin A/C gene mutations. *Am J Cardiol.* 2004;94:50-4.
17. Van Rijnsingen IA, Arbustini E, Elliott P, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooi AJ, et al. Risk Factors for Malignant Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers: A European Cohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:493-500.
18. Anselme F, Moubarak G, Savouré A, Godin B, Borz B, Drouin-Garraud V, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. *Heart Rhythm.* 2013;10:1492-8.
19. Bermúdez-Jiménez FJ, Carriel V, Brodehl A, Alaminos M, Campos A, Schirmer I, et al. Novel Desmin Mutation p.Glu401Asp Impairs Filament Formation, Disrupts Cell Membrane Integrity, and Causes Severe Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation.* 2018;137:1595-1610.
20. Elliott P, O'Mahony C, Syrris P, Evans A, Rivera Sorensen C, Sheppard MN, et al. Prevalence of desmosomal protein gene mutations in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3:314-22.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

21. Spezzacatene A, Sinagra G, Merlo M, Barbati G, Graw SL, Brun F, et al. Familial Cardiomyopathy Registry. Arrhythmogenic phenotype in dilated cardiomyopathy: natural history and predictors of life-threatening arrhythmias. J Am Heart Assoc. 2015;4:e002149.

22. Li D, Morales A, Gonzalez-Quintana J, Norton N, Siegfried JD, Hofmeyer M, et al. Identification of novel mutations in RBM20 in patients with dilated cardiomyopathy. Clin Transl Sci. 2010;3:90-7.

23. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, et al. Truncating FLNC mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2440-2451.

## Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

Tabla (formato Excel, Power Point...)

**Tabla 1. Principales genes asociados con miocardiopatía dilatada**

<b>Gen</b>	<b>Proteína</b>	<b>Prioridad</b>
TTN	Titina	Prioritario
LMNA	Lamina A/C	Prioritario
DMD	Distrofina	Prioritario
MYH7	Cadena pesada de la betamiosina	Prioritario
DSP	Desmoplaquina	Prioritario
BAG3	Regulador de la actividad chaperona de la familia de proteínas BAG	Prioritario
FLNC	Filamina C	Prioritario
ACTC1	Actina	Prioritario
RBM20	Proteína ligadora de ARN 20	Prioritario
TNNT2	Troponina T	Prioritario
MYBPC3	Proteína C de unión a la miosina	Prioritario
PKP2	Placofilina	Prioritario
PLN	Fosfolamban	Prioritario
DES	Desmina	Prioritario
TNNI3	Troponina I	Prioritario
TNNC1	Troponin C	Prioritario
TPM1	Tropomiosina	Prioritario
TAZ	Tafazina	Prioritario
ABCC9	Gen para el casete de unión a ATP, miembro 9 de la subfamilia C	Secundario
ACTA1	Alfa actina 1	Secundario
ACTN2	Alfa actinina 2	Secundario
ALMS1	Proteína ALMS1	Secundario
ANKRD1	Dominio 1 de repetición de ankirina	Secundario
ANO5	Anoctamina 5	Secundario
CAV3	Caveolina 3	Secundario
CHRM2	Receptor muscarínico M2	Secundario
COL7A1	Cadena alfa del colágeno 7	Secundario
CRYAB	Alfa-cristalina B	Secundario
CSRP3	Proteína 3 rica en cisteína y glicina	Secundario
DNAJC19	Transportador de la membrana interna mitocondrial	Secundario
DOLK	Dolicol quinasa	Secundario
DSC2	Desmocolina	Secundario
DSG2	Desmogleina	Secundario
EMD	Emerina	Secundario
EYA4	Ausencia de ojos homólogo tipo 4	Secundario
FHL2	Proteína 2 de cuatro dominios y medio LIM	Secundario
FHOD3	Dominio FH1/FH2 de la formina	Secundario
FKRP	Proteína relacionada a la fikutina	Secundario
FKTN	Fikutina	Secundario
FOXD4	Factor de transcripción nuclear FOXD4	Secundario
GAA	Alfa-glucosidasa ácida	Secundario
GATA4	Factor transcriptor GATA4	Secundario
GATA6	Factor transcriptor GATA6	Secundario
GATAD1	Proteína GATAD1	Secundario
GLB1	Beta-galactosidasa	Secundario
HFE	Proteína transportadora de hierro	Secundario

Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

JUP	Placoglobina	Secundario
LAMA2	Laminina alfa 2	Secundario
LAMA4	Laminina alfa 4	Secundario
LAMP2	Proteína de membrana asociada al lisosoma 2	Secundario
LDB3	Proteína 3 de unión al dominio LIM	Secundario
MURC	Proteína asociada con caveola 4	Secundario
MYH6	Cadena pesada de miosina 6	Secundario
MYL2	Cadena ligera reguladora de la miosina 2	Secundario
MYL3	Polipéptido ligero de la miosina 3	Secundario
MYOT	Miotilina	Secundario
MYPN	Miopaladina	Secundario
NEBL	Nebulete	Secundario
NEXN	Nexilina	Secundario
PRDM16	Proteína PRDM16	Secundario
PSEN1	Presenilina 1	Secundario
PSEN2	Presenilina 2	Secundario
RAF1	RAF proto-oncogen serina/treonina-proteína quinasa	Secundario
RYR2	Receptor de rianodina	Secundario
SCN5A	Subunidad alfa del canal de sodio dependiente de voltaje	Secundario
SDHA	Subunidad flavoproteína FP de la cadena respiratoria mitocondrial	Secundario
SGCD	Delta-sarcoglicano	Secundario
SLC22A5	Proteína SLC22A5	Secundario
SPEG	Proteína Ser/Thr quinasa específica de músculo estriado	Secundario
SYNE1	Nesprina 1	Secundario
SYNE2	Nesprina 2	Secundario
TBX20	Factor transcriptor TBX20	Secundario
TCAP	Teletonina	Secundario
TMEM43	Proteína transmembrana 43	Secundario
TMPO	Timopoyetina	Secundario
TOR1AIP1	Proteína 1 de interacción con torsina 1A	Secundario
TTR	Transtirretina	Secundario
TXNRD2	Tiorredoxina reductasa 2	Secundario
VCL	Vinculina	Secundario
XK	Proteína transportadora de membrana XK	Secundario
BRAF	Serina/treonina-proteína quinasa BRAF	Candidato
DNM1L	Proteína similar a la dinamina 1	Candidato
GATA5	Factor transcriptor GATA5	Candidato
GLA	Alfa galactosidasa A	Candidato
IDH2	Proteína mitocondrial IDH2	Candidato
ILK	Proteína quinasa unida a la integrina	Candidato
KCNJ2	Subunidad del canal de potasio de rectificación interna Kir2.1	Candidato
KCNJ8	Subunidad del canal de potasio de rectificación interna Kir6.1	Candidato
NKX2-5	Factor de transcripción NKX2-5	Candidato
OBSCN	Obscurina	Candidato
OPA3	Proteína de la atrofia óptica tipo 3	Candidato
PDLIM3	Proteína con dominio PDZ y LIM3	Candidato
PTPN11	Proteína tirosinfosfatasa 11	Candidato
SGCA	Alpha-sarcoglicano	Candidato
SGCB	Beta-sarcoglicano	Candidato
TNNI3K	Serina/treonina-proteína quinasa TNNI3K	Candidato

## Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

Tabla (formato Excel, Power Point...)

**Tabla 2. Características clínicas y familiares de los 87 pacientes con MCD genotipados**

Paciente	Edad	Sexo	Tx (edad)	Variante genética	Clasificación de las variantes	Datos clínicos	Historia familiar	Familiares evaluados	Familiares afectados	Familiares portadores	Portadores con fenotipo
1	50	V	No	LDB3-S203W	VUS	DTD 66 mm, FE 47%, grosor 14 mm. Alcohol (leve) MS a los 53	Hermano con MCD y MS a los 67, hermana con MCD y DA1 Hijo MS a los 42 (autopsia MCH)	16	2	3	0
2	43	V	Si (47)	<b>LMNA-E124K</b> <b>MYH7-S1102T</b>	VPP VPP	DTD 57 mm, FE 23% Alcohol (moderado)	Madre fallecida a los 67 (cardiópata, portadora MP)	6	0	4	0
3	48	V	Si (51)	<b>DSP-R925P</b>	VPP	DTD 72 mm, FE 19%	Padre con MCD vive con 87	3	1	0	0
4	51	M	No	<b>TTN-K16797Rfc*25</b> <b>MYBPC3-G868S</b>	VP VP	DTD 47 mm, FE 31% MS a los 58	2 hermanos con MCD fallecidos Hijo con DTD 56 mm y FE 45%	8	3	5	1
5	52	M	No	DSP-V1530F KCNQ1-L496Q	VUS VUS	DTD 61 mm, FE 40% PCR a los 52, QTc 520 ms	Madre MS a los 68	4	0	0	0
6	40	V	Si (47)	<b>TTN-Y17457*</b> DSC2-T268A	VP VUS	DTD 68 mm, FE 33% Alcohol (excesivo)	Hermano con MCD fallecido	6	0	2	0
7	54	V	No	<b>ACTN2-A732T</b>	VPP	DTD 61 mm, FE 31% Alcohol (excesivo), FA	Hermana con MP, tía cardiópata fallecida joven	5	0	2	0
8	74	M	No	<b>LDB3-S203W</b> (homocigosis)	VPP	DTD 50 mm, no compactación	Madre fallecida a los 34, tío MS a los 71	0	0	0	0
9	66	V	No	DSP-c.273+5G>A MYPN-R377Q TTN-A4529T	VUS VUS VUS	DTD 64 mm, FE 35%, no compactación	Sin interés	2	0	0	0
10	34	V	No	<b>MYH7-A990T</b> FLNC-V300M LAMA4-A64V	VPP VUS VUS	DTD 67 mm, FE 29%	Padre con MCD y afectación leve	3	1	1	1
11	41	M	No	<b>DSP-g.32449G&gt;T</b> PKP2-E58D	VP VUS	DTD 54 mm, FE 30% Postparto, TVNS	Abuela MS a los 67	5	0	2	0

12	60	M	Si (65)	DSG2-P142T TTN-R1670H	VUS VUS	DTD 71 mm, FE 16%	Hermana con MCD y Tx a los 61, otra hermana MP y FE baja	5	2	5	3
13	56	V	Si (60)	-	-	DTD 82 mm, FE 20% TVNS	Hermano con MCD y Tx, sobrino con ataxia y Tx a los 9	2	2	0	0
14	23	V	Si (26)	<b>MYBPC3-E1085Q</b> <b>MYBPC3-M854I</b>	VPP VPP	DTD 59 mm, FE 46%	Abuelo MS a los 45	0	0	0	0
15	60	V	Si (62)	<b>MYBPC3-D605G</b> RVR2-T854I KCNH2-E289Q	PP VUS VUS	DTD 79 mm, FE 19% QTc 420 ms	Padre con cardiopatía no especificada	3	0	3	0
16	51	V	No	<b>LMNA-R321*</b>	VP	DTD 65 mm, FE 42% FA	Padre MS a los 61 (pendiente MP), tío MS a los 35, prima Tx	4	1	3	1
17	52	M	No	-	-	DTD 52 mm, FE 23%	Padre con MCD isquémica	0	0	0	0
18	53	V	Si (64)	<b>DSG2-E399K</b>	VPP	DTD 60 mm, FE 22% Alcohol (leve), FA	Sin interés	2	0	1	0
19	39	V	No	-	-	DTD 74 mm, FE 28%	Madre con PR corto y TPSV 2 hijas con PR corto	5	1	0	0
20	57	V	Si (61)	-	-	DTD 68 mm, FE 17% Alcohol (leve), FA	Hermano con MCD Hijo con MCD tras miocarditis	6	2	0	0
21	34	V	No	-	-	DTD 56 mm, FE 35% Bajos voltajes, TVNS	Padre con MCD y Tx a los 61 Tío con MCD	6	2	0	0
22	64	V	Si (65)	<b>RBM20-Q176E</b> TTN-N8465S	VPP VUS	DTD 97 mm, FE 27%	Sin interés	0	0	0	0
23	33	V	No	-	-	DTD 67 mm, FE 19% Alcohol (leve), QTc 453 ms	Sin interés	0	0	0	0
24	60	V	Si (63)	-	-	DTD 74 mm, FE 20% Alcohol (excesivo)	Varios familiares con MCD, sobrina MS a los 15	13	6	0	0
25	7	V	Si (7)	<b>DSP-S1754R</b> KCNQ1-Q530H TTN-V4667M	VPP VUS VUS	FE severamente deprimida	Hermana fallecida a los 8	4	0	1	0

## Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

26	56	M	No	<b>MYPN-V1255M</b>	VPP	DTD 67 mm, FE 39%	Sin interés	1	0	0	0
27	17	V	No	-	.	DTD 63 mm, FE 36%	Padre cardiopata MS a los 64	1	0	0	0
28	56	V	No	TTN-T237071	VUS	DTD 82 mm, FE 19%	Tío con posible MCD	0	0	0	0
29	56	M	No	-	.	DTD 52 mm, FE 47%, no compactación, VAo bicúspide	Sin interés	6	0	0	0
30	49	V	No	-	.	DTD 66 mm, FE 22% Alcohol (leve)	Primo hermano MCD fallecido a los 19	5	1	0	0
31	58	V	No	-	.	DTD 56 mm, FE 27%	Madre MS a los 67	0	0	0	0
32	56	V	No	<b>TTN-E3810*</b> FLNC-R421W KCNH2-D982V	VP VUS VUS	DTD 59 mm, FE 39%	Madre con MCD vive a los 83 Hermano con MCD y DAI	3	2	2	1
33	30	V	No	<b>DMD-V2305N*5</b>	VP	DTD 62 mm, FE 21%	Sin interés	1	0	1	0
34	47	V	Si (56)	LAMA2-C738S TMPO-T3191	VUS VUS	DTD 72 mm, FE 20%	Abuela y padre con MCD	2	2	0	0
35	3	V	No	DSG2-Q1114* TBX20-F113S	VUS VUS	DTD 55, FE límites inferiores	Tío con MCD	4	1	2	0
36	25	V	No	-	.	DTA 67 mm, FE 16% FA	Sin interés	0	0	0	0
37	19	V	Si (19)	<b>TTN-P18608Qfs*3</b> BAG3-C151H	VP VUS	DTD 68 mm, FE 22% CPK elevada	Sin interés	5	0	0	0
38	60	V	No	<b>TPM1-D230N</b>	VP	DTD 77 mm, FE 18% TVNS	2 hermanos y 1 hija con MCD	7	3	2	2
39	68	M	Si (68)	-	.	DTD 93 mm, FE 20% FA	Sin interés	0	0	0	0
40	46	V	Si (50)	-	.	DTD 79 mm, FE 26% Alcohol (moderado)	Madre cardiopata fallecida a los 65	5	0	0	0

41	56	V	No	<b>MYBPC3-E838Q</b> SCN5A-H445D	VPP VUS	DTD 65 mm, FE 18% Alcohol (antiguo)	Madre con MCD fallecida a los 72	5	1	2	1
42	43	V	No	<b>TTN-W13407*</b> SCN5A-Q1832	VP VUS	DTD 57 mm, FE 40%	Padre con MCD fallecido a los 45, hijo afectado	3	2	2	1
43	52	V	Si (65)	<b>TTN-Y9697*</b> <b>DSG2-P629S</b> <b>DSG2-G678A</b>	VP VPP VPP	DTD 63 mm, FE 18% FA, TVNS	Padre fallecido a los 57	3	1	3	1
44	57	V	Si (61)	<b>TTN-N4176*</b>	VP	DTD 66 mm, FE 18% FA, TVNS	Sin interés	6	0	1	0
45	43	M	Si (50)	<b>DSP-I874M</b>	VPP	DTD 85 mm, FE 12%	Padre fallecido a los 51	11	0	0	0
46	36	V	Si (36)	TTN-D6527del SCN5A-R1898H	VUS VUS	DTD 74 mm, FE 20% QTc 452 ms	Sin interés	0	0	0	0
47	44	V	Si (61)	TTN-D14478V	VUS	DTD 64 mm, FE 20% FA	Sin interés	5	0	0	0
48	49	M	No	<b>LMNA-R377H</b>	VP	DTD 51 mm, FE 46%	Padre fallecido a los 40 (IAM?)	7	0	1	0
49	40	V	No	<b>TTN-V16403Efs*33</b>	VP	DTD 63 mm, FE 21%	Hermano MS a los 36	2	0	1	0
50	60	V	No	<b>TTN-R4375*</b>	VP	DTD 62 mm, FE 27%, no compactación	Sin interés	2	0	1	0
51	41	V	Si (42)	<b>TTN-R8272*</b>	VP	DTD 68 mm, FE 25%	Hija con MCD a los 16	2	1	2	1
52	60	M	No	RVR2-R3084Q TTN-V19064F	VUS VUS	DTD 53 mm, FE 35%	Hermana con MCD	3	1	0	0
53	33	V	No	TTN-S1330L	VUS	DTD 60 mm, FE 49% Alcohol (leve)	Sin interés	1	0	0	0
54	51	M	No	<b>TTN-T300Dfs*23</b>	VP	DTD 62 mm, FE 24%	Hermano con FE 40% y VAo bicúspide	3	0	0	0
55	42	V	No	<b>DES-R275G</b>	VPP	DTD 57 mm, FE 45% PCR a los 42	Hijo con hipertrabeculación ya normalizada	1	0	0	0
56	68	M	No	-	.	DTD 65 mm, FE 21%, no compactación, QTc 457 ms	Sin interés	1	0	0	0
57	44	V	Si (44)	PKP2-R811S	VUS	DTD 71 mm, FE 32% Tx renal, alcohol (moderado)	Hermano con MCH	2	0	0	0

## Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

58	59	V	No	LAMA2-Q1174* TTN-R19374Q	VUS VUS	DTD 71 mm, FE 29% TVNS	2 hermanos con MCD (uno MS a los 57), sobrino Tx a los 28	8	3	0	0
59	48	V	No	MYBPC3-A216T FLNC-R1657L	VUS VUS	DTD 61 mm, FE 26%	Hijo con ligera hipertrabeculación	4	0	0	0
60	41	V	No	<b>MYH7-R1697W</b>	VPP	No datos	Sin interés	3	0	0	0
61	20	M	No	<b>DSP-D1106*</b>	VP	DTD 53 mm, FE 31% Bajos voltajes, TVNS. WPW	Abuela MCD y MS a los 61	3	1	0	0
62	44	V	Si (52)	TNNT2-c.42-6T>C DSP-L2103E	VUS VUS	DTD 74 mm, FE 22% Alcohol (moderado), TVNS	Hermano MCD en espera de Tx	3	1	0	0
63	50	V	Si (54)	<b>LMNA-M1L</b>	VPP	DTD 53 mm, FE 20%	Madre con MCD	6	1	3	1
64	49	V	Si (49)	TTN-D14478V	VUS	DTD 82 mm, FE 23%	Padre con MCD fallecido a los 45	7	1	0	0
65	64	M	No	-	-	DTD 65 mm, FE 26% EAo leve	Hermana con MCD y Tx	6	1	0	0
66	47	V	Si (50)	RYR2-N198I	VUS	DTD 58 mm, FE 28% MP a los 45, TVNS	Hermano con MCH y MP, madre MS a los 63	8	0	0	0
67	26	V	Si (28)	<b>RBM20-R711C</b>	VPP	DTD 84 mm, FE 22% Alcohol (moderado)	Madre con MCD	0	0	0	0
68	34	M	Si (35)	<b>TTN-R17841*</b> DSP-T760R	VP VUS	DTD 68 mm, FE 33%	Padre con MCD y MS a los 55	3	0	0	0
69	32	V	Si (35)	<b>TNNI3-I132T</b> LMNA-G523R MYBPC3-P873L	VPP VUS VUS	DTD 60 mm, FE 14%	Sin interés	0	0	0	0
70	1	M	No	<b>FLNC-Pro963Rfs*26</b> <b>DSG2-C813R</b>	VP VPP	DTD 49 mm, FE 20%	Madre con ligera dilatación y disfunción sistólica	4	0	2	0
71	1	V	No	<b>MYH7-E344K</b>	VPP	DTD 49 mm, FE 36%	Prima hermana con miocarditis postnatal	2	0	1	0
72	59	V	No	SCN5A-P1090L	VUS	DTD 61 mm, FE 38%, no compactación, TVNS	Hijo con IAM a los 36	0	0	0	0
73	54	V	Si (58)	<b>MYBPC3-K505del</b>	VP	DTD 62 mm, FE 30% Fallecido en Tx	Sin interés	3	0	3	0

74	40	M	No	TTN-R12768T	VUS	DTD 54 mm, FE 48% FA	Hermano con MS a los 39, hijo con ligera hipertrabeculación	8	0	0	0
75	14	V	Si (14)	-	-	DTD 70 mm, FE 12%	Padre con hipertrofia septal	3	0	0	0
76	40	M	Si (40)	-	-	No datos	Tía con MS a los 56	2	0	0	0
77	34	V	No	<b>MYH7-V338M</b>	VP	Fenotipo restrictivo, FA	Padre MS a los 29	5	0	2	0
78	56	M	No	RYR2-V4634A	VUS	DTD 66 mm, FE 33%	Hermano cardiopata fallecido a los 29	0	0	0	0
79	46	M	No	<b>PKP2-c.1510+5G&gt;A</b>	VP	DTD 59 mm, FE 28% Alcohol (leve)	Padre con MCD y MS a los 67, 2 tíos con MCD	4	0	0	0
80	34	V	No	<b>MYH7-I724T</b>	VPP	DTD 76 mm, FE 25%, TVNS, MS a los 44	Tía fallecida a los 40, hija con FE 48%	3	1	1	1
81	46	V	No	TTN-R8272Q	VUS	DTD 74 mm, FE 26%	Madre con BRI	4	0	0	0
82	39	V	Si (46)	NEXN-E470del TTN-P8106S	VUS VUS	DTD 72 mm, FE 28% Alcohol (moderado)	Hermano fallecido con 1 mes, hijo con CVI	0	0	0	0
83	24	V	Si (28)	DSP-R1184Q	VUS	DTD 65 mm, FE 24% TVNS	Padre con hipertrofia septal moderada	0	0	0	0
84	41	V	Si (42)	-	-	DTD 73 mm, FE 24% MP	Abuelo fallecido a los 54	2	0	0	0
85	40	V	Si (40)	TTN-A20786D	VUS	DTD 53 mm, FE 46%, posible cardiopatía isquémica	Sin interés	1	0	0	0
86	50	V	No	<b>MYH7-K910R</b>	VPP	DTD 62 mm, FE 45%	Hermano y varios primos con MCD	10	4	3	1
87	41	V	Si (43)	TTN-V17206I TTN-V9377I	VUS VUS	DTD 81 mm, FE 33% Alcohol (moderado)	Hermano con cardiomegalia	0	0	0	0

V: varón; M: mujer; VSi: variante de significado incierto; VP: variante patogénica; VPP: variante posiblemente patogénica; DTD: diámetro telediastólico; FE: fracción de eyección; MS: muerte súbita; PCR: parada cardiorrespiratoria; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; FA: fibrilación auricular; Tx: trasplante, MP: marcapasos; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; DAI: desfibrilador automático implantable; IAM: infarto agudo de miocardio; CVI: crecimiento ventricular izquierdo.

# Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

Tabla (formato Excel, Power Point...)

**Tabla 3. Variantes genéticas identificadas clasificadas como patogénicas**

Gen	Paciente	Mutación	Tipo	Descrita	GnomAD MAF (%)	Comentario sobre la clasificación de su patogenicidad
DMD	33	p.Val2305Asn>S;g.1416999_1507494delinsAATAG	Frameshift	No	-	Variante de tipo truncamiento, no presente en controles. Región "hotspot" para deleciones en DMD
DSP	11	c.2131-G>T;g.32449G>T	Splicing	No	-	Variante intrónica, no descrita previamente. Predictores bioinformáticos apoyan patogenicidad, no en controles
DSP	61	Glu1106* g.37870G>T	Nonsense	No	-	Variante de tipo truncamiento, no presente en controles. Dominio central de la proteína ("rod domain")
FLNC	70	p.Pro963Argfs*26g.13444delC	Frameshift	Si	-	Variante de tipo truncamiento, no presente en controles. Descrita previamente por nuestro grupo <sup>10</sup>
LMNA	16	p.Arg321* g.21219C>T	Nonsense	Si	<0.001	Descrita en la literatura, cosegregación demostrada. Considerada patogénica en ClinVar, muy baja frecuencia en controles
LMNA	48	p.Arg377His>g.21388G>A	Misense	Si	-	Descrita en la literatura, cosegregación demostrada. Estudios funcionales y predictores bioinformáticos apoyan patogenicidad, no en controles
MYBPC3	73	p.Lys505del;g.11011_11013delAAG	Inframe	Si	<0.001	Descrita en la literatura, cosegregación demostrada. Estudios funcionales y predictores bioinformáticos apoyan patogenicidad, muy rara en controles
MYBPC3	4	p.Gly868Ser;g.16312G>A	Splicing	Si	0,0037	Variante intrónica, descrita en la literatura. Predictores bioinformáticos y estudios funcionales apoyan patogenicidad, baja frecuencia en controles
MYH7	77	p.Val338Met;g.6387G>A	Misense	Si	-	Descrita en la literatura, cosegregación demostrada. Predictores bioinformáticos apoyan patogenicidad. Dominio motor, no en controles
TTN	54	p.Thr300Aspfs*23;g.7919_7920insT	Frameshift	No	-	Variante de tipo truncamiento, no presente en controles. Exón 6, localizado en disco Z, afecta a todas las isoformas de la proteína
TTN	32	p.Glu3810* g.66708G>T	Frameshift	No	-	Variante de tipo truncamiento, no presente en controles. Exón 49, localizado en banda I, afecta a todas las isoformas excepto N2A y Novex-3
TTN	44	p.Asn4176* g.67801_67802insT	Nonsense	No	-	Variante de tipo truncamiento, no presente en controles. Exón 49, localizado en banda I, afecta a todas las isoformas excepto Novex-3
TTN	50	p.Arg3757* g.69183C>T	Nonsense	No	-	Variante de tipo truncamiento, no presente en controles. Exón 50, localizado en banda I, afecta a todas las isoformas excepto Novex-3
TTN	51	p.Arg8272* g.198123C>T	Nonsense	No	-	Variante de tipo truncamiento, no presente en controles. Exón 290, localizado en banda A, afecta a todas las isoformas excepto Novex-3
TTN	43	p.Tyr9697* g.207809T>G	Nonsense	No	-	Variante de tipo truncamiento, no presente en controles. Exón 290, localizado en banda A, afecta a todas las isoformas excepto Novex-3
TTN	42	p.Tpr13407* g.227642G>A	Nonsense	No	-	Variante de tipo truncamiento, no presente en controles. Exón 330, localizado en banda A, afecta a todas las isoformas excepto Novex-3
TTN	49	p.Val16403Glnfs*33;g.237695delT	Frameshift	No	-	Variante de tipo truncamiento, no presente en controles. Exón 327, localizado en banda A, afecta a todas las isoformas excepto Novex-3
TTN	4	p.Lys16797Argfs*25;g.23887delA	Frameshift	No	-	Variante de tipo truncamiento, no presente en controles. Exón 327, localizado en banda A, afecta a todas las isoformas excepto Novex-3
TTN	6	p.Tyr17457* g.240858T>G	Nonsense	No	<0.001	Variante de tipo truncamiento, muy baja frecuencia en controles. Exón 327, localizado en banda A, afecta a todas las isoformas excepto Novex-3
TTN	68	p.Arg17841* g.242008C>T	Nonsense	Si	<0.001	Variante de tipo truncamiento, muy baja frecuencia en controles. Exón 327, localizado en banda A, afecta a todas las isoformas excepto Novex-3
TTN	37	p.Pro18608Glnfs*3;g.244308_244309delACmsT	Frameshift	No	-	Variante de tipo truncamiento, no presente en controles. Exón 327, localizado en banda A, afecta a todas las isoformas excepto Novex-3
TPM1	38	p.Asp230Asn>g.19625G>A	Misense	Si	-	Descrita en la literatura, no en controles. Cosegregación demostrada, estudios funcionales positivos. Predictores bioinformáticos discordantes
PKP2	79	c.1510>5G>A;g.53670G>A	Splicing	No	-	Variante intrónica, no descrita previamente. Predictores bioinformáticos apoyan patogenicidad, no en controles

**Tabla 4. Variantes genéticas identificadas clasificadas como posiblemente patogénicas**

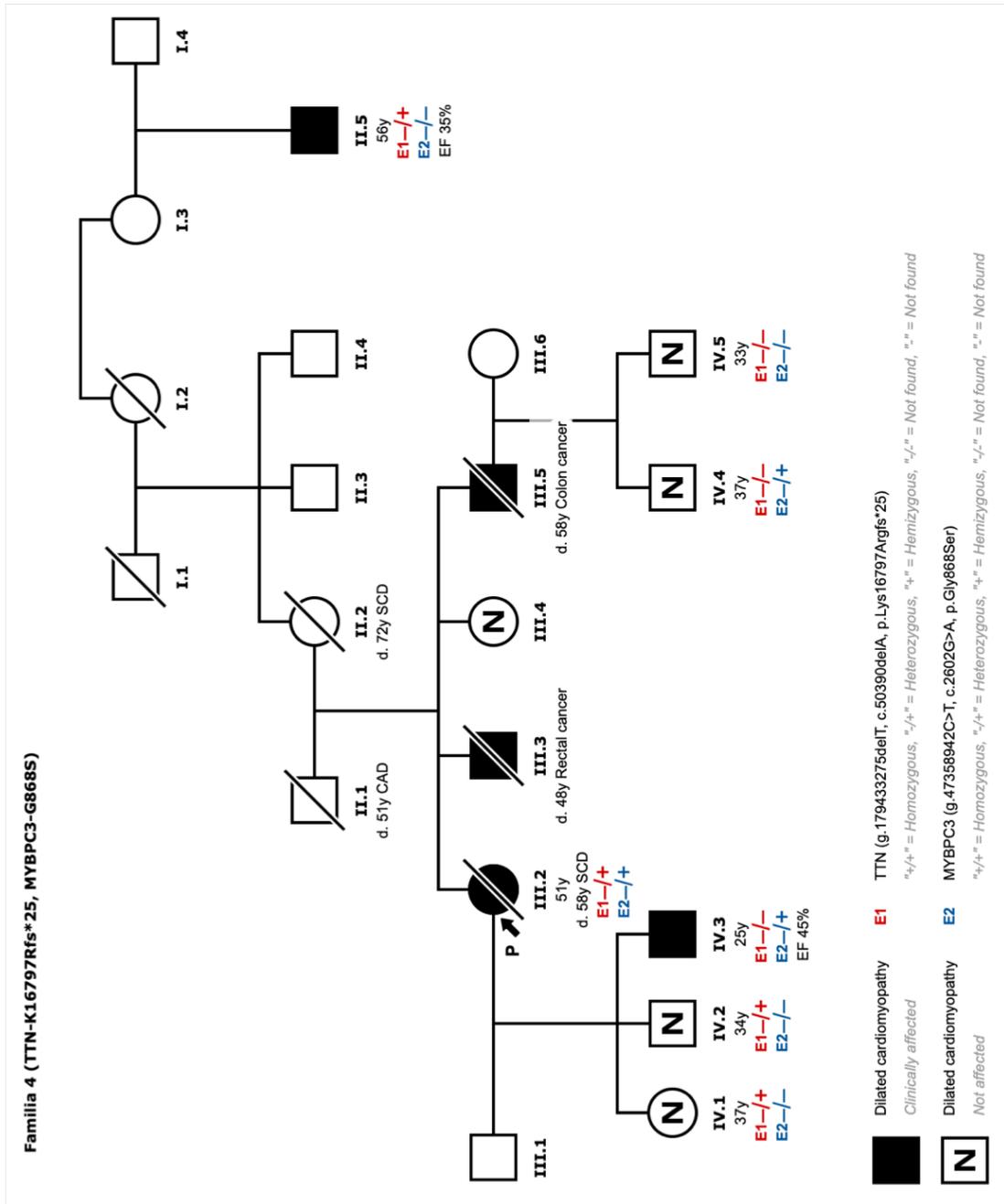
Gen	Paciente	Mutación	Tipo	Descrita	GnomAD AF (%)	Comentario sobre la clasificación de su patogenicidad
ACTN2	7	p.Ala732Thr;g.7102T>G>A	Misense	Si	0,0041	Variante misense, descrita en la literatura, baja frecuencia en controles. Predictores bioinformáticos apoyan patogenicidad
DLS	55	p.Arg275Gly;g.2206A>G	Misense	No	-	Variante misense, no presente en controles. Predictores bioinformáticos apoyan patogenicidad. Se localiza en la hélice 2A del dominio varilla central
DSP	45	p.Ile874Met;g.1384C>G	Misense	No	0,0041	Variante misense, baja frecuencia en controles, predictores bioinformáticos apoyan patogenicidad. Región global N-terminal de la proteína
DSP	3	p.Arg925Pro;g.3480T>C	Misense	No	-	Variante misense, no presente en controles, predictores bioinformáticos discordantes. Localizada en la región global N-terminal de la proteína
DSP	25	p.Ser1754Arg;g.39816C>G	Misense	No	-	Variante misense, no presente en controles, predictores bioinformáticos negativos. Localizada en el dominio central de la proteína ("rod domain")
DSG2	18	p.Glu399Lys;g.32959G>A	Misense	No	0,0033	Variante misense, baja frecuencia en controles. Predictores bioinformáticos apoyan patogenicidad. Dominio cadherina 4 de la proteína
DSG2	43	p.Pro629Ser;g.42990C>T	Misense	No	0,0017	Variante misense, baja frecuencia en controles. Predictores bioinformáticos apoyan patogenicidad. Región transmembrana de la estructura helicoidal
DSG2	43	p.Gly678Ala;g.44343G>C	Misense	Si	0,0041	Variante misense descrita en la literatura, baja frecuencia en controles. Predictores bioinformáticos negativos. Dominio citoplásmico C-terminal
DSG2	70	Cys813Arg;g.47615T>C	Misense	Si	-	Variante misense descrita en la literatura, no en controles. Predictores bioinformáticos apoyan patogenicidad. Segmento cadherina intracelular
LDB3	8	p.Ser203Trp;g.13159C>G	Misense	No	-	Variante misense, no presente en controles. Predictores bioinformáticos apoyan patogenicidad. Dominio ZASP-like
LMNA	63	Met11.eu>g.213A>T	Misense	No	-	Variante misense, no presente en controles. Estudio bioinformático predice que afectaría al péptido señal, mecanismo ya descrito en otras variantes
LMNA	2	p.Glu124Lys;g.15924G>A	Misense	No	-	Variante misense, no en controles. Predictores informáticos apoyan patogenicidad. Región de interacción con MLIP
MYBPC3	15	p.Asp605Gly;g.12482*G	Misense	Si	0,0146	Variante misense descrita en la literatura, baja frecuencia poblacional. Predictores bioinformáticos discordantes, dominio C4 de la proteína
MYBPC3	41	p.Glu838Glu;g.16222G>C	Misense	Si	<0.001	Variante misense descrita en la literatura, muy baja frecuencia poblacional. Predictores bioinformáticos positivos. Dominio C6 de la proteína
MYBPC3	14	p.Met854Ile;g.16272G>A	Misense	No	<0.001	Variante misense, muy baja frecuencia en controles. Predictores bioinformáticos discordantes. Dominio C6 de la proteína
MYBPC3	14	p.Glu1085Gln;g.20432G>C	Misense	Si	-	Variante misense, descrita en la literatura. No en controles. Predictores bioinformáticos apoyan patogenicidad. Dominio C9 de la proteína
MYH7	2	p.Ser1102Thr;g.15299G>C	Misense	No	-	Variante misense, no presente en controles. Predictores bioinformáticos negativos. Subfragmento S2 de la proteína
MYH7	71	p.Glu344Lys;g.6405G>A	Misense	No	-	Variante misense, no en controles. Predictores bioinformáticos discordantes. Subdominio central de la proteína
MYH7	80	p.Ile724Ile;g.10478T>C	Misense	No	-	Variante misense, no en controles. Predictores bioinformáticos positivos. Región conversora de la proteína, funcionalmente muy relevante
MYH7	86	p.Lys910Arg;g.12188*G	Misense	No	-	Variante misense, no en controles. Predictores bioinformáticos discordantes. Región de unión con MYBPC3, en la cola de la proteína
MYH7	10	p.Ala990Thr;g.12610G>A	Misense	No	0,0008	Variante misense, baja frecuencia en controles. Predictores bioinformáticos discordantes. Fragmento S2, en la cola de la proteína
MYH7	60	p.Arg1697T;g.20591C>T	Misense	No	<0.001	Variante misense, muy baja frecuencia en controles. Predictores bioinformáticos positivos. Cola de la proteína, posición T
MYPN	26	p.Val1255Met;g.97381G>A	Misense	No	0,0041	Variante misense, baja frecuencia en controles. Predictores bioinformáticos positivos. Quinto dominio "immunoglobulin like" de la región C-terminal
RBM20	22	p.Glu1766His;g.141739C>G	Misense	No	-	Variante misense, no en controles. Predictores bioinformáticos discordantes. Variante descrita en la literatura en aminoácido contiguo
RBM20	67	p.Arg111Cys;g.173132C>T	Misense	No	<0.001	Variante misense, muy baja frecuencia en controles. Predictores bioinformáticos positivos. Localizada en región "hotspot"
TNNT3	69	p.Ile1327Ile;g.45491T>C	Misense	No	-	Variante misense, no en controles. Predictores bioinformáticos discordantes. Región inhibitoria de la proteína

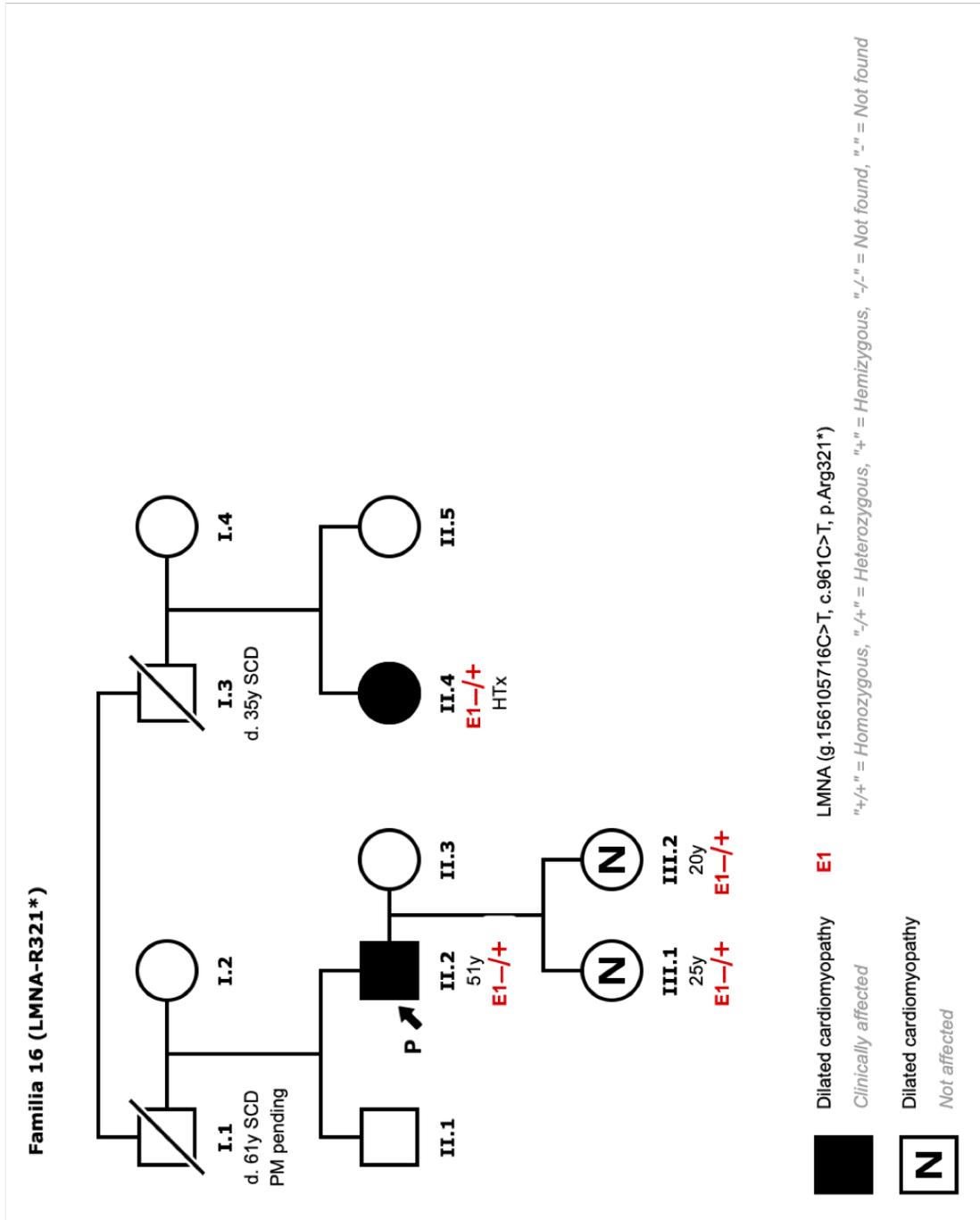
Figuras (Figures)

