eLife: Un estudio revela cómo la distrofia muscular de Duchenne altera el ritmo cardiaco y causa arritmias

29/06/2022

Investigadores del CNIC revelan por primera los mecanismos moleculares que subyacen a las arritmias que ocurren en pacientes que padecen "Distrofia Muscular de Duchenne"

Anomalías en las proteínas encargadas de transmitir las señales eléctricas en el corazón son las responsables de causar ritmos cardíacos anormales o arritmias en los pacientes con **distrofia muscular de Duchenne** (DMD), según un estudio publicado en revista *eLife*.

Los resultados ayudan a explicar por qué hasta el 60 % de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne presentan anomalías en su ritmo cardíaco. También pueden ser de ayuda para un potencial tratamiento para los problemas cardíacos de las personas con distrofia muscular de Duchenne.

La Distrofia Muscular de Duchenne es una enfermedad hereditaria progresiva y extremadamente letal del musculo esquelético

Está causada por mutaciones en la distrofina, una proteína muy importante que forma un complejo macromolecular con otras proteínas y que controla la contractilidad de los músculos, así como la función de los canales iónicos de la membrana celular que intervienen en la actividad eléctrica de las células.

Es una patología extremadamente rara en las mujeres, ya que se trata de una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, y afecta de manera desproporcionada a los hombres que heredan una copia del gen anómalo de sus madres. Sin proteínas de distrofina en funcionamiento, los pacientes desarrollan pérdida de masa muscular. En cambio, las mujeres que a menudo heredan una copia del gen funcional y una disfuncional pueden experimentar un deterioro muscular menos grave. Pero tanto los hombres como las mujeres con distrofia muscular de Duchenne tienen un alto riesgo de anomalías del ritmo cardíaco potencialmente mortales.

"Nadie sabe por qué los pacientes con distrofia muscular de Duchenne desarrollan anomalías en el ritmo cardíaco", explica el primer autor Eric Jimenez-Vazquez, científico investigador en el Centro de investigación en Arritmias en la Universidad de Michigan en Ann Arbor, Michigan (EEUU). "Nos propusimos determinar el papel de los canales iónicos, que controlan las señales eléctricas en el corazón".

El estudio es fruto de la colaboración de médicos y científicos de cuatro laboratorios diferentes en tres países distintos: la Universidad de Michigan en EEUU, el Centro Nacional de Enfermedades Cardiovasculares (CNIC), y el Centro Médico Sheba y el Instituto Technion, ambos en Israel.

Los investigadores recogieron biopsias de la piel de 3 personas con distrofia muscular de Duchenne y dos voluntarios sanos sin distrofia muscular de Duchenne. Dos participantes con la enfermedad eran hombres que heredaron una copia anormal del gen de la distrofina y la otra era una mujer con una copia mutante y una copia normal del gen.

Para determinar por qué los pacientes desarrollaron arritmias, los científicos convirtieron en el laboratorio las células de la biopsia en células madre y, posteriormente, las programaron para que se convirtieran en células del músculo cardíaco.

Cuando se analizó la actividad eléctrica en las células del corazón recién formadas, encontraron que las células de personas con DMD tenían señales eléctricas más lentas, generaban arritmias y eran menos capaces de contraerse que las células de las personas sin distrofia muscular de Duchenne.

Además, las personas con DMD tenían menos iones de potasio y sodio en sus membranas celulares, ambos esenciales para el correcto funcionamiento eléctrico de señalización en el corazón.

También encontraron que las células del músculo cardíaco cultivadas de los hombres con DMD tenían menos canales de iones de sodio y potasio, que controlan el flujo de sodio y potasio, que las personas sin la enfermedad

Sin embargo, los investigadores vieron que agregar una proteína asociada esencial de los canales de sodio y potasio llamada sintrofina-α1- a las células de uno de los varones con DMD corrigió la actividad eléctrica en las células y previno los ritmos anómalos.

Los descubrimientos pueden ayudar a explicar por qué tanto los hombres como las mujeres con DMD pueden sufrir alteraciones del ritmo cardíaco. En la distrofia muscular de Duchenne, los hombres se ven afectados con mayor frecuencia, pero las mujeres pueden ser portadoras porque el gen de la distrofina se encuentra en el cromosoma X.

Debido a que los hombres tienen un cromosoma X y uno Y, si heredan la mutación DMD del cromosoma X de su madre no tienen forma alguna de producir proteína distrofina activa. Así, tienen una alta probabilidad de desarrollar la enfermedad.

Mientras que las mujeres, que tienen dos cromosomas X, no suelen tener síntomas de la enfermedad porque pueden producir distrofina a partir de su X cromosoma. Sin embargo, el patrón de distribución del cromosoma dañado en las células del corazón es aleatorio y puede determinar la gravedad de sus síntomas. Este patrón inconsistente puede también explicar por qué las mujeres con DMD, en ocasiones, son tan propensas a los ritmos cardíacos como los hombres

“Nuestro estudio ayuda a explicar por qué las personas con DMD desarrollan anomalías graves del ritmo cardíaco y puede ayudar a los científicos a desarrollar nuevos tratamientos para esta complicación potencialmente mortal”, añade el autor principal José Jalife, Investigador del CNIC y Profesor Emérito de Medicina y Fisiología Molecular e Integrativa de la Universidad de Michigan.

El estudio ha contado con el apoyo de las siguientes entidades: Fundación 'la Caixa'; Fundación La Marató TV3: Ayudas a la investigación en enfermedades raras 2020; Instituto de Salud Carlos III/FEDER/FSE- Horizonte 2020 - Programa Marco de Investigación e Innovación; Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), y Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN).

- Jimenez-Vazquez, E. N., Arad, M., Macías, Á., Vera-Pedrosa, M. L., Cruz, F. M., Gutierrez, L. K., Cuttita, A. J., Monteiro da Rocha, A., Herron, T. J., Ponce-Balbuena, D., Guerrero-Serna, G., Binah, O., Michele, D. E., & Jalife, J. (2022). SNTA1 gene rescues ion channel function and is antiarrhythmic in cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells from muscular dystrophy patients. eLife, 11, e76576. https://doi.org/10.7554/eLife.76576

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/elife-un-estudio-revela-como-distrofia-muscular-duchenne-altera-ritmo-cardiaco-causa