

Una nuova mutazione de novo nel gene DMD in una paziente con cardiomiopatia dilatativa: analisi di genetica molecolare e caratterizzazione *in silico*.

CURCI GIORGIA, STALLONE CARLA, FIORELLA ANTONIO², CANNITO SARA³, ADIPIETRO IOLANDA¹

1) Medical Genetics, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Foggia, 70122 Foggia, Italy.

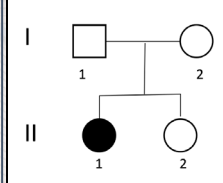
2) Struttura Complessa Ematologia, Policlinico Universitario Riuniti di Foggia.

3) Laboratory Medicine, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Foggia, 70122 Foggia, Italy.

INTRODUZIONE:

La cardiomiopatia dilatativa (CMD) è caratterizzata da dilatazione cardiaca e ridotta funzione sistolica. La maggior parte dei pedigree CMD familiari mostra un modello di ereditarietà autosomica dominante ma è nota anche una forma Xlinked causata da mutazione nel gene codificante per la distrofina (DMD; 300377) sul cromosoma Xp21.

Family pedigree



MATERIALI E METODI:

La tecnica utilizzata: sequenziamento dell'intero esoma (WES) utilizzando la piattaforma Illumina. L'arricchimento è stato eseguito con protocollo DNA prep Illumina con Enrichment (San Diego, CA, USA). Il sequenziamento è stato realizzato con Illumina NextSeq500 (San Diego, CA, USA). I risultati sono stati elaborati secondo il Genome Analysis Toolkit (GATK 1.6) e sono stati analizzati utilizzando il software BaseSpace Variant Interpreter Annotation Engine 3.15.0.0 (Illumina). Le varianti sono state annotate e mappate sulla build del genoma umano GRCh37/UCSC hg19 e classificate secondo i criteri dell'American College of Medical Genetics and Genomics. Abbiamo utilizzato la frequenza allelica minore (MAF 0,01) delle varianti nell'Exome Aggregation Consortium (ExAC) come criterio di filtraggio iniziale per limitare il numero di varianti.

CONCLUSIONI:

Concludiamo che la nuova variante DMD (NM_004006.2); c.10103A>G p.(Asp3368Gly) identificata nella paziente è associata a una forma ereditaria di cardiomiopatia dilatativa di tipo 3B con modalità di trasmissione X-linked. Dallo studio genetico molecolare del pedigree possiamo concludere che si tratta di una mutazione de novo.

RISULTATI:

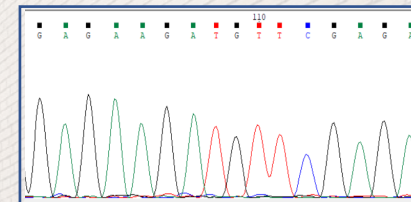
Caratterizzazione clinica e analisi del pedigree.

Presso il laboratorio di Genetica Medica Universitaria si è presentato in consulenza il caso di una donna di 37 anni in cui era stata fatta diagnosi cardiomiopatia dilatativa (a coronarie indenni) portatrice di ICD sottocutaneo dal 2019. La paziente presentava alla RMN Cardiaca: Ventricolo sinistro dilatato, accentuata trabecolatura dei segmenti apicali. FE 27%. Nega sincope, Riferisce dispnea per sforzi lievi. Anamnesi familiare: la madre e il padre non presentano patologie cardiologiche (riferiscono morte improvvisa a 35 anni di una prozia paterna le cui cause non sono state accertate), sorella non presenta sintomi.

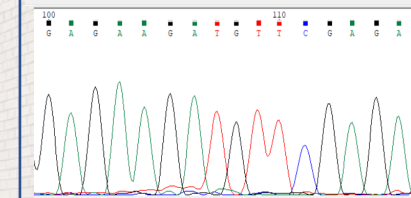
Analisi genetico molecolare NGS.

E' stata eseguita un'analisi delle regioni codificanti e delle giunzioni esone-introne dei geni correlati all'indicazione clinica. La valutazione della patogenicità per tutte le varianti genetiche rare è stata eseguita secondo le linee guida ACMG2015. L'analisi genetico molecolare ha consentito di identificare una variante a significato clinico incerto nel gene DMD (NM_004006.2); c.10103A>G p.(Asp3368Gly). La variante c.10103A>G p.(Asp3368Gly) non è mai stata descritta e non è presente in dbSNP pertanto non vi sono dati relativi alle frequenze in Genome Aggregation Database (gnomAD). Il gene DMD è associato a una forma X-linked di cardiomiopatia dilatativa di tipo 3B (Phenotype MIM number 302045). Si tratta di una variante missenso che sostituisce l'amminoacido acido aspartico con la glicina al codone 3368 della proteina DMD. La predizione *in silico* suggerisce che questa variante potrebbe avere un impatto deleterio sulla struttura e sulla funzione delle proteine (Sift: deleterious (score 0.01) e PolyPhen: probably damaging (score 0.975)). Secondo il protocollo standard, la variante p. Asp3368Gly identificata con il WES è stata confermata nel caso indice e studiata negli altri membri della famiglia mediante sequenziamento capillare diretto di Sanger. Il sequenziamento ha confermato la presenza della mutazione nella paziente II-1. La ricerca di mutazione nei padre (I-1), madre (I-2) e sorella (II-2) non ha evidenziato la mutazione. Dall'analisi di segregazione possiamo concludere che si tratta di una variante de novo.

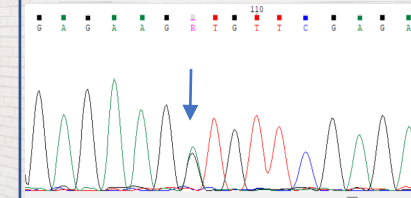
I-1



I-2



II-1



II-2

