

Editorial

Filaminopatías cardíacas: luces y sombras en el fenotipo asociado con el gen *FLNC*Cardiac filaminopathies: lights and shadows in the phenotype associated with the *FLNC* geneTomás Ripoll-Vera^{a,b,*}^a Unidad de Cardiopatías Familiares, Hospital Universitario Son Llàtzer, Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa), Palma de Mallorca, Islas Baleares, España^b Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), España

Historia del artículo:

On-line el 18 de noviembre de 2022

Los análisis genéticos de las enfermedades cardíacas hereditarias constituyen una pieza fundamental del puzzle diagnóstico al que se enfrenta el clínico y ayudan a conocer de manera más precisa la etiología subyacente de cada enfermedad. Es ya parte imprescindible de su abordaje, complementaria al resto de pruebas, no solo para el paciente, sino también y sobre todo para su familia, dada la alta frecuencia de afección en relación con el tipo de herencia de estas cardiopatías, mayoritariamente autosómico dominante. Además, cada vez es más evidente que la genética también ayuda a precisar mejor el pronóstico de nuestros pacientes e incluso a guiar el tratamiento, que sin duda está avanzando hacia una medicina personalizada¹.

Pero el problema al que nos enfrentamos actualmente los clínicos es la interpretación de la gran cantidad de variantes genéticas que habitualmente se pueden hallar, merced al gran avance en el diagnóstico genético mediante las últimas técnicas de secuenciación masiva (*next generation sequencing*), y a las que debemos dar un significado de patogenicidad o no. Es un auténtico reto en la medicina moderna que precisa de amplio conocimiento y especialización. Los estudios que recopilan información de centros con gran volumen ofrecen una oportunidad única de compartir experiencia y avanzar en el conocimiento².

Un paradigma de avance en los últimos años, en relación con el mayor conocimiento sobre el genotipo-fenotipo en las miocardiopatías, es el caso del gen *FLNC*, que codifica la proteína filamina C, la cual se expresa en el músculo cardíaco y esquelético. Las mutaciones en este gen se han asociado clásicamente con miopatías esqueléticas y, en los últimos años, miocardiopatías y muerte súbita³.

La filamina C está formada por una región de unión a actina, 2 regiones bisagra y 1 dominio con 24 repeticiones de inmunoglobulina-like. La filamina C se expresa principalmente en los músculos cardíacos y esqueléticos y funciona en los discos Z y las regiones subsarcolémicas. En los discos Z la filamina C interactúa con varias proteínas relacionadas con miocardiopatías, como las cal sarcinas (relacionadas con miocardiopatía hipertrófica [MCH]), la miopaldina (relacionada con la miocardiopatía restrictiva [MCR]), *cypher* (relacionada con miocardiopatía no compactada [MCNC]) y actina (relacionada con miocardiopatía dilatada [MCD]).

Además, la filamina C se une al sarcolema vía integrina-1 β y sarcoglicano- δ (parte del complejo muscular de la distrofina). El gen *FLNC*, que codifica la filamina C, está compuesto por 48 exones y está localizado en el cromosoma 7q32-35. Las mutaciones en *FLNC* resultarían en la formación de agregados proteicos intracelulares y desorganización del sarcómero. Es conocido que la mayoría de las variantes patogénicas en *FLNC* que producen miocardiopatía se localizan en los dominios de unión a la actina, ROD1 y ROD2, que se consideran regiones calientes⁴.

La mayoría de los artículos publicados establecen una amplia evidencia sobre la correlación genotipo-fenotipo entre variantes truncantes en *FLNC* y fenotipos solapados agresivos de miocardiopatía arritmogénica (MCA), MCD o MCR en ausencia de miopatía esquelética. Sin embargo, también se ha vinculado la presencia de variantes *missense* con un fenotipo de MCH, si bien este aspecto genera ciertas dudas, dado que no hay tanta evidencia. De hecho, es criticable que algunas variantes *missense* clasificadas previamente como patogénicas son actualmente variantes de significado incierto tras aplicar los criterios del *American College of Medical Genetics* (ACMG)⁵. De hecho, en esos estudios no se demostraba claramente cosegregación de las variantes con el fenotipo. Además de la variabilidad en el fenotipo, también se halla variabilidad en el tipo y la localización de las variantes en *FLNC*. Por ello son necesarios más estudios clínicos y funcionales que caractericen mejor estas variantes y su posible patogenicidad. Hay asimismo pocos estudios histopatológicos de biopsias endomiocárdicas, que también podrían ayudar.

