Nature Cardiovascular Research: Desvelan la causa de las arritmias y la muerte súbita en el Síndrome de Andersen Tawil tipo 1

03/11/2022

Investigadores del CNIC proponen un nuevo mecanismo molecular potencial para explicar las arritmias, la debilidad del músculo esquelético y la parálisis periódica reportadas en pacientes con este enfermedad rara

Dos equipos de investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) han descubierto la causa de las arritmias y la muerte súbita en la enfermedad llamada **Síndrome de Andersen-Tawil tipo 1**, una patología que está producida por mutaciones en proteínas que forman canales de potasio reguladores de la actividad eléctrica y del ciclo de calcio intracelular en el corazón y el músculo esquelético.

Dirigidos por los Drs. José Jalife y Juan Antonio Bernal los investigadores han descubierto una función fundamental previamente desconocida de los canales Kir2.1, que controlan las propiedades eléctricas esenciales de células excitables como el músculo cardíaco, el músculo esquelético y las neuronas.

El Síndrome de Andersen-Tawil tipo 1 es una rara enfermedad de herencia autosómica dominante caracterizada por frecuentes arritmias ventriculares, asociadas a alteraciones del desarrollo de grado muy variable.

Gracias a una combinación de imágenes de microscopía confocal, y de ensayos bioquímicos y electrofisiológicos, estos equipos han desvelado una doble localización y función de los canales Kir2.1 controlando los flujos de potasio a través de las membranas celular y endoplásmica, estando involucrados en el control de la actividad eléctrica y el acoplamiento de excitación-contracción, respectivamente.

En el estudio publicado en Nature Cardiovascular Research, los equipos del CNIC han demostrado que estos dos distintos microdominios de proteína Kir2.1 están presentes en diferentes especies y en diferentes células musculares, lo que indica que son funciones relevantes conservadas y generalizadas en las células.

Además, señala el Dr. Bernal, los datos, "**también reportan la generación y la caracterización detallada de un nuevo modelo de ratón de la enfermedad hereditaria llamada síndrome de Andersen Tawil tipo 1 (ATS1)**".

La inyección intravenosa en el animal vivo de virus adenoasociados (AAV) que contenían un gen mutante KCNJ2, codificador de una proteína Kir2.1 deficiente en tráfico a su localización fisiológica en las células del corazón, les ayudó a encontrar una nueva explicación a nivel molecular de las arritmias potencialmente mortales que ocurren en pacientes con ATS1.

"Dichas arritmias se solapan con las arritmias de otra enfermedad hereditaria igualmente maligna llamada taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (CPVT)", asegura el Dr. Jalife. Sus emocionantes descubrimientos han sido destacados por la revista con un artículo editorial en su sección 'Noticias y Opiniones'.

En un artículo de revisión publicado recientemente en la revista **Cardiovascular Research** por varios de los autores del CNIC, el ATS1 se manifiesta como una tríada de síntomas incluyendo arritmias ventriculares, parálisis periódica y rasgos dismórficos producidos por mutaciones de pérdida de función en KCNJ2, el gen que codifica la proteína Kir2.1, pero los mecanismos de las arritmias eran hasta entonces desconocidos.

"El modelo de ratón -explica el Dr. Álvaro Macías, primer autor del trabajo- recapitula las anomalías eléctricas cardíacas encontradas en pacientes ATS1, incluida la alta carga de arritmia y la susceptibilidad a la taquicardia/fibrilación ventricular (TV/FV) responsable de la muerte súbita".

Los datos presentados ahora proponen un nuevo mecanismo molecular potencial para explicar las

arritmias, la debilidad del músculo esquelético y la parálisis periódica reportadas en pacientes con ATS1.

“Es importante destacar que también demuestran que el tratamiento con flecainida, un fármaco comúnmente utilizado en la clínica y que en ocasiones falla en controlar las arritmias en pacientes con ATS1, exacerba sustancialmente el fenotipo ATS1 y aumenta la posibilidad de arritmias en el modelo de ratón”, añade el Dr. Jalife.

Estos últimos datos, continúa Jalife, “a**dvierten a los clínicos sobre el uso de este fármaco que, dependiendo del caso específico, podría ser perjudicial para los pacientes con esta enfermedad**”.

En resumen, la función dual de Kir2.1 debería conducir a terapias novedosas y más eficaces para ATS1 y otros trastornos superpuestos relacionados con alteraciones de la dinámica del calcio, ya sean hereditarios como la CPVT, pero posiblemente también adquiridos como la insuficiencia cardiaca que afecta a millones de personas en todo el mundo.

El proyecto ha recibido financiación de la Fundación Bancaria “la Caixa”; Proyecto SQTS de la convocatoria pública Proyectos de investigación en salud 2020, financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y cofinanciado por la Unión Europea (FEDER/FSE); Fundació La Marató de TV3, y el programa Horizonte 2020 de la Unión Europea.

- *Macías, Á., González-Guerra, A., Moreno-Manuel, A.I. et al. Kir2.1 dysfunction at the sarcolemma and the sarcoplasmic reticulum causes arrhythmias in a mouse model of Andersen–Tawil syndrome type 1. Nat Cardiovasc Res 1, 900–917 (2022). https://doi.org/10.1038/s44161-022-00145-2*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-cardiovascular-research-desvelan-causa-arritmias-muerte-subita-sindrome-andersen