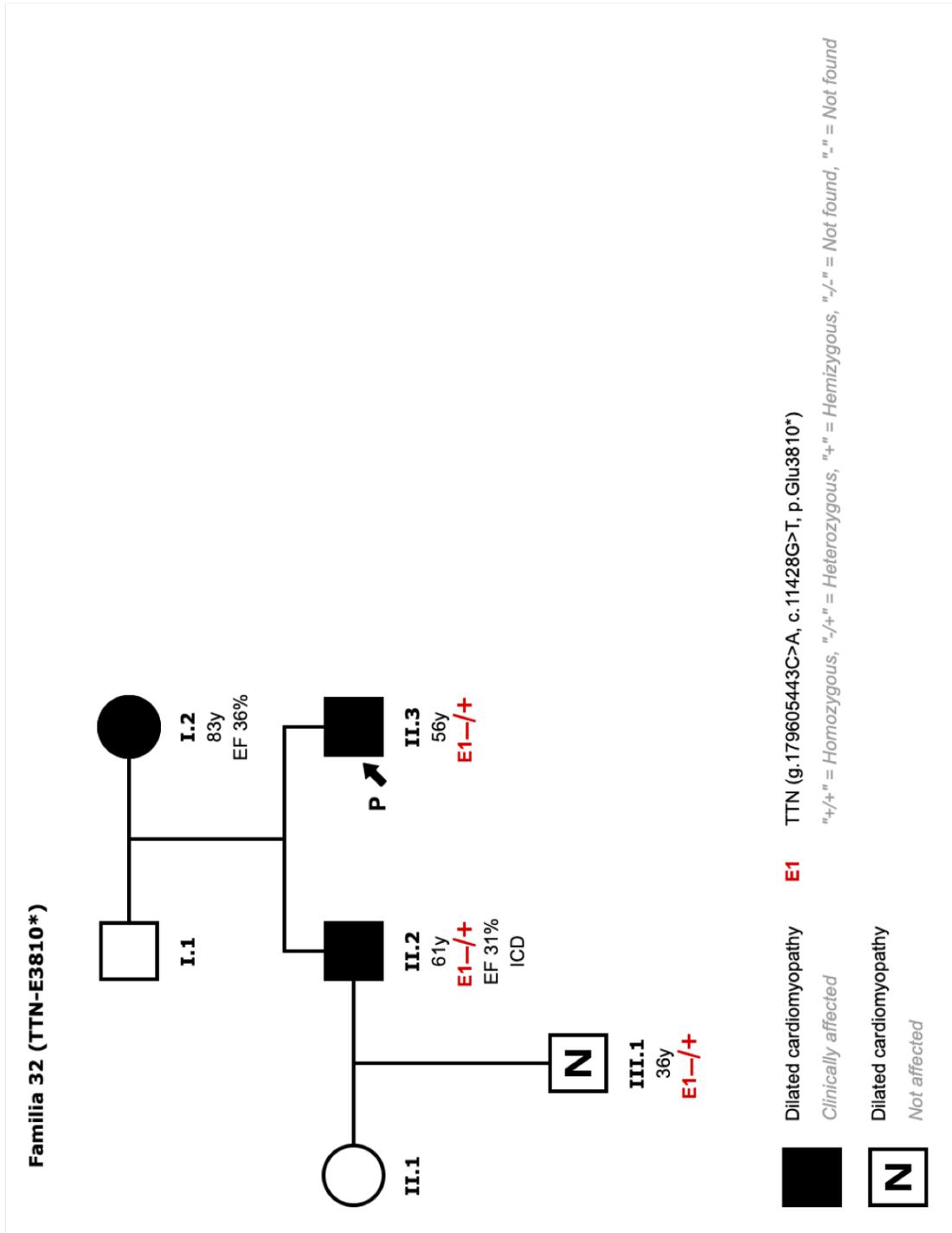
**Figura 1. Árboles genealógicos de las familias con MCD más informativas del estudio.**

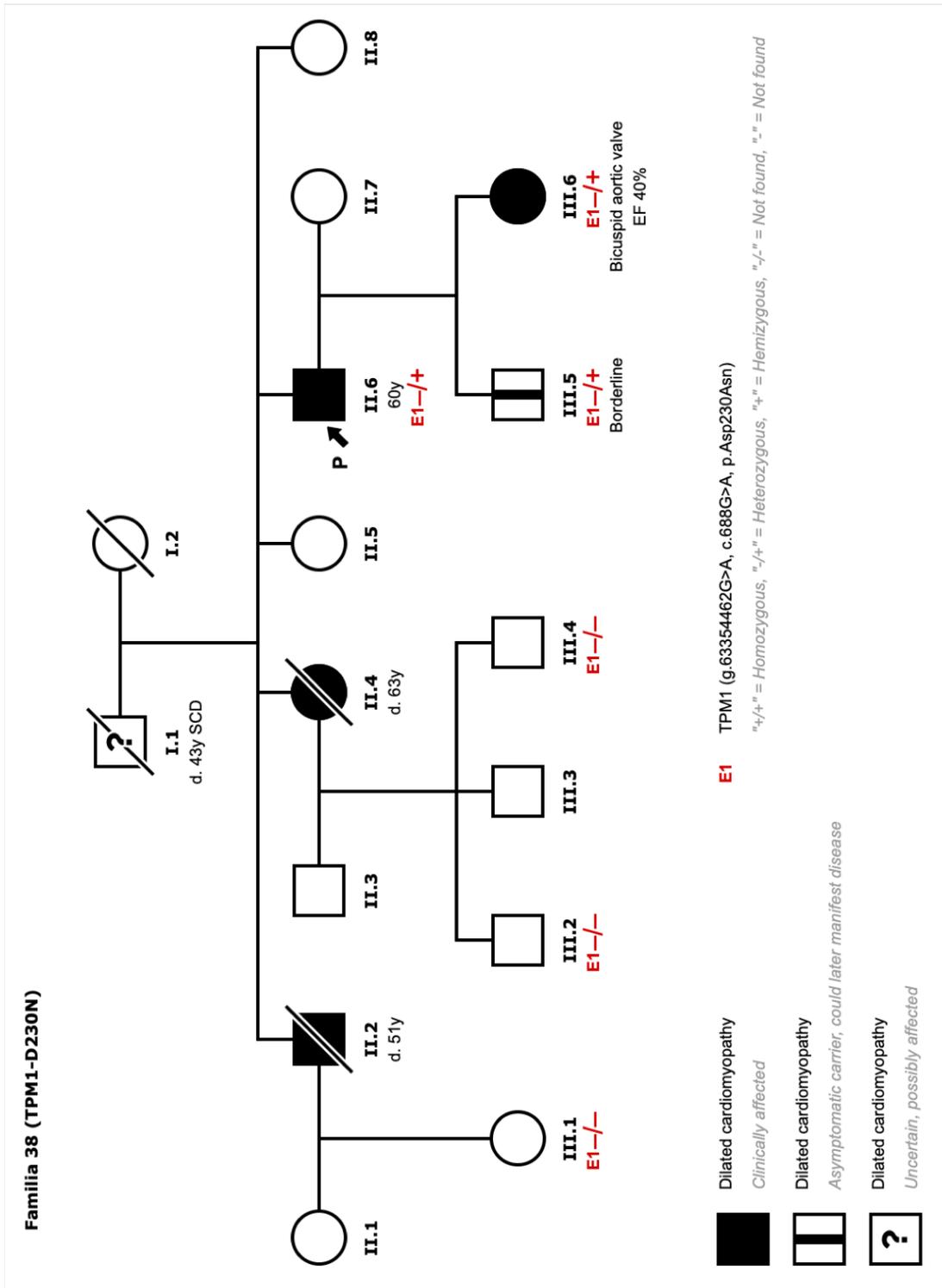
Los cuadrados y los círculos indican individuos masculinos y femeninos, respectivamente. Las flechas indican los probandos. Los símbolos con una barra oblicua indican los familiares fallecidos. Los símbolos sólidos en negro son familiares afectados y los que contienen una "N" son los no afectados. La doble línea horizontal indica consanguinidad.

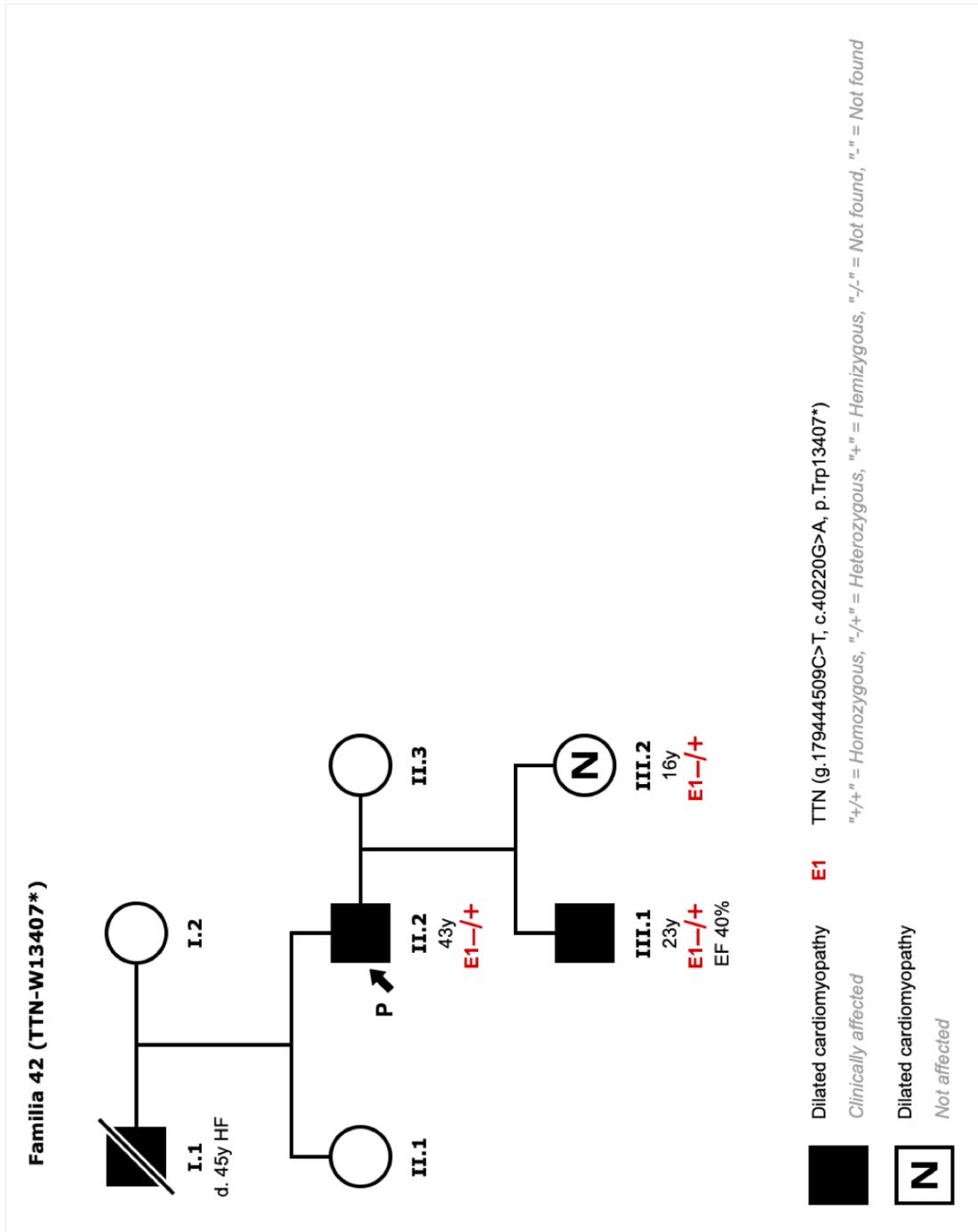
SCD indica muerte súbita cardíaca; CAD, enfermedad arterial coronaria; EF, fracción de eyección; PM, marcapasos; HTx, trasplante cardíaco; HF, insuficiencia cardíaca.