Cabe destacar en primer lugar el estudio de Ortiz-Genga et al.⁶, que analizaron el gen *FLNC* en más de 2.800 pacientes con distintas cardiopatías heredables. Identificaron 23 variantes de tipo truncamiento en 28 familias. Las mutaciones cosegregaban claramente con un fenotipo solapado de MCD/MCA del ventrículo izquierdo, con una penetrancia > 97% en portadores mayores de 40 años, y que tenían en común la presencia de dilatación y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, fibrosis intramiocárdica, alta carga de arritmias ventriculares y antecedentes de muerte súbita familiar. Destaca en esta serie la ausencia de miopatía esquelética, tradicionalmente asociada con mutaciones en *FLNC*. Asimismo llama la atención en ese trabajo la ausencia de agregados de filamina en los estudios histopatológicos, como sería de esperar. El fenotipo descrito en definitiva consistiría en un solapamiento entre MCD y MCA, con grandes semejanzas con las laminopatías y desminopatías.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tripoll@hsl.es

@tripoll

Más recientemente Gigli et al.⁷ describen una cohorte de 85 pacientes con truncamientos en *FLNC* y fenotipo de MCD o MCA (la mayoría izquierdas), con un mal pronóstico por muy alta incidencia en el seguimiento de arritmias ventriculares malignas, muerte súbita o trasplante cardiaco.

En referencia a estudios previos que han relacionado variantes *missense* en *FLNC* y MCH, estas variantes se asocian principalmente con MCH con una prevalencia variable del 1,3 al 8,7% en varias cohortes^{8–11}. Dos estudios, sin embargo, no detectaron apenas variantes *missense* en *FLNC* de pacientes con MCH, lo que pone en cuestión la importancia de este tipo de variantes en este gen^{9,12}. Si se tiene en cuenta solamente las publicaciones con estudios funcionales y/o con cosegregación demostrada, solo 13 de las 54 variantes *missense* descritas serían probablemente patogénicas^{8–11} y las demás (según los criterios actuales de la ACMG) se clasificarían individualmente como variantes de significado incierto. Cabe destacar, por otra parte, el importante agrupamiento de variantes *missense* en el dominio ROD2 de *FLNC*, que es un dominio importante para la señalización celular, lo que lleva a pensar, colectivamente, que las variantes *missense* en el dominio ROD2 tienen una mayor probabilidad de ser patogénicas para la MCH.

A diferencia de los hallazgos histológicos en otras miocardiopatías asociadas con truncamientos en *FLNC* (MCD/MCA), Valdés-Mas et al.¹¹ sí hallaron grandes agregados de la proteína filamina C mutada (en pacientes *in vivo* y en cultivos celulares que expresan variantes *FLNC* mutadas *in vitro*), así como desorganización miocitaria y fibrosis en ausencia de miopatía esquelética manifiesta. También, llamativamente, los individuos con MCH y variantes *missense* en *FLNC* parecían ser más propensos a las arritmias ventriculares y la muerte súbita. Se hipotetiza que, a diferencia de las variantes truncantes, las *missense* conducirían a fenotipos de pérdida de función en MCH, aunque las consecuencias precisas de estas mutaciones en *FLNC* siguen sin conocerse claramente. En otro estudio, por el contrario, Gómez et al.¹⁰ encontraron que la mayoría de las variantes de *FLNC* halladas estaban asociadas con formas leves de MCH y mostraban una penetrancia reducida. De hecho, tanto en este estudio como en el de Cui et al.⁹, las características clínicas de los pacientes con MCH con mutaciones en *FLNC* no eran significativamente diferentes de las de otros pacientes con MCH, todo lo contrario que en el trabajo de Valdés-Mas et al.¹¹. De todos modos, si bien queda mucho por conocer, se puede afirmar que, por un lado, al comparar estos 2 tipos de variantes, los pacientes con truncamientos tienen más riesgo de muerte súbita que los portadores de variantes *missense* y, por otro, se han descrito ya varios casos de portadores de variantes *missense* en *FLNC* con fenotipos solapados, incluso casos de arritmias sin anomalías estructurales detectables, cardiopatías congénitas, prolapso valvular mitral, MCR y MCNC. Por lo tanto, el abanico de fenotipos que es posible encontrar asociados con mutaciones en este gen es muy amplio, y estos exigen un mayor conocimiento. El solapamiento entre fenotipos, en muchas ocasiones, es la norma^{13–16}.

