

CARACTERIZACIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN ASOCIADA A HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN UNA POBLACIÓN CHILENA.

Paulina Bustos Araya¹, Andrea Sánchez Rubio¹, Claudia Radojkovic Navarro¹, Paula Honorato Vásquez¹, Natalia Barriga Delgado¹, Katia Sáez Carrillo², Cinthia ElimJannes³, Sylvia M Asenjo Mardones⁴

¹Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, ²Departamento Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción, ³Laboratorio de Genética, Instituto del Corazón (INCOR), Sao Paulo, Brasil, ⁴Departamento Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción; Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción.

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es una de las enfermedades metabólicas crónicas heredables más frecuente, caracterizada por niveles elevados de Colesterol-LDL (C-LDL) y asociada a una alta tasa de morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) precoz. El 90% de los casos de HF son causados por mutaciones en el gen del receptor de LDL (LDLR). El espectro de mutaciones comprende alrededor de 2.000 variantes de LDLR, clasificadas como: patogénicas, probablemente patogénicas o no patogénicas, prevalencia variable según la población. Dentro de ellas se encuentra la mutación p.Asp47Asn (D47N), localizada en el dominio de unión al ligando. Dicha mutación ha sido reportada previamente, clasificada como de patogenicidad incierta y sin caracterización clínica conocida.

Objetivo: Caracterizar la mutación D47N del LDLR asociada a HF en 3 familias chilenas.

Metodología: Estudio descriptivo. Se estudiaron 3 niños portadores de hipercolesterolemia (casos índices, CIs), de 7, 9 y 10 años, y familiares directos por estudio en cascada familiar. Se consideró criterio de probable diagnóstico de HF en los CIs: C-LDL \geq 150 mg/dL, hipercolesterolemia y/o historia familiar de ECV precoz o la presencia de xantomias. La secuenciación de los genes: LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, LIPA y APOE en los CIs se realizó a través de NGS (*Next Generation Sequence*) en plataforma Illumina (Agilent). El estudio en cascada familiar se realizó mediante el análisis del perfil lipídico y genotipificación de la mutación D47N por HRM-PCR y confirmación por secuenciación.

Resultados: Los genotipos encontrados fueron: CI-1 homocigoto para la mutación D47N (C-LDL: 262 mg/dL); CI-2 y CI-3 heterocigotos compuestos con la mutación D47N y duplicación de exones 13-15 (C-LDL: 365 y 392 mg/dL, respectivamente).

El estudio en cascada familiar del CI-1 comprendió un total de 12 familiares directos, encontrando en 3 de ellos la mutación D47N en heterocigosis con un C-LDL de 167 ± 26 mg/dL vs los familiares wildtype (WT, n=8) con C-LDL 91 ± 17 mg/dL ($p < 0,05$). En las familias de los CI-2 y CI-3 se encontró 5 sujetos heterocigotos para la mutación D47N, 6 WT y 3 heterocigotos para la duplicación de exones 13-15 con niveles de C-LDL de 177 ± 27 , 112 ± 37 y 288 ± 6 mg/dL, respectivamente ($p < 0,05$). Al clasificar los individuos de las 3 familias según el genotipo, se encontró que los heterocigotos para D47N presentaron un C-LDL y CT significativamente mayores que los WT (173 ± 25 vs 100 ± 28 mg/dL; 239 ± 26 vs 170 ± 40 mg/dL, $p < 0,0003$). El resto de los parámetros lipídicos no presentó diferencias.

Conclusión: El análisis genético de la HF en niños permitió: 1) identificar la mutación D47N no reportada en Chile; 2) identificar familiares portadores de HF mediante el estudio en cascada familiar y 3) sugerir un rol patogénico de la mutación D47N por su asociación con altos niveles de C-LDL.

Financiamiento: VRID-Semilla N° 219.072.040-S y VRID-Multidisciplinario N°219.072.041-M