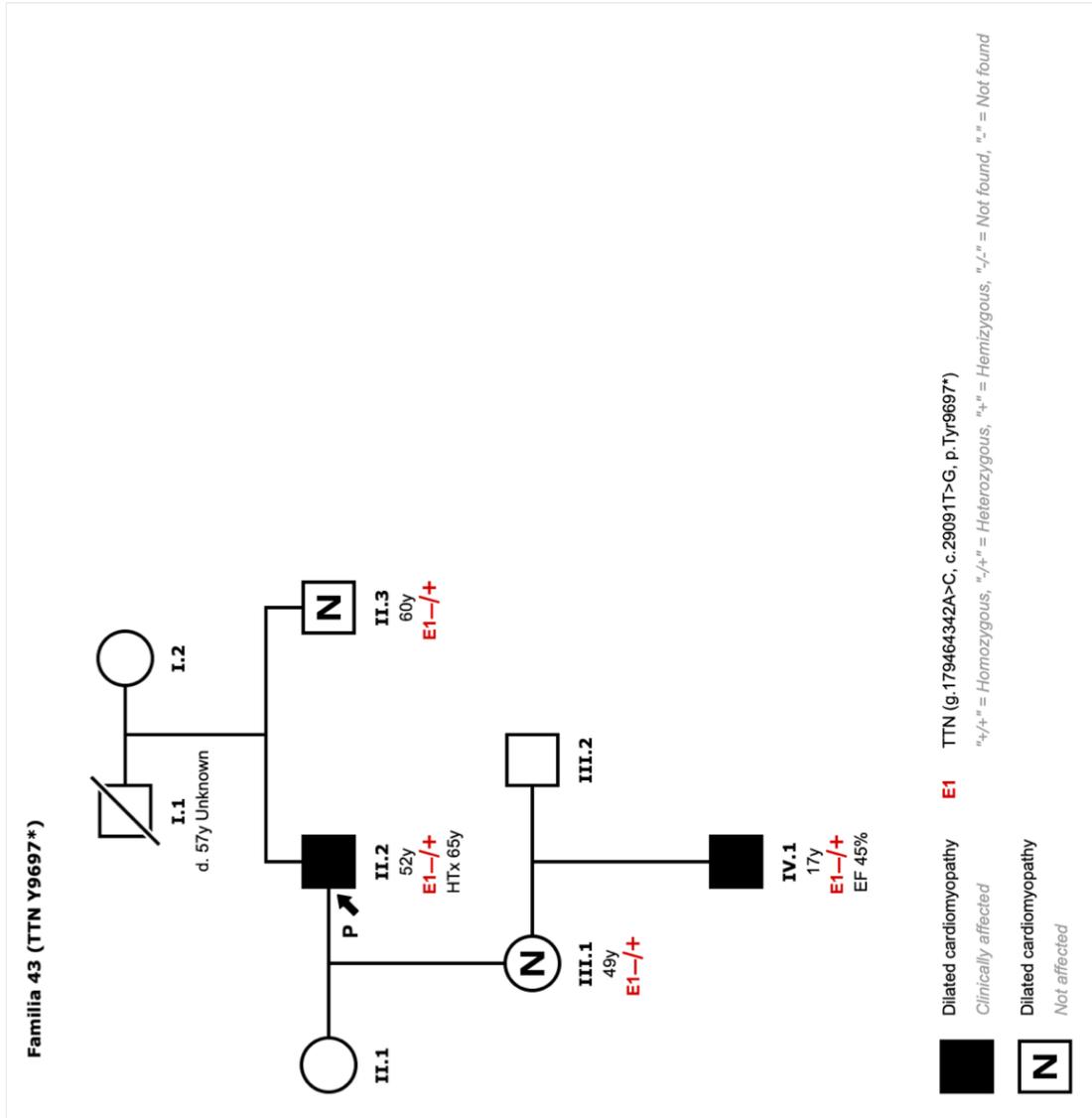


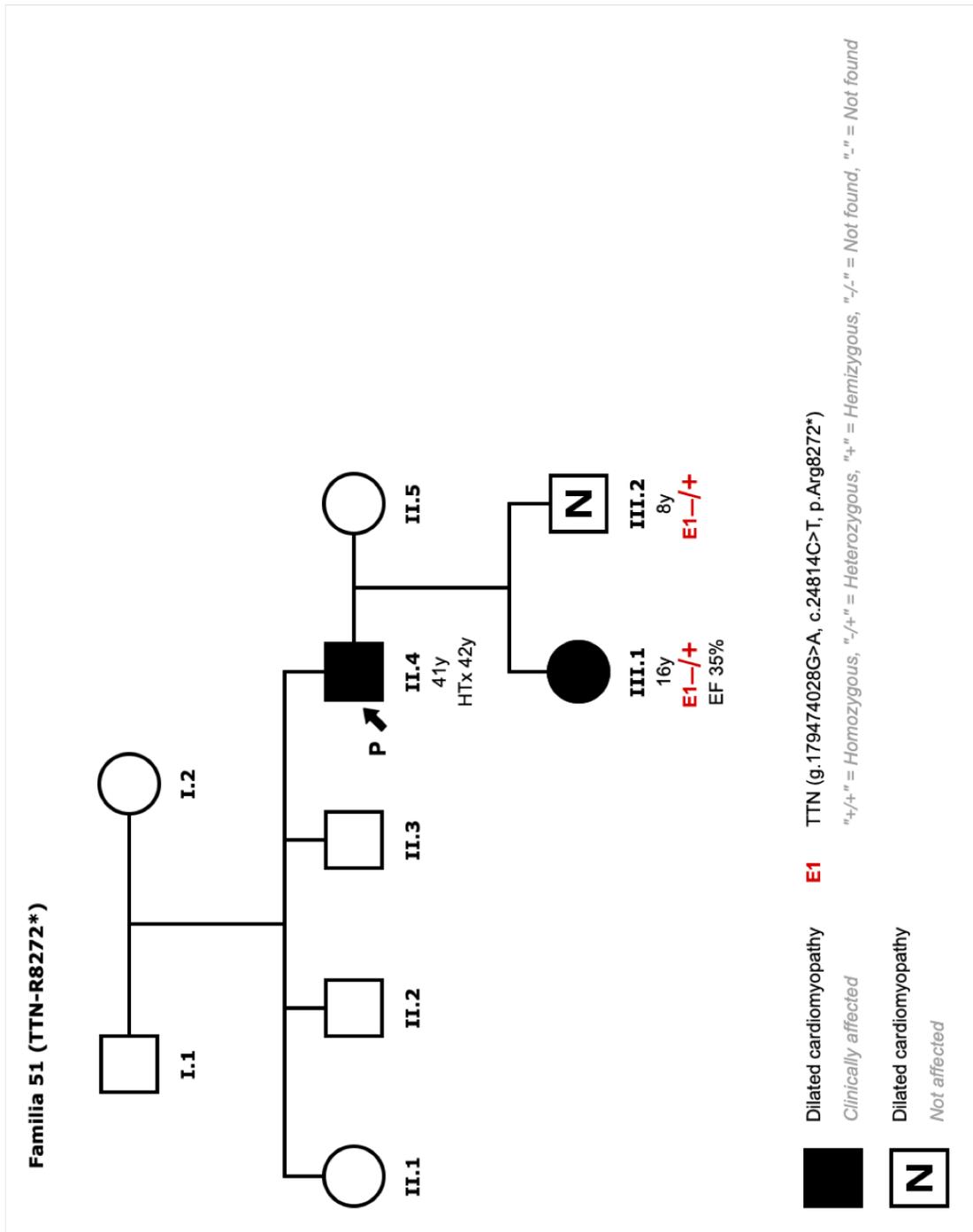


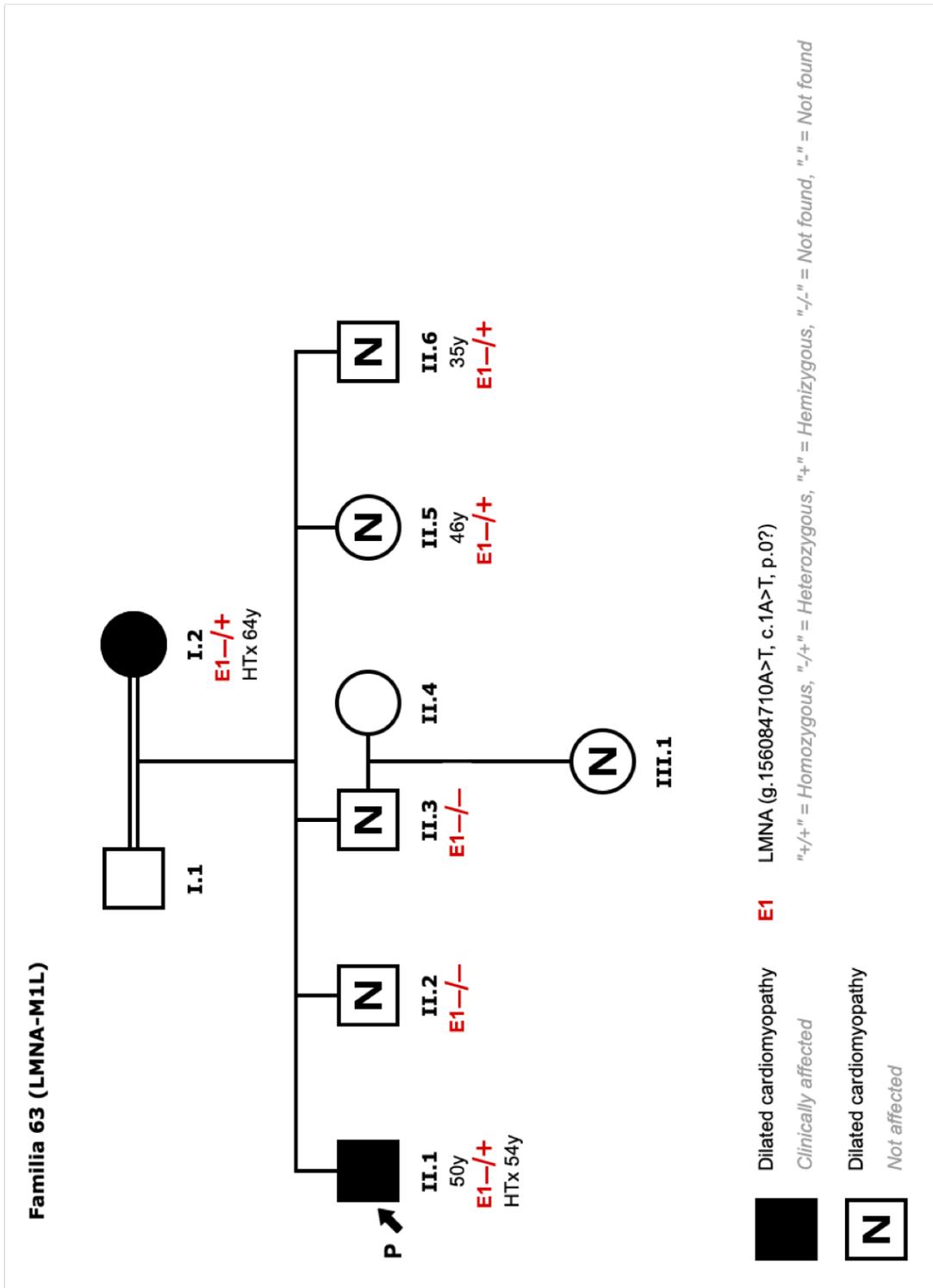


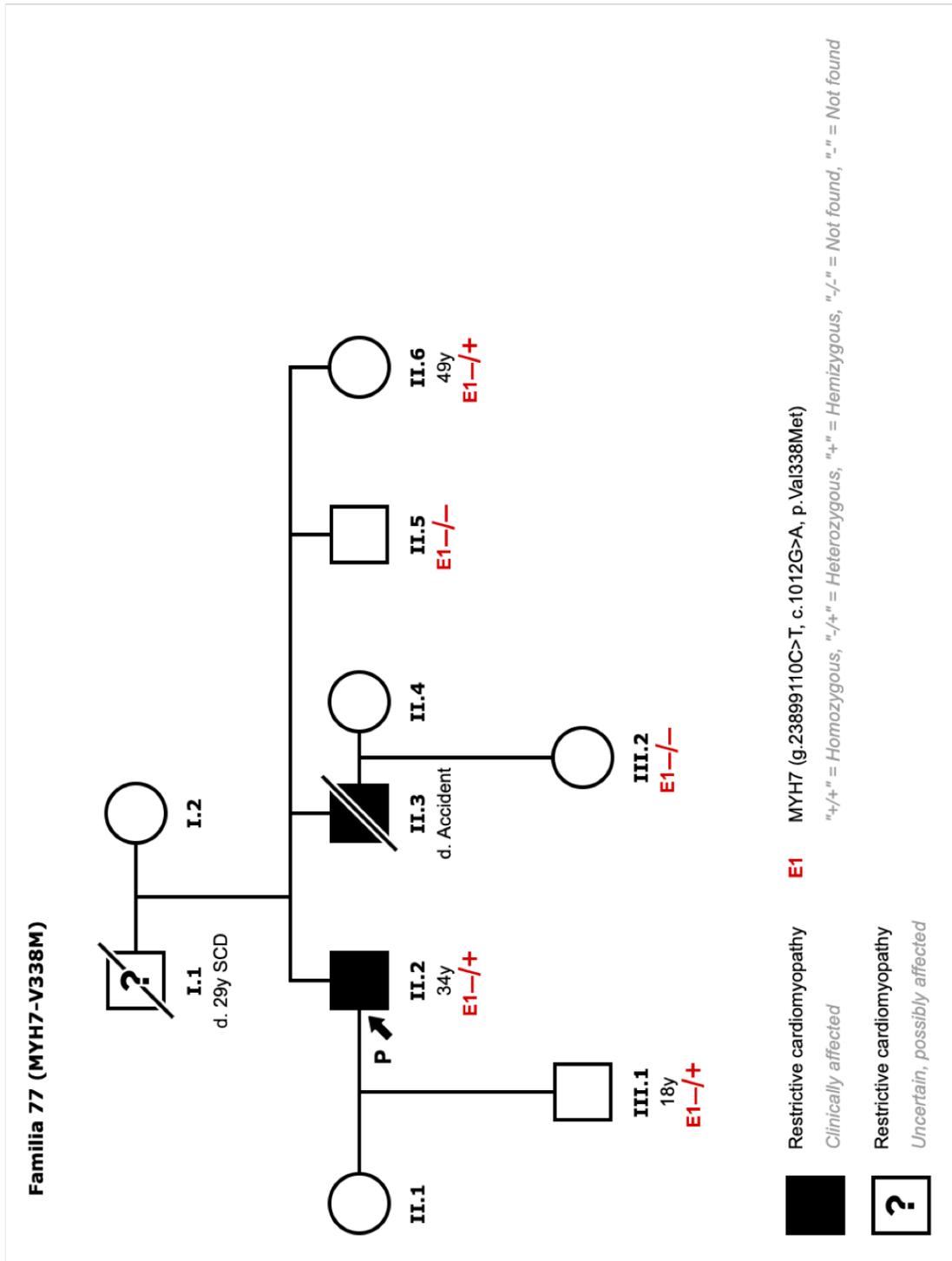


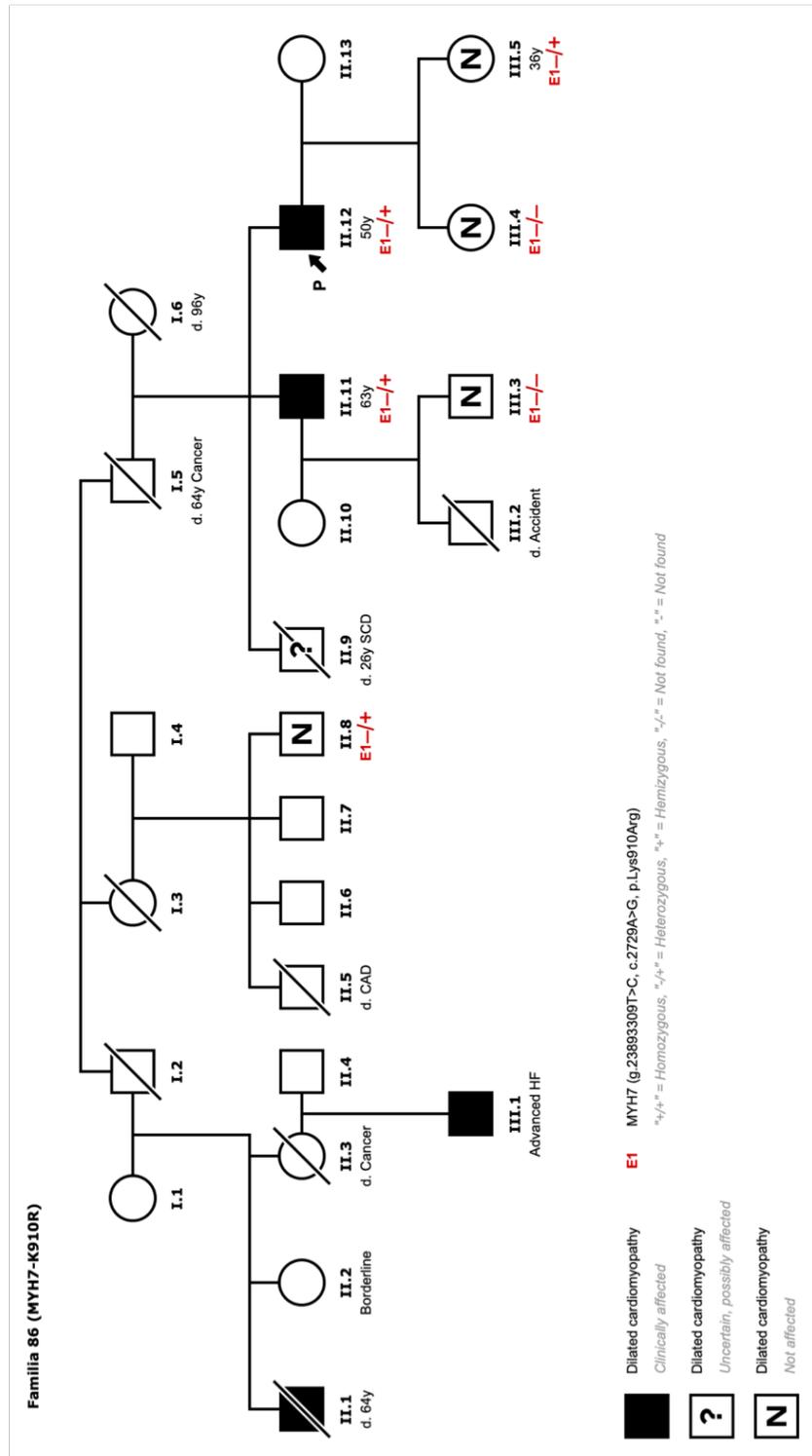












**ESTUDIO 3:**

***Implicaciones pronósticas de los truncamientos  
patogénicos en el gen TTN***

## **Resumen**

El objetivo de este estudio fue analizar la prevalencia de truncamientos en *TTN* en una cohorte de pacientes con MCD y comparar la evolución clínica de los portadores con la descrita en la literatura para este tipo de mutaciones.

Se incluyeron 110 pacientes evaluados en una consulta especializada entre febrero de 2014 y diciembre de 2018, a los que se realizó estudio genético mediante NGS con al menos 80 genes asociados con la enfermedad. Se analizaron de forma retrospectiva los datos clínicos de los pacientes, la historia familiar y los resultados del estudio genético. Se ofreció a los familiares de primer grado evaluación en consulta mediante exploración física, electrocardiograma y ecocardiograma, así como estudio genético en el caso que fuera necesario.

Se identificaron 13 truncamientos en *TTN* en 14 probandos (en 2 probandos se identificó el mismo truncamiento pero no estaban relacionados), lo que representa una prevalencia del 12.7% de los pacientes secuenciados. Nueve de 42 casos familiares (21.4%) era portador de un truncamiento en *TTN*, así como 5 de 68 casos esporádicos (7.4%).

Se realizó estudio genético dirigido en 33 familiares, de los cuales 18 eran portadores de la mutación identificada en la familia (5 afectados y 13 no afectados a una edad media de  $39 \pm 19$  años). En los restantes 15 familiares, el estudio fue negativo.

El 75% de los portadores de truncamientos en *TTN* eran varones. Al comparar la edad al diagnóstico en nuestra población con la descrita en la literatura, no observamos diferencias significativas (mediana de 52 años en nuestra cohorte vs 43 años en la literatura,  $p=0.13$ ). La mayoría de los pacientes se diagnosticaron entre los 40 y los 60 años.

Tampoco se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de eventos (muerte cardiovascular, trasplante o descarga apropiada del desfibrilador) entre

nuestros casos y los pacientes de la literatura ( $p=0.17$ ) aunque en nuestra cohorte se observa una tendencia a un peor pronóstico a edades avanzadas.

Respecto a los eventos, en nuestra cohorte 8 pacientes requirieron trasplante cardiaco. Hubo 2 muertes por insuficiencia cardiaca en familiares no genotipados y 4 muertes súbitas en el grupo de los 51-60 años de edad, dos de ellos presentaban disfunción sistólica severa. En la literatura, la mayoría de los eventos fueron la necesidad de trasplante y la muerte por insuficiencia cardiaca, aunque la muerte súbita fue frecuente sobre todo en pacientes jóvenes ( $< 40$  años).

**Los resultados obtenidos en este estudio han sido publicados online en “International Journal of Cardiology” en mayo de 2020. Online ISSN: 0167-5273, Factor de impacto JCR: 3.471.**

ARTICLE IN PRESS

IJCA-28575; No of Pages 4

International Journal of Cardiology xxx (xxxx) xxx



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijcard](http://www.elsevier.com/locate/ijcard)



Short communication

Prognostic implications of pathogenic truncating variants in the TTN gene☆☆☆

Maria Luisa Peña-Peña <sup>a,\*</sup>, Juan Pablo Ochoa <sup>b</sup>, Roberto Barriales-Villa <sup>c,d</sup>, Marcos Cicerchia <sup>b</sup>, Julián Palomino-Doza <sup>d,e</sup>, Joel Salazar-Mediguchia <sup>b</sup>, Arsonval Lamounier <sup>b</sup>, Juan Pablo Trujillo <sup>b</sup>, Diego Garcia-Giustiniani <sup>b</sup>, Xusto Fernandez <sup>b</sup>, Martín Ortiz-Genga <sup>b</sup>, Lorenzo Monserrat <sup>b</sup>, Maria Generosa Crespo-Leiro <sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Cardiology Department, Virgen del Rocío University Hospital, Seville, Spain, A Coruña University (UDC), A Coruña, Spain

<sup>b</sup> Institute of Biomedical Research of A Coruña (INIBIC), Clinical Department, Health in Code, A Coruña, Spain

<sup>c</sup> Cardiology Department, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), A Coruña University (UDC), INIBIC, A Coruña, Spain

<sup>d</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

<sup>e</sup> Cardiology Department, 12 de Octubre University Hospital, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:  
Received 8 April 2020  
Accepted 27 April 2020  
Available online xxx

Keywords:  
Dilated cardiomyopathy  
Genetic testing  
Mutation

ABSTRACT

**Introduction and objectives:** TTN gene truncating variants (TTNtv) are a frequent cause of dilated cardiomyopathy (DCM). However, there are discrepant data on the associated prognosis. Our objectives were to describe the prevalence of TTNtv in our cohort and to compare the clinical course with that described in the literature.

**Methods:** We included patients with DCM and genetic testing performed using next-generation sequencing. Through a systematic literature research, we collected information about carriers and affected relatives with TTNtv. We compared the cumulative percentage of affected carriers and the survival free of cardiovascular death. **Results:** One hundred and ten DCM patients were evaluated. A total of 13 TTNtv distributed in 14 probands were identified (12.7%). We found a 21.4% prevalence in familial cases. No significant differences in the relation between age and clinical disease expression were identified. Survival free of cardiovascular death curves constructed from data in the literature seems not to overestimate the risk in our population.

**Conclusions:** The identification of TTNtv in patients with DCM is frequent and provides relevant information about the disease prognosis. The risk of cardiovascular death should not be underestimated. Age related penetrance need to be considered in the familial evaluation.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Titin gene truncating variants (TTNtv) are a frequent cause of dilated cardiomyopathy (DCM), occurring in 14–25% of cases [1,2]. Described penetrance of pathogenic TTNtv is age-dependent and varies among different cohorts [2–4]. There are limited and discrepant data in the literature on the associated prognosis. Case series have reported the highest prevalence of TTNtv among patients with severe disease [2,5]. However, in a clinical study of DCM probands and relatives, a milder course than

in carriers of mutations in LMNA or negative genetic testing was observed [3].

Our objectives were to describe the prevalence of TTNtv in a cohort of DCM patients and to compare the clinical course with that described in the literature for TTNtv carriers.

2. Methods

2.1. Patient cohort

From February 2014 to December 2018, 110 patients with DCM from A Coruña University Hospital were studied after informed consent with next-generation sequencing (NGS) panels including TTN and at least 80 other candidate genes. Clinical and genetic familial screenings were performed. The diagnosis of DCM was done following the European Society of Cardiology criteria [6]. DCM was considered familial when two or more individuals were affected, or in the presence of sudden unexplained death in a first-degree relative at <45 years of age [7].

**Abbreviations:** DCM, dilated cardiomyopathy; TTNtv, titin gene truncating variants; NGS, next-generation sequencing.

☆ All the authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

☆☆ Drs Juan Pablo Ochoa, Marcos Cicerchia, Joel Salazar-Mediguchia, Arsonval Lamounier, Diego Garcia-Giustiniani, Xusto Fernandez, Martín Ortiz-Genga are employees of Health in Code SL. Lorenzo Monserrat is CEO of Health in Code SL.

\* Corresponding author.

E-mail address: [marialuisacardio@gmail.com](mailto:marialuisacardio@gmail.com) (M.L. Peña-Peña).

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.086>  
0167-5273/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

Please cite this article as: M.L. Peña-Peña, J.P. Ochoa, R. Barriales-Villa, et al., Prognostic implications of pathogenic truncating variants in the TTN gene, International Journal of Cardiology, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.086>

ARTICLE IN PRESS

2

M.L. Peña-Peña et al. / International Journal of Cardiology xxx (xxxx) xxx

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of A Coruña-Ferrol and followed the Helsinki declaration recommendations.

2.2. Patients from literature

We performed a comprehensive bibliographic search of studies published in PubMed (1 January 1971 to Dec 2018) to collect available clinical information of families and individuals who carried *TTNtv* associated with DCM. The following search terms were used: "English"[Language] AND ("1900/01/01"[Date - Publication]: "2018/12/31" [Date - Publication]) AND ("dilated cardiomyopathy" OR "cardiomyopathy") AND ("titi" OR "TTN").

The search was run on 10 of January of 2019 and retrieved 328 citations. All titles and abstracts of the articles were evaluated by two independent reviewers (L.M. and J.P.O.). After exclusion based on the title and abstract, a first selection of candidate articles was made. The full text of these articles was evaluated. We included affected and unaffected individuals following the same criteria used for our cases.

2.3. Genetic studies

Coding exons and intronic boundaries of at least 80 genes related to DCM were sequenced using the HiSeq 1500 platform (Illumina, San Diego, California, USA) following Illumina protocols. *TTNtv* were defined as those that were predicted to introduce a premature stop codon in the protein's sequence (nonsense or frameshift) or that could alter the splicing process according to the predictions of five software tools: MaxEntScan, Splice-Site Finder, HSF, NNSPLICE, and GeneSplicer, in any of the described protein isoforms. Pathogenicity of variants was classified according to current recommendations [8].

2.4. Survival analysis and disease penetrance

Cardiovascular death was defined as the presence of sudden cardiac death, appropriate defibrillator shock, heart failure death, heart transplantation, death related to a cardiovascular intervention or stroke related death. For survival analysis we only considered carriers with pathogenic or likely pathogenic variants and available data. Survival free of cardiovascular death was estimated using the Kaplan-Meier method; factors were compared using the log-rank (Mantel-Cox) test. Survival was calculated from birth. A two-sided p value < 0.05 was considered to indicate statistical significance. Analysis was performed using the R version 3.4.3 (The R Foundation for Statistical Computing Platform).

3. Results

3.1. Molecular findings

A total of 13 *TTNtv* distributed in 14 probands were identified (Table 1), representing 12.7% of the 110 consecutive DCM patients who were sequenced. Nine of 42 familial cases (21.4%) carried a *TTNtv* compared to 5 of 68 sporadic patients (7.4%). The variant p.Glu3810\* was identified in 2 unrelated probands. A total of 61 probands' relatives were identified. After informed consent and clinical study, targeted genetic testing was performed in 33 family members. Among relatives, 18 mutations carriers were identified: 5 were clinically affected (27.8%) and 13 (72.2%) were considered not affected at a median age of 39.4 ± 19.3 years. Fifteen relatives were non-carriers.

3.2. Clinical characteristics of patients carrying *TTNtv*

Seventy-five percent of the probands were male. Age at clinical diagnosis of the disease was highly variable both in our cohort (range from 16 to 69 years) and in the literature (range from 1 to 78). The median age of diagnosis was 52 years old in our cohort and 43 in carriers from the literature (p = 0.13). The maximum incidence of clinical diagnosis was observed between ages 40 and 60 (Fig. 1A).

No significant differences in survival free of cardiovascular death, transplant or appropriate ICD discharge were observed between our cases with *TTNtv* and those from the bibliography (p = 0.17), although there was a trend toward a worse prognosis in our patients at advanced ages (Fig. 1B).

In our cohort, 8 patients belonging to different families required a heart transplant. There were 2 heart failure deaths in relatives with DCM and sudden cardiac death occurred in 4 patients belonging to the group of 51–60 years. In the group of carriers identified in the literature, heart failure deaths and transplants also predominated, but sudden cardiac death was frequent especially in younger patients (<40 years old).

4. Discussion

While studying 110 DCM patients we identified 14 *TTNtv*, 13 of them novel. The observed frequency is similar as in other published cohorts [2,5]. The majority of variants were located in the A-band region and all affected highly expressed exons, consistent with the findings published so far [5]. Penetrance increases with age, with a peak of incidence of new diagnosis between 40 and 60 years. This stress the importance of a clinical follow-up until advances ages of unaffected carriers of *TTNtv*.

The prognostic information obtained from survival curves constructed with data from the literature is concordant with the findings in our cohort and seems not to overestimate the risk of cardiovascular

Table 1 Description of the identified *TTN* truncation variants in our cohort.

