



21589 - CONTRIBUCIÓN DEL RNA-SEQ EN EL DIAGNÓSTICO DE DISTROFINOPATÍAS

Maestre Fernández-Flores, P.¹; Poyatos García, J.²; Azorín Villena, I.¹; Vélchez Medina, R.¹; Pitarch Castellano, I.¹; Muelas Gómez, N.¹; Vélchez Padilla, J.¹; Martí Martínez, P.¹

¹Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe; ²Grupo de Genómica Traslacional. Universidad de Valencia.

Resumen

Objetivos: Las distrofinopatías ligadas al cromosoma X son las enfermedades musculares hereditarias más comunes, asociada a un defecto de la proteína distrofina. Incluye diversos fenotipos, encabezados por la distrofia muscular de Duchenne. Su diagnóstico se basa en pruebas genómicas mediante ensayo MLPA y secuenciación de nueva generación (NGS) del gen de la distrofina, pero un 7% de los casos permanecen sin diagnóstico. Nuestro objetivo fue aclarar estos casos no resueltos utilizando enfoques metodológicos emergentes.

Material y métodos: Analizamos la expresión de la proteína distrofina en el músculo mediante inmunofluorescencia y Western blot en siete casos no resueltos y evaluamos su perfil de ARNm mediante RNA-Seq.

Resultados: Cuatro casos no mostraron cambios en el MLPA/NGS del gen DMD pero presentaron una expresión anormal de la proteína distrofina. A nivel de ARNm, un caso mostró una variante patogénica previamente no detectada; otro, la inclusión de un pseudoexón; y los dos restantes, cambios nucleotídicos que condujeron a codones de parada. Analizamos tres casos con variantes DMD con fenotipo inexplicable. El transcriptoma confirmó la patogenicidad de la mutación en un caso con expresión normal de la proteína. Una portadora con grave afectación cognitiva quedó sin resolver al no encontrarse anomalías o inactivación en el cromosoma X homólogo. En un tercer caso, con dos variantes inciertas, no se encontró justificación a nivel del ARNm de la expresión anormal de la proteína.

Conclusión: Nuevos enfoques metodológicos como el RNA-Seq son fundamentales en las distrofinopatías no diagnosticadas. Sin embargo, es necesario el desarrollo continuo de nuevas técnicas para mejorar la capacidad resolutoria.