



## 389 - DATACIÓN Y CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE LA MUTACIÓN FUNDADORA EN GRAN CANARIA P.(TYR400\_PHE402DEL) DEL LDLR

A.M. González Lleó<sup>1,2</sup>, N.M. Suárez<sup>2</sup>, R. Jiménez Monzón<sup>2</sup>, Y. Brito-Casillas<sup>2</sup>, S. Jebari-Benslaiman<sup>4</sup>, A. Tugores<sup>3</sup>, M. Boronat<sup>1,2</sup>, C. Martín<sup>4</sup>, A. Wägner<sup>1,2</sup> y R.M. Sánchez-Hernández<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria. <sup>2</sup>Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS), Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. <sup>3</sup>Unidad de Investigación, Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria. <sup>4</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Instituto de Biofísica (UPV/EHU, CSIC), Leioa.

### Resumen

**Introducción:** Gran Canaria (GC) es una región de asilamiento genético para hipercolesterolemia familiar (HF), con una mutación fundadora, la p.(Tyr400\_Phe402del) del LDLR, que supone el 70% de los casos con diagnóstico genético de HF en la isla. El objetivo de este estudio es datar el origen de esta mutación y realizar su caracterización funcional.

**Métodos:** Se seleccionaron portadores de la mutación p.(Tyr400\_Phe402del) con ambos padres nacidos en GC con distinto pedigrí y se compararon con no portadores de origen canario. Se genotiparon microsatélites flanqueantes a la mutación, se obtuvo la información haplotípica y se dató la mutación usando un método de decaimiento de desequilibrio de ligamiento. Se evaluó la expresión *in vitro*, e internalización de LDL por citometría de flujo y Western Blot y por microscopía confocal la colocalización en el retículo endoplasmático (RE) con calregulina como marcador.

**Resultados:** Se incluyeron 34 portadores de 11 familias y 48 controles. Se analizaron 14 microsatélites polimórficos (6-16 alelos diferentes), identificando 8 haplotipos portadores de la mutación y estimando su origen hace 375 años (rango: 100-1.575). La variante p.(Tyr400\_Phe402del) madura no se expresa en superficie, solo se detectó la forma inmadura que presenta una captación de LDL residual (wt:  $100 \pm 3$ ; p.(Tyr400\_Phe402del):  $17 \pm 5$ ) y una clara colocalización con calregulina, indicando que se queda retenida en el RE.

**Conclusiones:** La mutación p.(Tyr400\_Phe402del) en el LDLR que se introdujo en la población de Gran Canaria tras la colonización hispánica (Siglo XV), genera una proteína defectuosa que queda retenida en RE. Este hecho permite clasificar esta mutación como patogénica defectuosa de clase 2a.

Este trabajo ha sido presentado como póster en el Congreso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), junio 2023.