RefSeq transcript	Protein (NP_003310.4)	Chromosomal (NC_000002.11)	Localization	Exon number	Exon PSI%	GnomAD MAF%	Family identifier	Carriers (affected/unaffected)
NM_003319.4	p.Thr300Aspfs*23	g.179664231_179664232insA	Z disk	6	100	No	41,958	1 (1/0)
NM_003319.4	p.Glu3810*	g.179605443C>A	I band	45	100	No	36,814, 3567	5 (3/2)
NM_003319.4	p.Asn4176*	g.179604349_179604350insA	I band	45	100	No	36,815	2 (1/1)
NM_003319.4	p.Arg4375*	g.179602968G>A	I band	46	100	No	25,921	2 (1/1)
NM_003319.4	p.Arg8272*	g.179474028G>A	A band	101	100	No	41,933	3 (2/1)
NM_003319.4	p.Tyr9697*	g.179464342A>C	A band	117	100	No	41,871	4 (2/2)
NM_003319.4	p.Trp13407*	g.179444509C>T	A band	147	100	No	41,930	3 (2/1)
NM_003319.4	p.Val16403Glufs*33	g.179434456delA	A band	154	100	No	41,937	2 (1/1)
NM_003319.4	p.Lys16797Argfs*25	g.179433275delT	A band	154	100	No	41,932	4 (2/2)
NM_003319.4	p.Tyr17457*	g.179431293A>C	A band	154	100	<0.001%	41,869	3 (1/2)
NM_003319.4	p.Arg17841*	g.179430143G>A	A band	154	100	<0.001%	33,818	1 (1/0)
NM_003319.4	p.Pro18608Clnfs*3	g.179427842_179427843delGTinsA	A band	154	100	No	41,925	1 (1/0)
NM_003319.4	p.Ala12453Serfs*14	:g.179449922_179449923insT	A band	137	100	No	51,338	1 (1/0)

Please cite this article as: M.L. Peña-Peña, J.P. Ochoa, R. Barriales-Villa, et al., Prognostic implications of pathogenic truncating variants in the *TTN* gene, International Journal of Cardiology, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.086>

ARTICLE IN PRESS

M.L. Peña-Peña et al. / International Journal of Cardiology xxx (xxxx) xxx

3

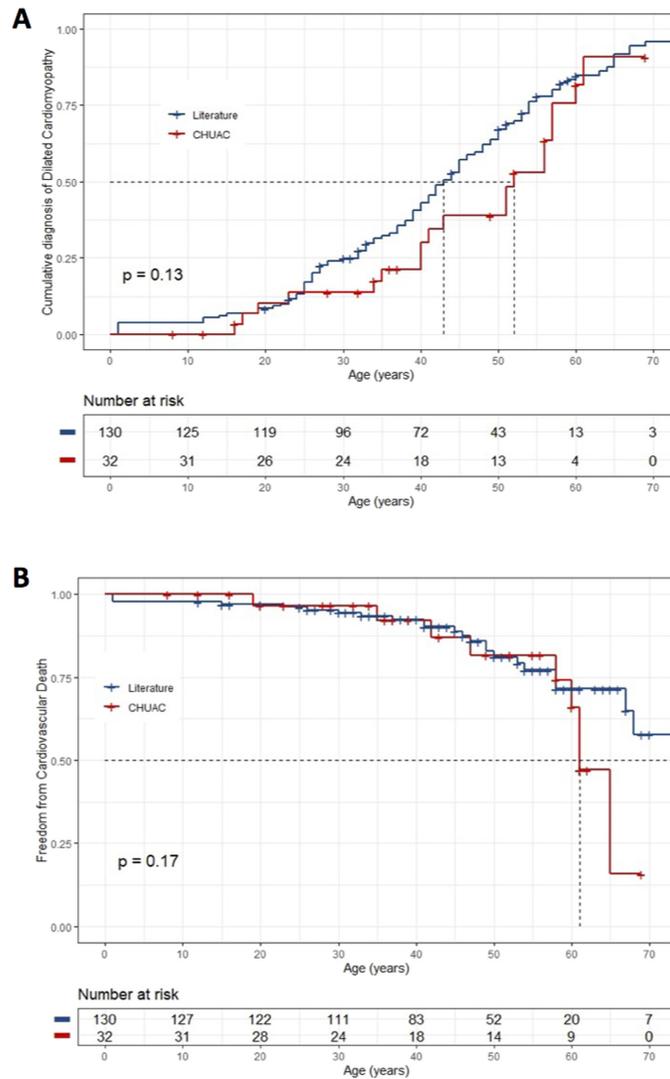


Fig. 1. Comparison between accumulated percentage of affected carriers and cardiovascular death in patients from our cohort versus patients described in the literature.

death in these patients. In fact, we found a trend toward a worse prognosis in our population that could be explained by the selection of the included patients.

The most frequent causes of cardiovascular death were heart failure death and heart transplantation. However, sudden deaths were also frequent, both in our cohort and in the literature.

Recent studies have observed that *TTNtv* carriers in non-ischemic DCM independently predicted early arrhythmias [9] and patients with *TTNtv* have shown an increased risk of developing ventricular arrhythmias that was independent of other covariates in patients with implanted defibrillators [10]. According to these data, DCM

patients carrying *TTNtv* should not be considered a low arrhythmic risk group.

5. Limitations

One of the limitations in our study was that clinical and genetic data on some of the relatives were not available and segregation could not be evaluated in several families. Also, referral and publication biases could have influenced the results toward the description of the more severe cases. In that sense, it is relevant to observe that the incidence of events

Please cite this article as: M.L. Peña-Peña, J.P. Ochoa, R. Barriales-Villa, et al., Prognostic implications of pathogenic truncating variants in the *TTN* gene, International Journal of Cardiology, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.086>

ARTICLE IN PRESS

4

M.L. Peña-Peña et al. / International Journal of Cardiology xxx (xxxx) xxx

in our cohort was higher than that obtained analysing data from the literature.

### 6. Conclusions

The identification of *TTNtv* in patients with DCM is frequent and provides relevant information about the disease prognosis. The risk of cardiovascular death and arrhythmias in these patients should not be underestimated. Age related penetrance need to be considered in the familial evaluation and follow up should be recommended in middle age unaffected carriers.

### Declaration of competing interest

Drs Juan Pablo Ochoa, Marcos Cicerchia, Joel Salazar-Mendiguchia, Arsonval Lamounier, Diego Garcia-Giustiniani, Xusto Fernandez, Martin Ortiz-Genga are employees of Health in Code SL. Lorenzo Monserrat is CEO of Health in Code SL.

### References

- [1] T.J. Pugh, M.A. Kelly, S. Gowrisankar, et al., The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing, *Genet. Med.* 16 (2014) 601–608.
- [2] D.S. Herman, L. Lam, M.R. Taylor, et al., Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy, *N. Engl. J. Med.* 366 (2012) 619–628.
- [3] J.A. Jansweijer, K. Nieuwhof, F. Russo, E.T. Hoorntje, J.D. Jongbloed, R.H. Lekanne Deprez, et al., Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy, *Eur. J. Heart Fail.* 19 (2017) 512–521.
- [4] M. Franaszczyk, P. Chmielewski, G. Truszkowska, et al., Titin truncating variants in dilated cardiomyopathy – prevalence and genotype-phenotype correlations, *PLoS ONE* 12 (2017), e0169007.
- [5] A.M. Roberts, J.S. Ware, D.S. Herman, et al., Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease, *Sci. Transl. Med.* 7 (2015) 270.
- [6] P. Elliott, B. Andersson, E. Arbustini, et al., Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases, *Eur. Heart J.* 29 (2008) 270–276.
- [7] L. Mestroni, B. Maisch, W.J. McKenna, et al., Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy, *Eur. Heart J.* 20 (1999) 93–102.
- [8] S. Richards, N. Aziz, S. Bale, et al., Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, *Genet. Med.* 17 (2015) 405–424.
- [9] U. Tayal, S. Newsome, R. Buchan, N. Whiffin, R. Walsh, P.J. Barton, et al., Truncating variants in titin independently predict early arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy, *J. Am. Coll. Cardiol.* 69 (2017) 2466–2468.
- [10] B. Corden, J. Jarman, N. Whiffin, U. Tayal, R. Buchan, J. Sehmi, et al., Association of titin-truncating genetic variants with life-threatening cardiac arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy and implanted defibrillators, *JAMA Netw. Open* 2 (2019), e196520.

Please cite this article as: M.L. Peña-Peña, J.P. Ochoa, R. Barriaes-Villa, et al., Prognostic implications of pathogenic truncating variants in the TTN gene, *International Journal of Cardiology*, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.086>

## ***DISCUSIÓN***

**Discusión Estudio 1: Papel de la genética en la estratificación del riesgo de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica**

Este estudio es una revisión sobre la utilidad del estudio genético en la valoración pronóstica de los pacientes con MCD. Los avances en el conocimiento de las bases genéticas de la enfermedad nos permiten en la actualidad detectar la causa de la misma en el 50% de los casos, llegando a más de un 70% cuando la enfermedad tiene una presentación familiar [Haas *et al.* 2015].

Se ha confirmado que la MCD no es una única enfermedad, sino un conjunto de enfermedades con diferentes etiologías, fisiopatología, evolución y pronóstico. Se han descrito gran número de mutaciones de genes codificantes de proteínas asociadas al sarcómero, al citoesqueleto, la membrana nuclear, la membrana citoplasmática, e incluso los canales iónicos, potencialmente asociados a la enfermedad [McNally *et al.* 2017]. El problema asociado a la secuenciación masiva de estos genes es la interpretación, ya que con frecuencia se encuentran variantes no descritas previamente y es necesario determinar su patogenicidad [Monserrat *et al.* 2011].

Los principales beneficiados del estudio genético son los familiares del probando, ya que aquellos que no presenten la mutación pueden ser excluidos del seguimiento y no tienen posibilidad de transmisión a los descendientes [Pinto *et al.* 2016]. Los portadores en cambio se podrán beneficiar de un seguimiento y diagnóstico precoz, lo que permite incidir en la historia natural de la enfermedad.

El fenotipo y el riesgo dependen del gen, pero sobre todo de la mutación específica identificada, así como de la presencia de factores adicionales genéticos y ambientales. En todos los genes hay variantes de mayor y menor riesgo y otras que no son patogénicas, por

lo que no es correcto generalizar a genes de alto y bajo riesgo. Con el conocimiento actual, se ha visto que hay grupos de variantes que comparten características y efectos funcionales similares. Es necesario integrar esta información con los datos clínicos procedentes de los probandos y familiares afectados, para que pueda resultar de utilidad a la hora de establecer el pronóstico de la enfermedad y diseñar estrategias de prevención y tratamiento para cada una de las formas específicas de la enfermedad.

***Discusión Estudio 2: Utilidad clínica del estudio genético en pacientes con miocardiopatía dilatada***

Este estudio evalúa la rentabilidad del estudio genético mediante secuenciación NGS en una cohorte de pacientes con MCD. Puede observarse un espectro mutacional heterogéneo y en algunos casos la existencia de más de una variante implicada.

En nuestro trabajo, obtenemos una rentabilidad del estudio genético del 49%, que aumenta al 69% cuando hay antecedentes familiares. Estos datos concuerdan con la literatura [Burkett *et al.* 2005], teniendo en cuenta que nuestra población incluye fenotipos severos.

En un estudio realizado en 2002 por nuestro grupo en 43 pacientes trasplantados, se encontró que más del 50% de los casos eran susceptibles de tener una enfermedad genética [Montserrat *et al.* 2002]. En un trabajo reciente en el que se realizó NGS a 52 pacientes trasplantados, además de un completo estudio familiar, la causa de la enfermedad pudo ser identificada en el 73% de los casos [Cuenca *et al.* 2016].

La mayoría de las mutaciones se encontraron en genes sarcoméricos, con mayor frecuencia en el gen *TTN* (14% en nuestra serie). En la literatura se describe que este gen es

el más afectado en la MCD [Herman *et al.* 2012; Pugh *et al.* 2014]. Sin embargo, su importancia pronóstica no está bien definida. En nuestra población, encontramos una elevada proporción de eventos (muerte súbita y/o insuficiencia cardiaca) a partir de los 30 años de edad.

También son de destacar las mutaciones en *LMNA* (5% en nuestra serie), que suelen asociarse a mal pronóstico [Van Rijsingen *et al.* 2012]. En nuestra población, los portadores presentaron fenotipos severos y en las 4 familias se describen eventos (muerte súbita y/o trasplante). Es importante resaltar que dos de los portadores con eventos eran portadores de marcapasos.

Respecto a la elevada prevalencia de mutaciones en genes desmosomales (12% en nuestra cohorte), hay que tener en cuenta que si bien hay variantes sobre todo en *DSP* y *PKP2* que se han asociado a miocardiopatía arritmogénica o biventricular [Elliott *et al.* 2010], la penetrancia de las variantes missense podría ser baja o no asociarse a enfermedad.

La principal limitación de nuestro estudio fue la baja participación de los familiares, lo que ha limitado los estudios de cosegregación. Por otro lado, la inclusión de casos más severos limita la generalización de los resultados a la población general de MCD.

En resumen, presentamos los resultados del estudio genético en una cohorte de pacientes con MCD. La rentabilidad fue elevada, especialmente en los casos con antecedentes familiares de la enfermedad, lo que destaca la importancia de un adecuado estudio clínico y genético en los familiares de primer grado de los pacientes con MCD. El espectro mutacional fue heterogéneo y con frecuencia la identificación de la etiología específica de la enfermedad aportó información pronóstica.

**Discusión Estudio 3: Implicaciones pronósticas de los truncamientos patogénicos en el gen *TTN***

Este estudio evalúa la prevalencia de truncamientos en *TTN* en una cohorte de pacientes con MCD. Se identificaron 14 mutaciones de este tipo, 13 de ellas no descritas previamente. La prevalencia observada (12.7%) es similar a la descrita en la literatura [Herman *et al.* 2012, Roberts *et al.* 2015], aunque en nuestra población encontramos una mayor frecuencia (21.4%) en los casos familiares.

La mayoría de las mutaciones identificadas se encuentran en la banda A y todas afectan a exones con elevado nivel de expresión en todas las isoformas cardíacas, lo que argumenta a favor de su patogenicidad como se ha demostrado en estudios recientes [Roberts *et al.* 2015]. En nuestro estudio, sólo hay una variante localizada en el disco Z.

La penetrancia aumenta con la edad, con un pico de incidencia tardío entre los 40 y los 60 años, lo que apoya la necesidad de un adecuado seguimiento de los portadores hasta edades avanzadas. Un comportamiento similar se ha descrito en estudios previos, donde se describen una penetrancia > 95% después de los 40 años [Herman *et al.* 2012].

Al comparar la curva de supervivencia cardiovascular obtenida con datos de la literatura, observamos que es concordante con la obtenida en nuestra cohorte y que no parece sobreestimar el riesgo de eventos. Por el contrario, encontramos una tendencia en nuestra población a un peor pronóstico a edad avanzada que podría estar en relación con la selección de los pacientes incluidos.

Aunque las causas más frecuentes de eventos fueron la muerte por insuficiencia cardíaca y el trasplante cardíaco, las muertes súbitas también fueron frecuentes en nuestra población y en la literatura. Estudios recientes destacan que los portadores de

truncamientos en *TTN* podrían tener un elevado riesgo de arritmias [Tayal *et al.* 2017, Corden *et al.* 2019]. Según estos datos, que concuerdan con lo identificado en nuestro trabajo, no deberíamos considerar a estos pacientes como un grupo de bajo riesgo arrítmico.

La principal limitación de nuestro estudio fue la falta de disponibilidad de datos clínicos y genéticos de los familiares que permitieran realizar estudios de cosegregación en varias de las familias evaluadas. Por otro lado, los datos de la literatura podrían estar sesgados al haber incluidos los casos más severos. En este sentido, es de destacar que la incidencia de eventos en nuestra población fue incluso mayor.

En resumen, presentamos los datos sobre la identificación de truncamientos en *TTN* en nuestra población de pacientes con MCD, observando que la prevalencia es elevada y puede aportar información relevante sobre el pronóstico de la enfermedad. El riesgo de eventos cardiovasculares y arritmias debe ser tenido en cuenta en la evaluación de estos pacientes. El incremento de penetrancia con la edad hasta edades avanzadas justifica un adecuado seguimiento de los familiares en riesgo.

## **CONCLUSIONES**

1. En nuestra serie de 87 pacientes con MCD seguidos en una consulta especializada entre febrero de 2014 y diciembre de 2016, de los cuales un 37% tenían presentación familiar, el estudio genético mediante NGS (incluyendo al menos 80 genes relacionados con la enfermedad) tuvo una rentabilidad del 49% que aumentó al 69% en aquellos con MCD familiar. La rentabilidad del estudio genético no fue diferente en los pacientes que habían recibido un trasplante cardíaco (un 44% de la serie de pacientes con MCD).

2. La realización del estudio familiar y la interpretación del estudio genético fue compleja. De las 70 familias evaluadas clínicamente, sólo se pudieron realizar estudios de cosegregación en el 40% de aquellas en las que se identificó una variante relevante, debido a la baja e insuficiente participación de los familiares y a la elevada prevalencia de portadores sanos. El 71% de las variantes genéticas identificadas en el estudio NGS consideradas relevantes no habían sido previamente descritas en la literatura.

3. En nuestra serie de 110 pacientes con MCD seguidos en una consulta especializada entre febrero de 2014 y diciembre de 2018, los truncamientos en el gen *TTN* se identificaron en 14 pacientes (12.7%). En las 14 familias evaluadas (estudio clínico realizado en 61 familiares), el estudio genético tuvo un impacto clínico sobre el 54% de los familiares evaluados, identificando 18 portadores en riesgo de padecer la enfermedad y 15 no portadores que pudieron discontinuar el seguimiento.

4. En los portadores de truncamientos en el gen *TTN* (tanto probandos como familiares), la máxima incidencia diagnóstica con respecto a la edad se encontró entre los 40 y los 60 años, sin observarse diferencias significativas con los pacientes descritos en la literatura.

Esto justifica la necesidad de realizar un adecuado seguimiento de los portadores asintomáticos.

5. En nuestra cohorte, el 31% de los portadores de truncamientos en el gen *TTN* tuvieron un evento grave, definido como muerte cardiovascular, trasplante cardíaco o descargas apropiadas del desfibrilador. No se observaron diferencias significativas con lo descrito en la literatura.

6. Las observaciones de nuestra investigación refuerzan la necesidad de continuar realizando investigación clínica y genética para mejorar el conocimiento de la MCD y poder ofrecer un manejo más individualizado y preciso a pacientes y familiares.

***BIBLIOGRAFÍA COMÚN***

**Ackerman MJ**, Van Driest SL, Ommen SR, Will ML, Nishimura RA, Tajik AJ, et al. Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the  $\beta$ -myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy comprehensive outpatient perspective. *J Mol Cell Cardiol.* 2002;39:2042-8.

**Anselme F**, Moubarak G, Savouré A, Godin B, Borz B, Drouin-Garraud V, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. *Heart Rhythm.* 2013;10:1492-8.

**Arbustini E**, Passotti M, Pilotto A, Pellegrini C, Grasso M, Previtali S, et al. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:477-483.

**Baig MK**, Goldman JH, Caforio AL, Coonar AS, Keeling PJ, McKenna WJ, et al., Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol.* 1998. 31:195-201.

**Belkaya S**, Kontorovich AR, Byun M, Mulero-Navarro S, Bajolle F, Cobat A, et al. Autosomal recessive cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1653-1665.

**Bermúdez-Jiménez FJ**, Carriel V, Brodehl A, Alaminos M, Campos A, Schirmer I, et al. Novel Desmin Mutation p.Glu401Asp Impairs Filament Formation, Disrupts Cell Membrane Integrity, and Causes Severe Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation*. 2018;137:1595-1610.

**Brauch KM**, Karst ML, Herron KJ, Andrade M, Pellikka PA, Rodeheffer RJ, et al. Mutations in ribonucleic acid binding protein gene cause familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:930–941.

**Burkett EL**, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:969-81.

**Cannatà A**, De Angelis G, Boscutti A, Normand C, Artico J, Gentile P, et al. Arrhythmic risk stratification in non-ischæmic dilated cardiomyopathy beyond ejection fraction. *Heart*. 2020;106:656-664.

**Castro-Beiras A**, Monserrat L, Hermida M. Miocardiopatía dilatada familiar: situación actual y beneficios clínicos de la investigación básica. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:7-12.

**Chang HM**, Moudgil R, Scarabelli T, Okwuosa TM, Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2552-2565.

**Charron P**, Arad M, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2010;31:2715-2726.

**Clemen CS**, Herrmann H, Strelkov SV, Schroder R. Desminopathies: Pathology and mechanisms. Acta Neuropathol. 2013;125:47-75.

**Corden B**, Jarman J, Whiffin N, Tayal U, Buchan R, Sehmi J, et al. Association of Titin-Truncating Genetic Variants with Life-threatening Cardiac Arrhythmias in Patients with Dilated Cardiomyopathy and Implanted Defibrillators. JAMA Netw Open 2019;2:e196520.

**Crispell KA**, Hanson EL, Coates K, Toy W, Hershberger RE. Periodic rescreening is indicated for family members at risk of developing familial dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol, 2002. 39:1503-7.

**Cuenca S**, Ruiz-Cano MJ, Gimeno-Blanes JR, Jurado A, Salas C, Gomez-Diaz I, et al. Genetic basis of familial dilated cardiomyopathy patients undergoing heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2016;35:625-635.

**Diegoli M**, Grasso M, Favalli V, Serio A, Gambarin FI, Klersy C, et al. Diagnostic work-up and risk stratification in X-linked dilated cardiomyopathies caused by dystrophin defects. J Am Coll Cardiol. 2011;58:925-934.

**D'souza RS**, Levandowski C, Slavov D, Graw SL, Allen LA, Adler E, et al. Danon Disease: Clinical Features, Evaluation, and Management. *Circ Heart Fail.* 2014;7:843-9.

**Elliott P**, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29:270-6.

**Elliott P**, O'Mahony C, Syrris P, Evans A, Sorensen CR, Sheppard MN, et al. Prevalence of desmosomal protein gene mutations in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3:314-322.