Actualmente, *FLNC* y el gen de la titina (*TTN*) son los 2 únicos genes asociados con todo tipo de miocardiopatías, incluidas la MCD, la MCA, la MCH, la MCR y la MCNC. Tal asociación con fenotipos miocárdicos diferentes destaca la variedad de funciones intracelulares de la filamina C determinado por la estructura compleja de la proteína y la presencia de diversos dominios funcionales afectados por mutaciones.

Existen varias líneas de investigación básica en esta patología, que incluyen el papel de la proteína filamina C en la estabilización del disco Z, la discrepancia entre su alta movilidad y su papel en el mantenimiento de la estructura de los sarcómeros, el papel de la agregación de filamina C durante la patogénesis y las diferencias en los órganos diana (músculo esquelético, corazón o ambos)

entre las variantes de *FLNC*. El conocimiento de estos mecanismos conducirá al desarrollo acertado de nuevos tratamientos para abordar estas enfermedades, que incluye la edición del genoma, como el sistema CRISPR/Cas9 y, en definitiva, los tratamientos personalizados¹⁷.

En el excelente artículo de Bermúdez-Jiménez et al.¹⁸ publicado recientemente en *Revista Española de Cardiología*, se ahonda y se clarifican aspectos relacionados con la correlación genotipo-fenotipo en variantes *missense* en *FLNC* y desarrollo de MCH que, como ya se ha comentado, hasta ahora aportaba pocas luces y muchas sombras. Se trata de un estudio multicéntrico retrospectivo (7 centros, la mayoría españoles) en 21 familias con MCH o MCR de rasgos miocárdicos particulares y portadores de variantes *missense* en *FLNC*, en concreto en el dominio ROD2. En total se analizan 9 variantes en esta región del gen. Asimismo aportan información histológica en 3 corazones explantados; si bien es un número pequeño, no por ello el aporte deja de ser interesante, y además transfectan plásmidos con variantes *missense* de *FLNC* que se analizan con microscopía confocal. Describen un fenotipo muy característico en esta cohorte, que se presenta en 20 individuos de 11 familias (el 52% de la cohorte) y que consiste en MCH/MCR e hipertrabeculación ventricular izquierda con imagen característica en dientes de sierra. Este fenotipo podría ser ciertamente una variante de MCNC (aunque los autores afirman que no cumplen criterio diagnóstico) o más bien un solapamiento entre MCH/MCR/MCNC, asociado todo ello con mal pronóstico por alta frecuencia de insuficiencia cardiaca, necesidad de trasplante cardiaco o muerte. Esto distingue a esta entidad de una MCH clásica, o en todo caso se asemeja a la MCH por mutaciones en *TNNT2* o *TNNI3*, que comparten ese fenotipo agresivo de aparición a edades jóvenes. Muchas de estas variantes (un total de 5) son *de novo*, lo que por un lado apunta a patogenicidad de estas variantes según la ACMG⁵, pero a su vez limita el estudio de segregación en este estudio a solo 6 familias, en las que además esta es más bien leve, y no se puede concluir rotundamente que cosegregan bien variante y fenotipo. De las 9 variantes descritas en este estudio, solo consiguen establecer su patogenicidad en 4 de ellas, y catalogan el resto como variantes de significado incierto. En este trabajo¹⁸, al igual que en algunos otros precedentes¹¹, tampoco se observan agregados proteicos de filamina C en las células analizadas.