**Emery AE**. Emery-Dreifuss muscular dystrophy - a 40 year retrospective. *Am J Hum Genet.* 2000;10:228-232.

**Fatkin D**, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med.* 1999. 341:1715-24.

**Fernández X**, Dumont C, Monserrat L, Hermida-Prieto M, Castro-Beiras A, et al. Sudden death in a patient with lamin A/C gene mutation and near normal left ventricular systolic function. *Int J Cardiol.* 2008;126:136-137.

**Franaszczyk M**, Bilinska ZT, Sobieszca Malek M, Michalak E, Sleszycka J, Sioma A et al. The BAG3 gene variants in Polish patients with dilated cardiomyopathy: four novel mutations and a genotype-phenotype correlation. *J Transl Med.* 2014;12:192.

**Franaszczyk M**, Chmielewski P, Truszkowska G, Stawinski P, Michalak E, Rydzanicz M, et al. Titin Truncating Variants in Dilated Cardiomyopathy – Prevalence and Genotype-Phenotype Correlations. *PLoS ONE* 2017;12: e0169007.

**García-Giustiniani D**, Arad M, Ortíz-Genga M, Barriales-Villa R, Fernández X, Rodríguez-García I, et al. Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the myosin heavy chain. *Heart.* 2015;101:1047-53.

**Grunig E**, Tasman JA, Kucherer H, Franz W, Kubler W, Katus HA. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1998. 31:186-94.

**Haas J**, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2015;36:1123-35.

**Henry WL**, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation* 1980; 62: 1054–61.

**Herman DS**, Lam L, Taylor MR, Teekakirikul P, Christodoulou D, Conner L, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012;366:619-28.

**Hermida-Prieto M**, Monserrat L, Castro-Beiras A, Laredo R, Soler R, Peteiro J, et al.

Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular noncompaction associated with lamin A/C gene mutations. *Am J Cardiol.* 2004;94:50-4.

**Hershberger RE**, Pinto JR, Parks SB, Kushner JS, Li D, Ludwigsen S, et al. Clinical and functional characterization of TNNT2 mutations identified in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2:306–313.

**Hershberger RE**, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1641–1649.

**James CA**, Bhonsale A, Tichnell C, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1290-1297.

**Jansweijer JA**, Nieuwhof K, Russo F, Hoorntje ET, Jongbloed JD, Lekanne Deprez RH, et al. Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2017;19:512-521.

**Kamisago M**, Sharma SD, DePalma SR, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;343:1688-1696.

**Kayvanpour E**, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, Lai A, Haas J, Holzer DB, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. Clin Res Cardiol. 2017;106:127-39.

**Lakdawala NK**, Dellefave L, Redwood CS, Sparks E, Cirino AL, Depalma S, et al. Familial dilated cardiomyopathy caused by an alpha-tropomyosin mutation: the distinctive natural history of sarcomeric dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2010;55:320-9.

**Lakdawala NK**, Dellefave L, Redwood CS, et al. Familial dilated cardiomyopathy caused by an alpha-tropomyosin mutation: the distinctive natural history of sarcomeric dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2010;55:320-329.

**Li D**, Morales A, Gonzalez-Quintana J, Norton N, Siegfried JD, Hofmeyer M, et al. Identification of novel mutations in RBM20 in patients with dilated cardiomyopathy. Clin Transl Sci. 2010;3:90-7.

**Lund LH**, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-second official adult heart transplantation report—2015; Focustheme: early graft failure. J Heart Lung Transplant. 2015;34:1244-54.

**Mahon NG**, et al. Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. Ann Intern Med, 2005. 143: 108-15.

**Mann SA**, Castro ML, Ohanian M, et al. R222Q SCN5A mutation is associated with reversible ventricular ectopy and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1566–1573.

**Marinescu V**, McCullough PA. Nutritional and micronutrient determinants of idiopathic dilated cardiomyopathy: diagnostic and therapeutic implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9:1161–70.

**Marrow BA**, Cook SA, Prasad SK, McCann GP. Emerging Techniques for Risk Stratification in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:1196-1207.

**McNally EM**, Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanism. *Circ Res*. 2017;121:731-748.

**Merlo M**, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:228-239.

**Merlo M**, Sinagra G, Carniel E, et al. Poor prognosis of rare sarcomeric gene variants in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci*. 2013;6:424-428.

**Mestroni L**, Maisch B, McKenna WJ, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1999;20:93-102.

**Mestroni L**, Miani D, Di Lenarda A, Silvestri F, Bussani R, Filippi G, et al. Clinical and pathologic study of familial dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1990;65:1449-53.

**Michels VV**, Driscoll DJ, Miller FA. Familial aggregation of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1985;55:1232-3.

**Michels, VV**, et al. Frequency of development of idiopathic dilated cardiomyopathy among relatives of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2003. 91:1389-92.

**Michels, VV**, et al., The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 1992. 326:77-82.

**Montserrat L**, Hermida M, Bouzas B, Mosquera I, Mahon N, Peteiro J, et al. Familial dilated cardiomyopathy in patients transplanted for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:725-32.

**Montserrat L**, Hermida-Prieto M, Fernandez X, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with atypical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J.* 2007; 28:1953-1961.

**Montserrat L**, Mazzanti A, Ortiz-Genga M, Barriales-Villa R, Garcia D, Jimeno-Blanes JR. The interpretation of genetic tests in inherited cardiovascular diseases. *Cardiogenetics.* 2011;1:e8.

**Norton N**, Li D, Rieder MJ, et al. Genome-wide studies of copy number variation and exome sequencing identify rare variants in BAG3 as a cause of dilated cardiomyopathy. Am J Hum Genet. 2011;88:273-282.

**Olson TM**, Michels VV, Thibodeau SN, Tai YS, Keating MT. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. Science 1998;280:750–2.

**Ortiz-Genga MF**, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, et al. Truncating FLNC mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2440-2451.

**A Paldino**, G De Angelis , M Merlo, M Gigli, M Dal Ferro, G M Severini, et al. Genetics of Dilated Cardiomyopathy: Clinical Implications. Curr Cardiol Rep. 2018;20:83.

**Pasipoularides A**. Retos y controversias en miocardiopatía hipertrófica: vision integral desde la investigación básica, clínica y genética. Rev Esp Cardiol. 2018;71:132-138.

**Pasotti M**, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1250-1260.

**Pérez-Sánchez I**, Romero-Puche AJ, García-Molina Sáez E, et al. Factores que influyen en la expresión fenotípica de la miocardiopatía hipertrófica en portadores genéticos. Rev Esp Cardiol. 2018;71:146-154.

**Pinto YM**, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016;37:1850-1858.

**Ponikowski P**, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975.

**Priori SG**, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36:2793-2867.

**Pugh TJ**, Kelly MA, Gowrisankar S, Hynes E, Seidman MA, Baxter SM, et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med.* 2014;16:601-8.

**Refaat MM**, Lubitz SA, Makino S, et al. Genetic variation in the alternative splicing regulator RBM20 is associated with dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2012;9:390–396.

**Richards S**, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-24.

**Roberts AM**, Ware JS, Herman DS et al. Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease. *Sci Transl Med* 2015;7:270.

**Sakata K**, Shimizu M, Ino H, et al. High incidence of sudden cardiac death with conduction disturbances and atrial cardiomyopathy caused by a nonsense mutation in the STA gene. *Circulation*. 2005;111:3352–3358.

**Salazar-Mendiguchía J**, García-Pavía P, Peña-Peña ML, Ripoll-Vera T, Zorio-Grima E, Climent-Payá V. Registro Español de Cardiopatías (RedLamina). *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(Supl 1):115.

**Sen-Chowdhry S**, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2175–2187.

**Shirokova N**, Niggli E. Cardiac phenotype of Duchenne Muscular Dystrophy: insights from cellular studies. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;58:217–224.

**Spezzacatene A**, Sinagra G, Merlo M, Barbati G, Graw SL, Brun F, et al. Familial Cardiomyopathy Registry. Arrhythmogenic phenotype in dilated cardiomyopathy: natural history and predictors of life-threatening arrhythmias. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002149.

**Tayal U**, Newsome S, Buchan R, Whiffin N, Walsh R, Barton PJ, et al. Truncating Variants in Titin Independently Predict Early Arrhythmias in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2466–8.

**Taylor M**, Slavov D, Salcedo E, et al. Tafazzin gene mutations are uncommon causes of dilated cardiomyopathy in adults. *Cardiogenetics.* 2011;1:e4.

**Te Riele AS**, Agullo-Pascual E, James CA, et al. Multilevel analyses of SCN5A mutations in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy suggest non-canonical mechanisms for disease pathogenesis. *Cardiovasc Res.* 2017;113:102-111.

**Tharp CA**, Haywood ME, Sbaizero O, Taylor MRG, Mestroni L. The Giant Protein Titin's Role in Cardiomyopathy: Genetic, Transcriptional, and Post-translational Modifications of TTN and Their Contribution to Cardiac Disease. *Front Physiol.* 2019;10:1436.

**Truszkowska GT**, Bilińska ZT, Kosińska J, et al. A study in Polish patients with cardiomyopathy emphasizes pathogenicity of phospholamban (PLN) mutations at amino acid position 9 and low penetrance of heterozygous null PLN mutations. *BMC Med Genet.* 2015;16:21.

**Van Berlo JH**, De Voogt WG, Van der Kooi AJ, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med.* 2005;83:79–83.

**Van Rijsingen IA**, Arbustini E, Elliott P, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooi AJ, et al. Risk Factors for Malignant Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers: A European Cohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:493-500.

**Van Rijsingen IA**, Van der Zwaag PA, Groeneweg JA, et al. Outcome in phospholamban R14del carriers: results of a large multicentre cohort study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7:455–465.

**Van Spaendonck-Zwarts KY**, Van Hessem L, Jongbloed JD, et al. Desmin-related myopathy. *Clin Genet.* 2011;80:354-366.

**Ware JS**, Amor-Salamanca A, Tayal U. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2293–2302.

**Ware JS, Cook SA.** Role of titin in cardiomyopathy: from DNA variants to patient stratification. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:241-252.

***ANEXOS***

## **ANEXO 1. Publicaciones y comunicaciones surgidas de esta tesis**

### **Publicaciones**

Peña-Peña ML, Monserrat L. **Risk Stratification in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. The Role of Genetic Testing.** Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2019;72:333-340.

Peña-Peña ML, Ochoa JP, Barriales-Villa R, Cicerchia M, Palomino-Doza J, Salazar-Mendiguchía J, Lamounier A, Trujillo JP, Garcia-Giustiniani D, Fernandez X, Ortiz-Genga M, Monserrat L, Crespo-Leiro Maria Generosa. **Utilidad clínica del estudio genético en pacientes con miocardiopatía dilatada.** Aceptado en Medicina Clínica en mayo de 2020, Ref. MEDCLI-D-20-00165R2.

Peña-Peña ML, Ochoa JP, Barriales-Villa R, Cicerchia M, Palomino-Doza J, Salazar-Mendiguchía J, Lamounier A, Trujillo JP, Garcia-Giustiniani D, Fernandez X, Ortiz-Genga M, Monserrat L, Crespo-Leiro Maria Generosa. **Prognostic implications of pathogenic truncating variants in the *TTN* gene.** [published online ahead of print, 2020 May 1]. Int J Cardiol. 2020;S0167-5273(20)31896-9.

### **Comunicaciones presentadas en congresos**

María Luisa Peña Peña , Julián Palomino Doza , Juan Pablo Ochoa , Xusto Fernández Fernández , Roberto Barriales Villa , María Generosa Crespo-Leiro , José Manuel Vazquez-Rodríguez y Lorenzo Monserrat Iglesias. **Bases genéticas de la miocardiopatía dilatada.** Rev Esp Cardiol. 2015;68 Supl 1:1049

Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada

Joel Salazar-Mendiguchía , Pablo García-Pavía , María Luisa Peña-Peña , Tomás Ripoll-Vera , Esther Zorio-Grima, Vicente Climent-Payá , Raquel Yotti-Álvarez y Roberto Barriales-Villa. **Registro Español de Cardiolaminopatías (RedLamina)**. Rev Esp Cardiol 2017;70 Supl 1:115.

M.N. Cicerchia, M.L. Pena Pena, J. Salazar Mendiguchia, J. Ochoa, A. Lamounier Junior, J.P. Trujillo, J. Palomino Doza, I. Cardenar Reyes, D. Garcia Giustiniani, X. Fernandez Fernandez, J. Barraza Garcia, J. Rodriguez Garrido, R. Barriales Villa, M. Ortiz Genga, L. Monserrat Iglesias. **Prognostic implications of pathogenic truncating variants in the *TTN* gene**. European Heart Journal 2018;39 Supl 1:876.

**ANEXO 2. Información clínica detallada de las familias con truncamientos en *TTN***

Family	Patient	Variant	Gender	Age (DX/FU)	Diagnosis	ECG	LVEDD (mm)	EF (%)	Events	Comments
41958	II:3	Thr300Aspfs*23	F	51 (62)	DCM	Sinus LBBB	62	24	Death of unknown cause (62)	Brother with bicuspid aortic valve and EF 40%
36814	II:3	Glu3810*	M	56 (58)	DCM	AF	59	37	No	
	II:2	Glu3810*	M	61 (61)	DCM	AF, NSVT	71	31	No	
	I:2	Sin estudio	F	71 (83)	DCM	AF	59	36	No	
	III:1	Glu3810*	F	36	Unaffected	Sinus	46	70	No	
36815	II:4	Asn4176*	M	57 (74)	DCM	AF, NSVT, LBBB	66	18	Heart transplant (61) Death of unknown cause (74)	
	II:8	Asn4176*	F	56	Unaffected	Sinus	39	83	No	
25921	II:2	Arg4375*	M	60 (60)	DCM	NSVT	62	27	Aborted sudden cardiac death (60)	Non-compaction, deafness
	III:2	Arg4375*	M	32	Unaffected	Sinus	48	58	No	
41933	II:4	Arg8272*	M	41 (42)	DCM	Sinus	68	25	Heart transplant (42)	
	III:1	Arg8272*	F	16 (29)	DCM	NSVT	54	35	No	
	III:2	Arg8272*	F	8	Unaffected	Sinus	39	50	No	
41871	II:2	Tyr9697*	M	52 (76)	DCM	AF, NSVT	63	18	Heart transplant (65)	Father died at age 57
	II:3	Tyr9697*	M	60	Unaffected	Sinus	46	78	No	
	IV:1	Tyr9697*	M	17 (20)	DCM	High voltage	56	62	No	
	III:1	Tyr9697*	F	49	Unaffected	Sinus	45	56	No	
41930	II:2	Trp13407*	M	43	DCM	Sinus	57	40	No	
	I:1	Sin estudio	M	45	DCM	-	-	-	Heart failure death (45)	
	III:1	Trp13407*	M	23	DCM	Sinus	56	40	No	
	III:2	Trp13407*	F	16	Unaffected	Sinus	42	54	No	
41937	II:3	Val16403Glufs*33	M	40 (55)	DCM	AF	63	21	No	Brother died suddenly at age 36
	III:1	Val16403Glufs*33	F	12	Unaffected	Sinus	46	60	No	
41932	III:2	Lys16797Argfs*25 Gly868Ser	F	51 (58)	DCM	Sinus, LBBB	47	31	Sudden cardiac death (58)	
	II:5	Lys16797Argfs*25	M	56 (80)	DCM	AF, sinus dysfunction	64	35	Heart transplant (61)	
	III:3	Sin estudio	M	48 (48)	DCM	Sinus	72	20	Non-cardiovascular death (48)	
	III:5	Sin estudio	M	40 (58)	DCM	Sinus	51	29	Non-cardiovascular death (58)	
	IV:1	Lys16797Argfs*25	F	37	Unaffected	Sinus	47	61	No	
	IV:2	Lys16797Argfs*25	M	34	Unaffected	Sinus	55	64	No	
	IV:3	Gly868Ser	M	25	DCM	Sinus	56	45	No	Apical non-compaction
41869	II:3	Tyr17457*	M	40 (50)	DCM	Negative T waves	68	33	Heart transplant (47)	Brother and mother with DCM
	II:1	Tyr17457*	F	69	Unaffected	Sinus	52	75	No	

*Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada*

	II:2	Tyr17457*	F	52	Unaffected	Sinus	47	57	No	
<b>33818</b>	II:2	Arg17841*	F	34 (37)	DCM	Sinus	68	33	Heart transplant (35) Heart failure death (37)	
	I:1	Sin estudio	M	55	DCM	-	-	-	Sudden cardiac death (55)	
<b>41925</b>	II:6	Pro18608Glnfs*3	M	19 (27)	DCM	Negative T waves	68	22	Heart transplant (19)	Elevated serum CK
<b>3567</b>	II:2	No portador	M	58 (73)	DCM	Sinus	70	11	No	LV hypertrabeculation
	II:5	Glu3810*	M	57 (63)	DCM	Sinus	65	23	Heart transplant (65)	Non-compaction
	I:2	Sin estudio	F	51	Unspecified cardiopathy	-	-	-	Sudden cardiac death (51)	
	III:5	Glu3810*	F	28	Unaffected		53	84	No	
<b>51338</b>	II:3	Ala12453Serfs*14	F	35 (39)	DCM	Low voltage	43	49	No	
	II:5	Sin estudio	F	31	DCM	-	-	-	Died while waiting for a transplant	Peripartum diagnosis

F: female; M: male; Dx: diagnosis; FU: follow-up; DCM: dilated cardiomyopathy; ECG: electrocardiogram; LBBB: left bundle branch block; AF: atrial fibrillation; NSVT: non-sustained ventricular tachycardia; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; EF: ejection fraction; CK: creatine-kinase.

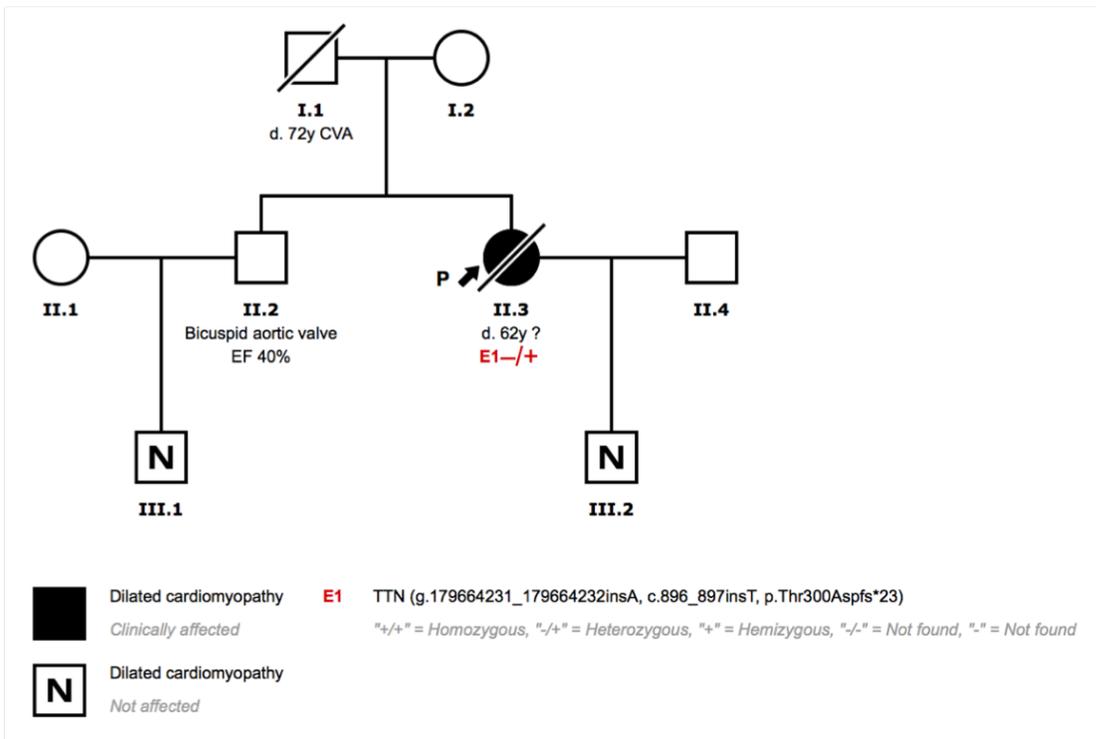
**ANEXO 3. Árboles genealógicos de las familias con truncamientos en *TTN***

Los cuadrados y los círculos indican individuos masculinos y femeninos, respectivamente.

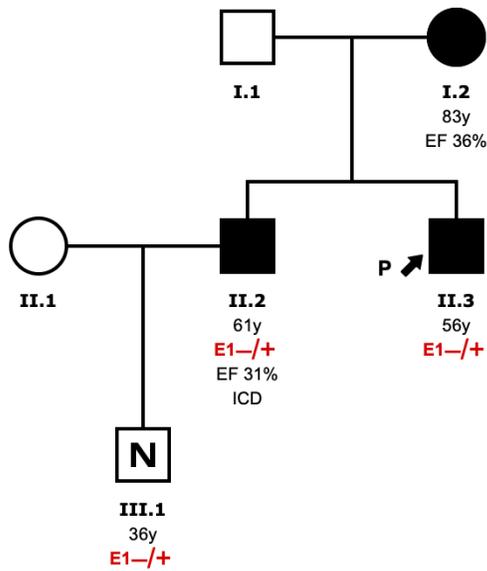
Las flechas indican los probandos. Los símbolos con una barra oblicua indican los familiares fallecidos. Los símbolos sólidos en negro son familiares afectados y los que contienen una “N” son los no afectados. La letra “E” hace referencia a la mutación identificada.

SCD indica muerte súbita cardíaca; CAD, enfermedad coronaria; CVA, enfermedad cerebrovascular; EF, fracción de eyección; ICD, desfibrilador; HTx, trasplante cardíaco; HF, insuficiencia cardíaca.

Familia 41958



Familia 36814



Dilated cardiomyopathy  
Clinically affected

E1

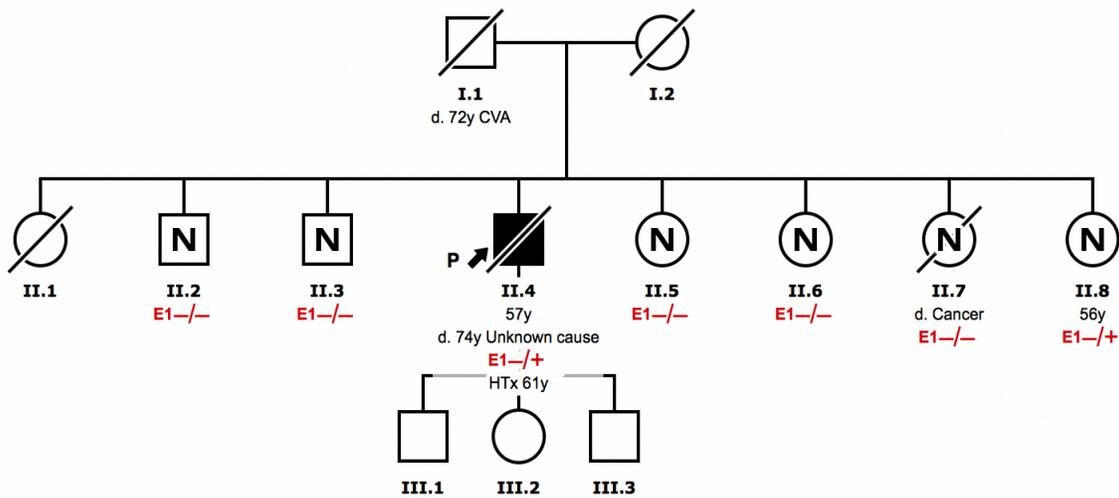
TTN (g.179605443C>A, c.11428G>T, p.Glu3810\*)

"+/+" = Homozygous, "-/+ " = Heterozygous, "+ " = Hemizygous, "-/- " = Not found, "- " = Not found



Dilated cardiomyopathy  
Not affected

**Familia 36815**

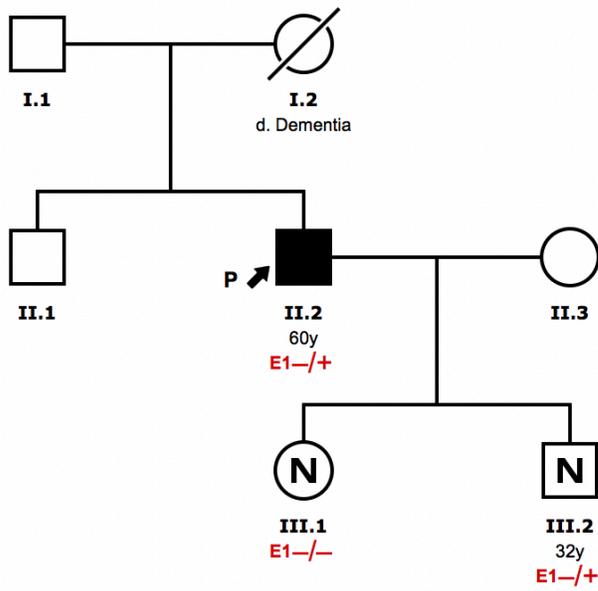


Dilated cardiomyopathy  
*Clinically affected*

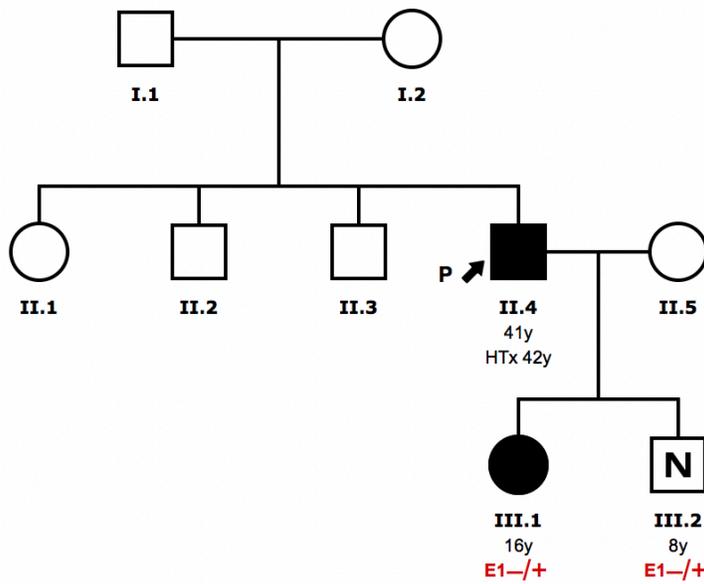
N Dilated cardiomyopathy  
*Not affected*

**E1** TTN (g.179604349\_179604350insA, c.12525\_12526insT, p.Asn4176\*)  
 "+/+" = Homozygous, "-/+" = Heterozygous, "+" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found

Familia 25921



Familia 41933

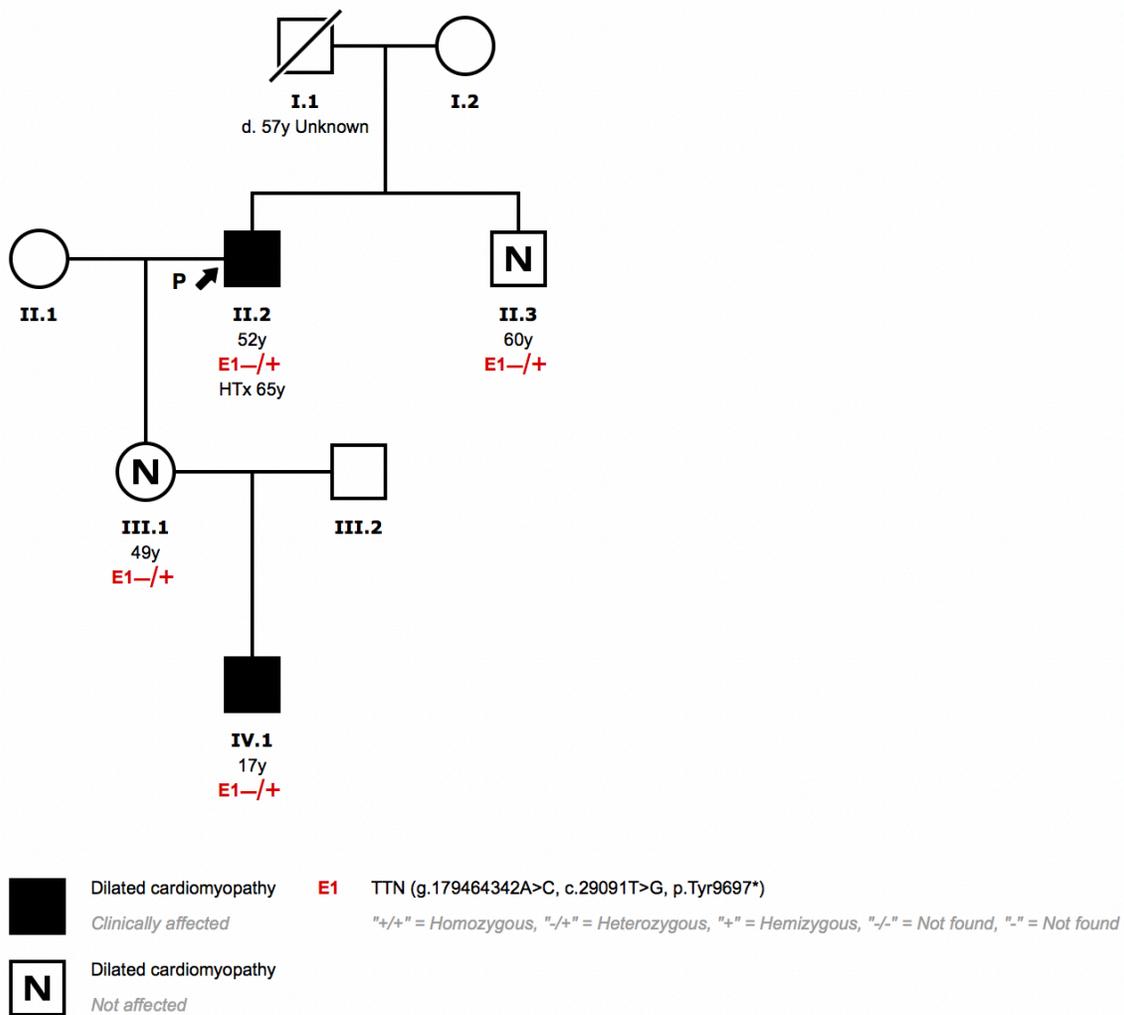


Dilated cardiomyopathy  
 Clinically affected

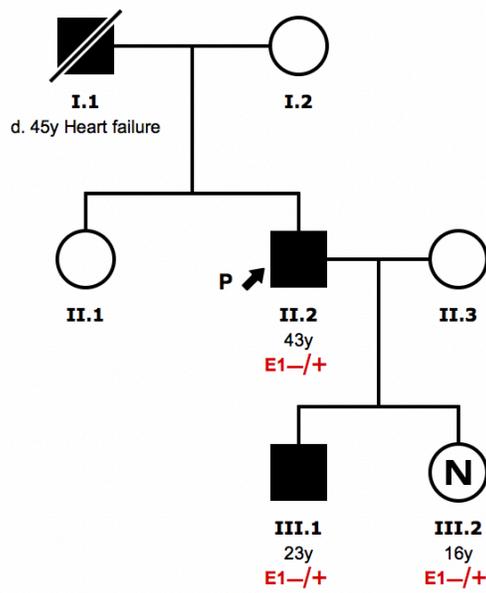
N Dilated cardiomyopathy  
N Not affected

**E1** TTN (g.179474028G>A, c.24814C>T, p.Arg8272\*)  
 "+/+" = Homozygous, "-/+" = Heterozygous, "+-" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found

**Familia 41871**



**Familia 41930**



Dilated cardiomyopathy  
*Clinically affected*

**E1**

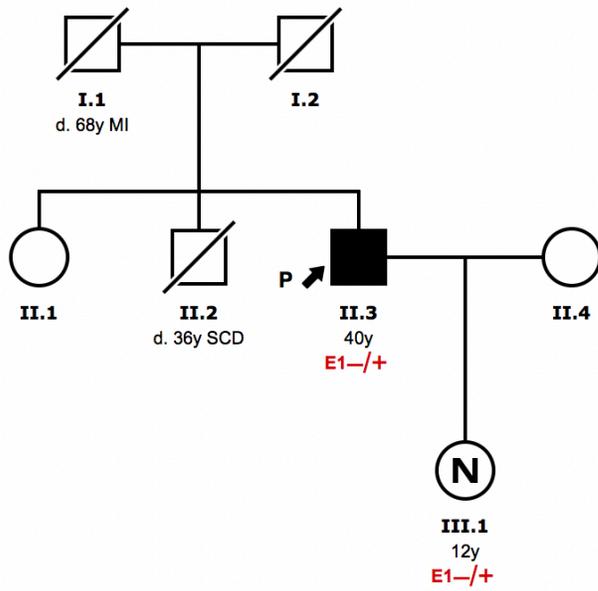
TTN (g.179444509C>T, c.40220G>A, p.Trp13407\*)

"+/" = Homozygous, "-/" = Heterozygous, "+" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found



Dilated cardiomyopathy  
*Not affected*

**Familia 41937**



Dilated cardiomyopathy  
Clinically affected

**E1**

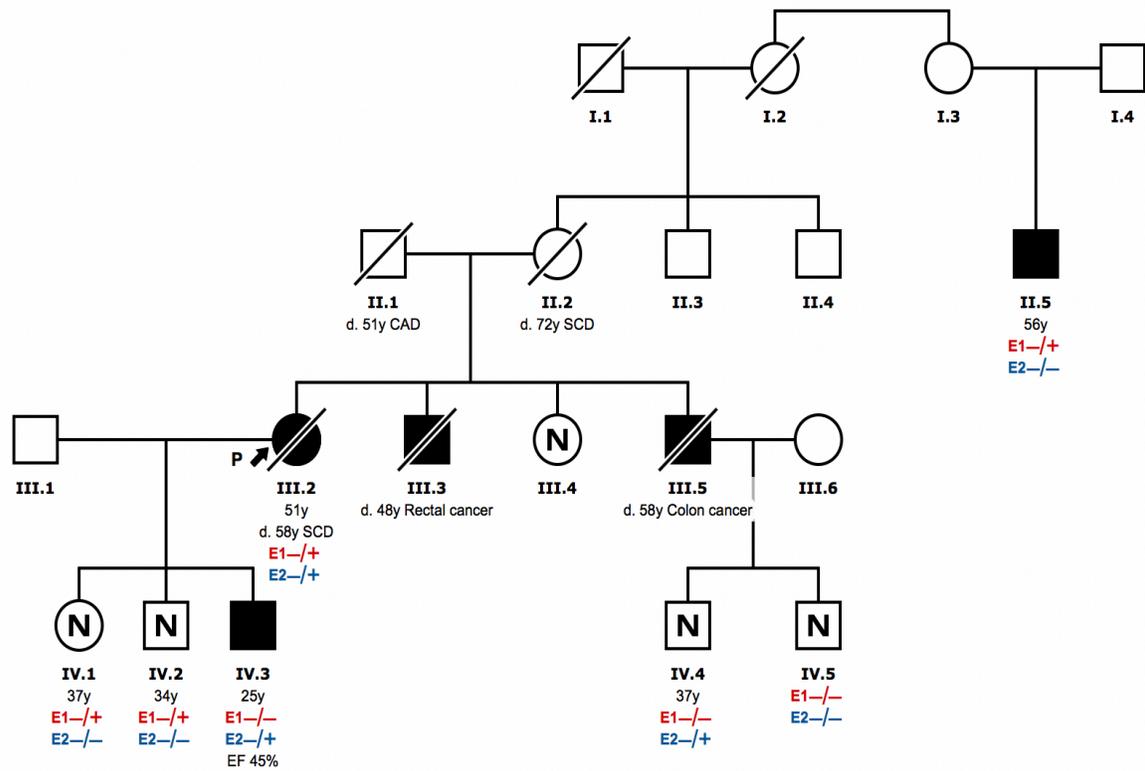
TTN (g.179434456delA, c.49208delT, p.Val16403Glufs\*33)

"+/" = Homozygous, "-/" = Heterozygous, "+" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found



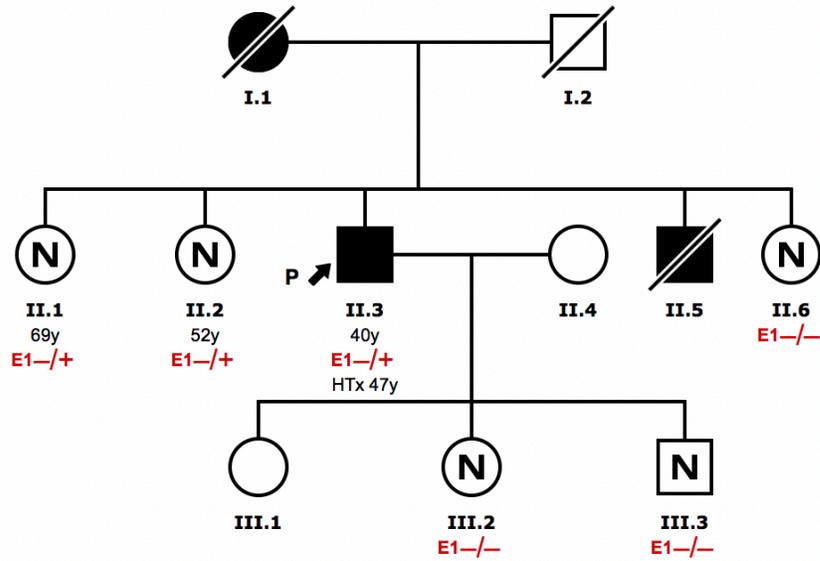
Dilated cardiomyopathy  
Not affected

**Familia 41932**



<p><b>■</b> Dilated cardiomyopathy <i>Clinically affected</i></p> <p><b>N</b> Dilated cardiomyopathy <i>Not affected</i></p>	<p><b>E1</b> TTN (g.179433275delT, c.50390delA, p.Lys16797Argfs*25) *+/* = Homozygous, +/- = Heterozygous, + = Hemizygous, -/- = Not found, " = Not found</p> <p><b>E2</b> MYBPC3 (g.47358942C&gt;T, c.2602G&gt;A, p.Gly868Ser) *+/* = Homozygous, +/- = Heterozygous, + = Hemizygous, -/- = Not found, " = Not found</p>
--	---

**Familia 41869**

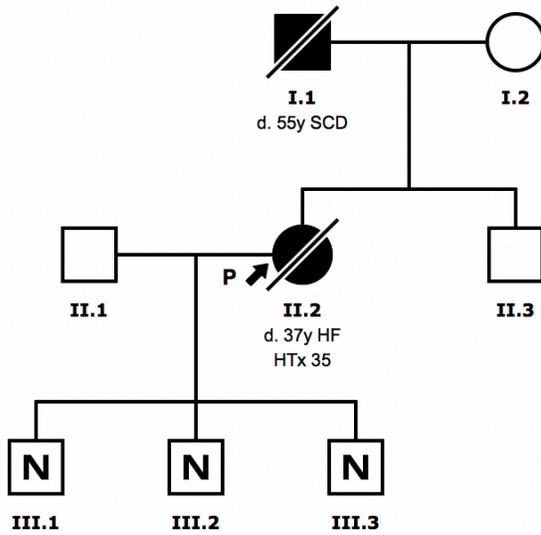


Dilated cardiomyopathy  
*Clinically affected*

N Dilated cardiomyopathy  
*Not affected*

E1 TTN (g.179431293A>C, c.52371T>G, p.Tyr17457\*)  
 "+/+" = Homozygous, "-/+" = Heterozygous, "+-" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found

Familia 33818

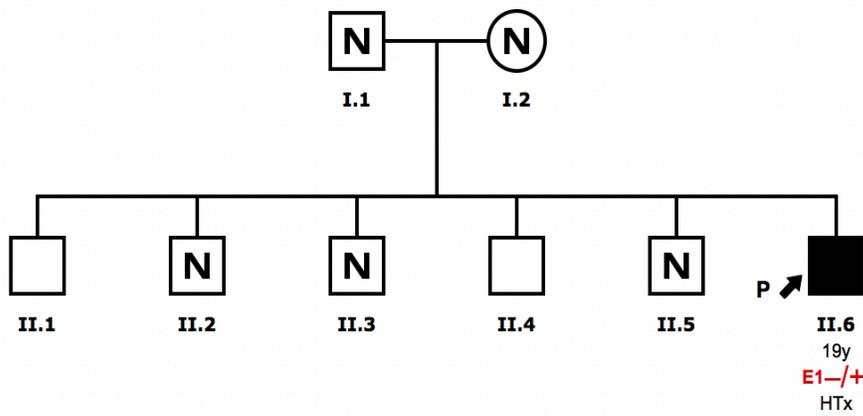


 Dilated cardiomyopathy  
*Clinically affected*

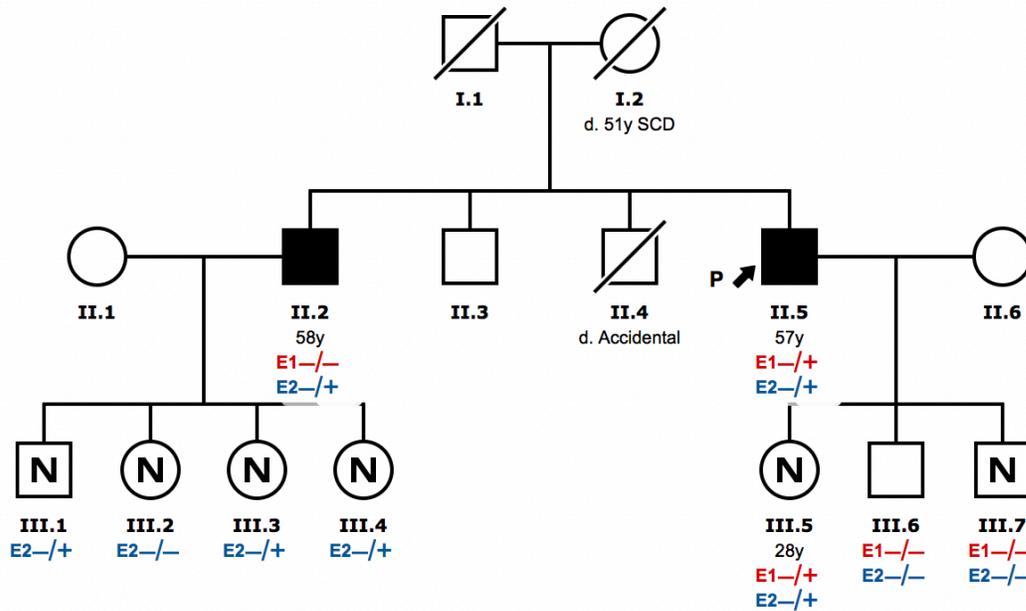
 Dilated cardiomyopathy  
*Not affected*