En conclusión, si bien el trabajo de Bermúdez-Jiménez et al.¹⁸ aporta un mayor conocimiento, se nos plantean todavía múltiples preguntas sobre este tema, que requieren profunda investigación en futuros estudios. Por ejemplo, sigue siendo desconocido por qué las diferentes variantes en *FLNC* pueden producir tanta variabilidad en los fenotipos. Pese a ello, es lógico pensar que el uso de modelos adecuados de cultivo celular en combinación con estudios en animales nos permita en el futuro conocer mejor los mecanismos patogénicos de las diferentes filaminopatías. El artículo de Bermúdez-Jiménez et al.¹⁸ se suma a los previos que relacionan MCH y *FLNC* y proporciona datos funcionales muy interesantes que respaldan la conclusión de que algunas variantes *missense* en *FLNC* son causales de MCH. Todo ello ayudará a seguir desarrollando un modelo de medicina personalizada cuyo objetivo final serán las nuevas terapias específicas.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

AGRADECIMIENTOS

El autor quiere agradecer el apoyo del Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBER-OBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilde A, Semsarian C, Marquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace*. 2022;24:1307–1367.
2. Ingles J, Semsarian C. An Unexpected FLNC Phenotype: Expanding the Clinical Spectrum or a Second-Hit Disease Mechanism? *Mayo Clin Proc*. 2019;94:751–753.
3. Akhtar MM, Lorenzini M, Pavlou M, et al. Association of Left Ventricular Systolic Dysfunction Among Carriers of Truncating Variants in Filamin C With Frequent Ventricular Arrhythmia and End-stage Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2021;6:891–901.
4. Eden M, Frey N. Cardiac Filaminopathies: Illuminating the Divergent Role of Filamin C Mutations in Human Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2021;10:577.
5. Richards S, Aziz N, Bale S, 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;17:405–424.
6. 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.
7. Gigli M, Stolfo D, Graw SL, et al. Phenotypic Expression, Natural History, and Risk Stratification of Cardiomyopathy Caused by Filamin C Truncating Variants. *Circulation*. 2021;144:1600–1611.
8. Ader F, De Groote P, Réant P, et al. FLNC pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: Prevalence and genotype-phenotype correlations. *Clin Genet*. 2019;96:317–329.
9. Cui H, Wang J, Zhang C, et al. Mutation profile of FLNC gene and its prognostic relevance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6:1104–1113.
10. Gómez J, Lorca R, Reguero JR, et al. Screening of the Filamin C Gene in a Large Cohort of Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10:e001584.
11. Valdés-Mas R, Gutierrez-Fernandez A, Gomez J, et al. Mutations in filamin C cause a new form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Commun*. 2014;5:5326.
12. Walsh R, Mazzarotto F, Whiffin N, et al. Quantitative approaches to variant classification increase the yield and precision of genetic testing in Mendelian diseases: The case of hypertrophic cardiomyopathy. *Genome Med*. 2019;11:5.
13. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail*. 2018;24:281–302.
14. Verdonchot JAJ, Vanhoutte EK, Claes GRF, et al. A mutation update for the FLNC gene in myopathies and cardiomyopathies. *Human Mutation*. 2020;41:1091–1111.
15. Hernandez SG, Ortiz-Genga M, Ramos KA, Ochoa JP, Monserrat L. Novel filamin C missense mutation associated with severe restrictive cardiomyopathy overlapping with left ventricular noncompaction. *Eur Heart J*. 2020;41(Suppl 2) ehaa946.3714.
16. Lorca R, Martin M, Pascual I, et al. Characterization of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2020;9:2524.
17. Song S, Shi A, Lian H, et al. Filamin C in cardiomyopathy: from physiological roles to DNA variants. *Heart Fail Rev*. 2022;27:1373–1385.
18. Bermúdez-Jiménez FJ, Carriel V, Santos-Mateo JJ, et al. ROD2 domain filamin C missense mutations exhibit a distinctive cardiac phenotype with restrictive/hypertrophic cardiomyopathy and saw-tooth myocardium. *Rev Esp Cardiol*. 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2022.08.002>.