**E1** TTN (g.179430143G>A, c.53521C>T, p.Arg17841\*)  
"+/+" = Homozygous, "-/+ " = Heterozygous, "+ " = Hemizygous, "-/-" = Not found, "- " = Not found

Familia 41925

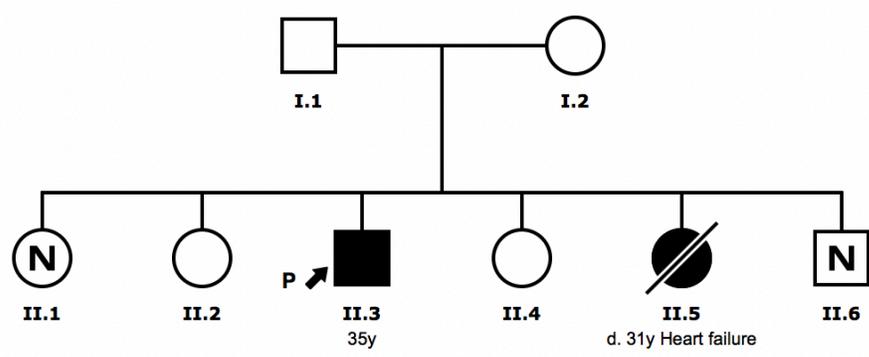


**Familia 3567**



<p><b>■</b> Dilated cardiomyopathy <i>Clinically affected</i></p> <p><b>□</b> Dilated cardiomyopathy <i>Not affected</i></p>	<p><b>E1</b> TTN (g.179605443C&gt;A, c.11428G&gt;T, p.Glu3810*) "+/+" = Homozygous, "-/+ " = Heterozygous, "+ " = Hemizygous, "-/- " = Not found, "- " = Not found</p> <p><b>E2</b> TMEM43 (g.14171039T&gt;C, c.140T&gt;C, p.Phe47Ser) "+/+" = Homozygous, "-/+ " = Heterozygous, "+ " = Hemizygous, "-/- " = Not found, "- " = Not found</p>
--	---

Familia 51338



 Dilated cardiomyopathy  
*Clinically affected*

 Dilated cardiomyopathy  
*Not affected*

**E1** TTN (g.179449922\_179449923insT, c.37356\_37357insA, p.Ala12453Serfs\*14)  
"+/+ " = Homozygous, "-/+ " = Heterozygous, "+ " = Hemizygous, "-/- " = Not found, "- " = Not found

## ANEXO 4. Documento de información y consentimiento informado



**BIOBANCO A CORUÑA**

### DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARTICIPANTE EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

**TÍTULO LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:** COLECCIÓN DE MUESTRAS PARA LA INVESTIGACIÓN DE CARDIOPATÍAS FAMILIARES.

**IDENTIDAD RESPONSABLE:** DR. ROBERTO BARRIALES VILLA.

**SERVICIO MÉDICO / GRUPO DE INVESTIGACIÓN:** UNIDAD DE REFERENCIA DE CARDIOPATÍAS FAMILIARES. SERVICIO DE CARDIOLOGÍA.

**CENTRO HOSPITALARIO:** XERENCIA XESTIÓN INTEGRADA A CORUÑA (XXIAC). – INSTITUTO INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA A CORUÑA (INIBIC)

#### **FINALIDAD DE LA PARTICIPACIÓN.-**

**Le invitamos a colaborar en la Línea de investigación de cardiopatías familiares.**

Las muestras obtenidas para el diagnóstico o control de las enfermedades una vez empleadas con esta finalidad, resultan también útiles y necesarias para ser utilizadas en investigación. De hecho, muchos de los avances científicos obtenidos en los últimos años en medicina son fruto de este tipo de estudios.

Toda investigación biomédica requiere recoger datos y muestras biológicas de personas afectadas por la patología a estudiar y de personas no afectadas por dicha enfermedad, para analizarlas y obtener conclusiones para conocer mejor y avanzar en el diagnóstico y/o tratamiento de las enfermedades que se van a investigar.

El objetivo principal de esta **Línea de investigación** es poder utilizar estas muestras en los distintos proyectos de investigación en los que participe el responsable de la misma, el **Dr. Roberto Barriales Villa** y cualquier otro personal adscrito o colaborador del Grupo de Investigación del Servicio de Cardiología del CHUAC - XXIAC y/o del INIBIC; siempre y cuando, dichos estudios se enmarquen en el análisis de las patologías cardíacas en general, y particularmente cardiopatías familiares.

**Debe saber que la realización de los proyectos de investigación en los que se utilicen muestras humanas, será previamente autorizada por el Comité de Ética competente.**

La finalidad principal de esta investigación es progresar en el conocimiento de la patología a estudiar y en su prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento, tanto médico como quirúrgico.

Toda la información que le facilitamos en este documento y la actividad del Grupo de investigación y el Biobanco están reguladas por la *Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD)*, la *Ley 14/2007, de 3 de Julio de Investigación Biomédica (LIBM)*, el *Real Decreto 1716/2011, de 11 de noviembre*.

**Su participación es totalmente voluntaria.** Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en cualquier momento posterior a la firma sin tener que explicar los motivos. **Su no-participación o retirada posterior del consentimiento no afectará en modo alguno a su atención sanitaria presente o futura. Antes de firmar el consentimiento puede preguntarnos cualquier duda que le surja o consultar con terceras personas.**

#### **MUESTRAS BIOLÓGICAS E INFORMACIÓN ASOCIADA. RIESGOS.-**

**MUESTRAS BIOLÓGICAS** (*Sangre, Líquidos Biológicos, Tejidos*) que se le han obtenido durante su atención sanitaria en este centro hospitalario y que ya no es necesario utilizarlas para la finalidad por la que se obtuvieron.

El responsable guardará y dispondrá de estas muestras sobrantes para realizar los estudios de investigación biomédica. Las muestras y la información asociada a las mismas se almacenarán en las áreas establecidas para tal fin, dentro de las instalaciones de la Xerencia Xestión Integrada A Coruña, bajo la responsabilidad del **Dr. Roberto Barriales Villa**.

**Es muy importante subrayar que, para la obtención de las muestras, no se le someterá a ninguna prueba ni riesgo adicional a los que deriven de su adecuada atención médica.**

**La donación de estas muestras no impedirá que usted o su familia puedan usarlas, cuando sea necesario por motivos de salud, siempre que estén disponibles y no hayan sido anonimadas.**

**INFORMACIÓN CLÍNICA** que, junto con los resultados de los estudios realizados en las muestras, nos permita extraer conclusiones útiles para el manejo de las enfermedades. Para el buen desarrollo de los estudios de investigación, es necesario obtener datos clínicos relativos al donante de las muestras, por lo que necesitaremos acceder a su historia clínica para recabar la información que será conservada junto a la muestra. (*Más información en el apartado de Confidencialidad.*)

En caso de ser necesaria alguna información o muestra adicional, y siempre que usted nos lo autorice en la hoja de consentimiento, la institución sanitaria se podría poner en contacto con usted para solicitarle nuevamente su colaboración.

#### **CONDICIONES DE LA DONACIÓN.-**

La donación y utilización de muestras biológicas humanas será gratuita, por lo que usted no obtendrá ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico por la misma. Usted renuncia a cualquier derecho de naturaleza económica, patrimonial o potestativa sobre los resultados o potenciales beneficios económicos que puedan derivarse de las investigaciones que se realicen con la muestra que cede.

Tampoco obtendrá ningún otro beneficio directo para su salud como resultado de su donación. Sin embargo, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de su muestra y de muchas otras pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas.

La titularidad de los resultados de la investigación corresponderá al investigador y a la Institución donde se realice la investigación.

#### **CONFIDENCIALIDAD.-**

Toda la información referida a usted será considerada confidencial y tratada en base a las indicaciones establecidas en la normativa indicada al inicio de este documento. Tal información sólo estará disponible para el personal autorizado, el cual tiene el **deber legal de guardar secreto**. Sus muestras y sus datos clínicos asociados a las mismas, pasarán a formar parte del fichero de datos de la Xerencia Xestión Integrada A Coruña (XXIAC).

**Para garantizar la confidencialidad de su identidad (asegurar que la información de su muestra no se relaciona con su identidad), su muestra sólo irá identificada, desde su entrada en la investigación, con un código.** Sólo este código, y nunca su identidad aparecerá en el material con el que se trabaje. La relación entre su código y su identidad, quedará custodiada por el personal autorizado, en una base de datos que cumple todos los requisitos legales exigidos. De esta manera podemos asegurar que cualquier información que se obtenga a partir de sus muestras, permanezca confidencial pero pueda ser asociada a sus datos, por si fuera información de interés clínico.

La cesión de las muestras y los datos asociados a las mismas, a los investigadores colaboradores con esta investigación, se realizará de manera codificada (se mantendrá por el investigador responsable en este centro el vínculo que relaciona su identidad con la muestra cedida). A todos ellos se les exigirá que nos garanticen que trabajarán con el mismo nivel de protección de datos exigido por la normativa española.

Por otro lado, es posible que los resultados de las investigaciones sean publicados en la literatura científica, pero entendiendo estos resultados como los obtenidos de la totalidad de las muestras, no los resultados individuales. Si este fuera el caso, su identidad permanecerá completamente confidencial y nunca formará parte de ninguna publicación.

Con su aceptación a participar con esta línea de investigación de la insuficiencia cardíaca usted accede a que esta información pueda ser transferida en las mencionadas condiciones. Usted puede no autorizarnos a realizar las cesiones aquí indicadas, indicando su decisión en el apartado correspondiente de la hoja del consentimiento informado.

Puede ejercitar los **DERECHOS ACCESO, RECTIFICACIÓN, CANCELACIÓN Y/O OPOSICIÓN (DERECHOS ARCO)** que le reconoce la normativa española, dirigiendo su solicitud por escrito junto a una copia de su DNI (con el fin de garantizar que el ejercicio de estos derechos es realizado por la persona autorizada para ello) a:

- **ENTREGA EN PERSONA**, en la Unidad de Referencia de Cardiopatías Familiares, del Servicio de Cardiología de la XXIAC, a la atención del Dr. Roberto Barriales Villa.
- **CORREO POSTAL**: Dr. Roberto Barriales Villar. Unidad de Referencia de Cardiopatías Familiares. Servicio de Cardiología. Instituto de Ciencias de la Salud. Hospital Marítimo de Oza. Xerencia Xestión Integrada A Coruña.
- **CORREO ELECTRÓNICO**: [Roberto.Barriales.Villa@sergas.es](mailto:Roberto.Barriales.Villa@sergas.es)

Usted puede contactar con el responsable de la Línea de investigación de insuficiencia cardíaca, D. Roberto Barriales Villa si le surge cualquier duda sobre su participación en esta investigación, en el **Teléfono: 981 17 80 00 – Extensión: 293601**. En todo momento se pondrán los medios necesarios para facilitarle la información más adecuada.

Si usted decide **REVOCAR SU CONSENTIMIENTO**, deberá hacernos llegar, de cualquiera de las maneras descritas anteriormente, a la atención del responsable de esta investigación D. Roberto Barriaes Villa, la hoja de revocación totalmente cubierta y firmada que aparece al final de este documento.

Usted debe saber que la revocación tendrá efectos a partir del momento en que se formalice y no afectará a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo hasta ese momento.

#### **RESTRICCIONES DE USO DE LA MUESTRA.-**

Usted puede indicarnos si quiere establecer algún tipo de restricción sobre sus muestras y datos, en relación a su posible uso en determinados proyectos de investigación o en cuanto a determinadas cesiones. Para ello dispone de un apartado específico en la hoja de firma del consentimiento informado.

#### **INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.-**

La evaluación de los resultados se hará sólo por grupos (por ejemplo, hombres / mujeres, grupos de edad, diagnósticos, etc.) y no de forma individual. Debe comprender que los resultados de valor que se pudieran obtener provendrían del estudio de múltiples muestras, y en ningún caso de la suya exclusivamente.

Las implicaciones médicas de los resultados de las distintas pruebas, si es que los hay, sólo serán conocidas cuando se haya completado la investigación.

El responsable de la investigación tendrá a disposición de los participantes la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilicen las muestras y datos.

En determinadas circunstancias el Comité de Ética competente podrá decidir si es necesario contactar con el participante para facilitarle información de manera individualizada.

Las diferentes investigaciones en las que se utilicen sus muestras y datos pueden requerir la realización de **estudios de biología celular y genéticos**, y a partir de ellos se puede obtener información que puede ser relevante para su salud o la de su familia. En los **estudios genéticos** se puede descubrir información no buscada, lo que se denominan hallazgos inesperados. Cuando esto se produzca, los resultados obtenidos serán validados y analizados por profesionales para determinar si son fiables en un porcentaje óptimo que aconseje su comunicación a las personas afectadas.

**Usted debe saber que tiene derecho a conocer, o no, la información obtenida con el análisis de sus muestras.**

**En el caso de que usted decida no ser informado, la ley establece que cuando la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares, un Comité de expertos estudiará el caso y deberá decidir entre la conveniencia o no de informar a los afectados o a sus representantes legales.**

#### **DESTINO FINAL DE LA MUESTRA**

Cuando así lo determine la persona responsable de la Línea de investigación con la que usted accedió a colaborar con sus muestras y datos, y siempre que así lo autorice en la hoja de firma del consentimiento informado, las muestras sobrantes junto a los datos asociados serán depositadas en el Biobanco A Coruña.

Los Biobancos son bancos de almacenamiento de muestras de origen humano para su utilización en investigaciones nacionales o internacionales dentro del campo de la biomedicina. Su funcionamiento se centra en gestionar, bajo criterios de seguridad, calidad y eficiencia; la recepción, procesamiento, almacenamiento y posterior cesión de muestras a los investigadores solicitantes, para que utilicen las mismas en sus proyectos de investigación; siempre y cuando, éstos cumplan todos los requisitos éticos y legales exigibles para este tipo de prácticas.

El Biobanco guardará y dispondrá de estas muestras sobrantes para realizar los estudios de investigación biomédica. Las muestras y la información asociada a las mismas se almacenarán en las áreas establecidas para tal fin, dentro de las instalaciones de la Xerencia Xestión Integrada A Coruña, bajo la responsabilidad de la Dirección del Biobanco A Coruña.

La cesión de las muestras y los datos asociados a las mismas, a los investigadores solicitantes de las muestras, comunitarios (países miembros de la Unión Europea) o extracomunitarios (no miembros), se efectuará con carácter general de manera anónima o disociada, es decir, sólo se cederá la muestra asociada a datos genéricos, sin que se pueda identificar por medios razonables su identidad. En las investigaciones en las que se considere necesario para el desarrollo de las mismas, a propuesta del investigador responsable y previa autorización del comité de ética competente, podrán enviarse sus muestras codificadas (se mantendrá por el biobanco el vínculo que relaciona su identidad con la muestra cedida). A todos ellos se les exigirá que nos garanticen que trabajarán con el mismo nivel de protección de datos exigido por la normativa española.

## Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada



**BIOBANCO A CORUÑA**

El Biobanco A Coruña asume como propio todo lo descrito en los apartados previos de este documento en relación a la confidencialidad, los posibles hallazgos, etc.

El biobanco podrá repercutir únicamente los costes de obtención, procesado y envío de las muestras a los investigadores/instituciones que las solicitaron.

### **BIOBANCO A CORUÑA**

**TITULAR DIRECCIÓN CIENTÍFICA:** Angel Concha López

TELÉFONO DE CONTACTO: 981 17 64 37. CORREO ELECTRÓNICO: [BioBanco.CHUAC@sergas.es](mailto:BioBanco.CHUAC@sergas.es)

### **CIERRE DEL BIOBANCO.-**

De producirse un eventual cierre del biobanco o revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en la página web del Biobanco y/o Centro Hospitalario [http://www.inibic.es/inv\\_apoyo\\_biobanco.html](http://www.inibic.es/inv_apoyo_biobanco.html) y en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica del Instituto de Salud Carlos III (ISC III), con página web [www.isciii.es](http://www.isciii.es), con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras.

*Muchas gracias por su colaboración.*



XUNTA DE GALICIA  
CONSELLERÍA DE SANIDADE



SERVIZO  
GALEGO  
de SAÚDE | Xerencia Xestión Integrada  
A Coruña

BIOBANCO A CORUÑA

### CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE MAYOR DE EDAD

(Espacio para colocar la etiqueta con los datos del donante muestra)

Yo,..... (Nombre y apellidos del participante manuscritos) he leído la hoja de información y pude hacer todas las preguntas que consideré necesarias, y acepto participar en la Línea de investigación de cardiopatías familiares con mis muestras y datos para que se utilicen en las condiciones que me han informado.

**RESTRICCIONES DE USO (usted podrá indicarnos cruzando la correspondiente casilla las restricciones de uso que considere. En caso de no marcar ninguna casilla entenderemos que NO manifiesta ninguna condición de uso).**

- NO** autorizo a utilizar mis muestras y datos en investigaciones que .....
- NO** autorizo a que consulten y obtengan información de mi historia clínica.
- NO** acepto que contacten conmigo cuando sea necesario.
- NO** quiero ser informado de los resultados de las investigaciones que sean de interés para mi salud.
- NO** autorizo la cesión de mis muestras y datos de manera codificada (disociada).
- NO** autorizo la cesión de mis muestras y datos fuera de la Unión Europea.
- NO** autorizo el depósito en el **Biobanco A Coruña** de mis muestras y datos en las condiciones indicadas en la hoja de información

**Si acepta que se contacte con usted cuando sea necesario, por favor indique su Teléfono / E-mail de contacto:**

.....

**Firma del participante**

Identidad del participante: .....

**Firma de la persona que informa**

Identidad de la persona que informa: .....

**Firma del testigo**

Confirmando el consentimiento verbal del participante, el cual lo autoriza a firmar en su nombre

Identidad del testigo: ..... DNI: .....

Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante no pueda leer y/o escribir y delegue la firma en el testigo.

**Firma del representante legal**

Identidad representante legal: ..... DNI: .....

Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante esté incapacitado legalmente.

En ....., a ..... de ..... de .....

**Le agradecemos su desinteresada colaboración con el avance de la ciencia y la medicina.**

### REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D./Dña: ..... con DNI .....

Revoco / anulo el consentimiento prestado en fecha: .....

Y no deseo proseguir la donación voluntaria realizada al .....(nombre del Centro Sanitario), que doy con esta fecha por finalizada.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LAS MUESTRAS.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE MIS DATOS PERSONALES.

La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.

SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE MIS DATOS Y MUESTRAS.

Fdo.:

En.....a.....de.....de 20.....

---

Yo, D./Dña: ..... con DNI .....

En calidad de: (señale la opción aplicable a su caso)

Testigo que firma en lugar

Representante legal

de D./Dña: ..... con DNI .....

Revoco / anulo el consentimiento prestado en fecha: .....

Y no deseo proseguir la donación voluntaria realizada al .....(nombre del Centro Sanitario), que doy con esta fecha por finalizada.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LAS MUESTRAS.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE MIS DATOS PERSONALES.

La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.

SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE MIS DATOS Y MUESTRAS.

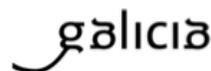
Fdo.:

En.....a.....de.....de 20.....

## ANEXO 5. Aprobación del Comité de Ética de de A Coruña-Ferrol



Secretaría Técnica  
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia  
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade  
Edificio Administrativo San Lázaro  
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Tel: 881 546425; ceic@sergas.es



### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE A CORUÑA-FERROL

Carlos Rodríguez Moreno, Secretario del Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol

#### CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 10/21/2015 el estudio:

**Título:** Utilidad de la genética en el estudio de la miocardiopatía dilatada  
**Promotor:** M.ª Luisa Peña Peña  
**Tipo de estudio:** Otros  
**Version:**  
**Código del Promotor:**  
**Código de Registro:** 2015/577

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, y el la Circular nº 07 / 2004, investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario de A Coruña	M.ª Luisa Peña Peña

\*Le recordamos que, en caso de que no baste con los datos de la colección, para poder acceder a la historia clínica de pacientes y familiares es necesario contar como investigador colaborador con un miembro de la unidad de cardiopatías familiares. Solicitamos que nos facilite el compromiso del mencionado investigador.

En Santiago de Compostela, a  
El secretario

NOMBRE RODRIGUEZ  
MORENO CARLOS -  
NIF 05614327G

Firmado digitalmente por NOMBRE RODRIGUEZ  
MORENO CARLOS - NIF 05614327G  
Nombre de reconocimiento (DN): cn=NOMBRE RODRIGUEZ MORENO CARLOS - NIF 05614327G, o=ES, ou=FNMT, eq=FNMT Clase 2 CA, serial=591299181,  
c=ES  
Fecha: 2015.10.26 11:22:37 +01'00'

