



Mutaciones en canales cardiacos de sodio pueden afectar a la función de canales de potasio en el Síndrome de Brugada



La mayoría de los pacientes que tienen un diagnóstico genético del Síndrome de Brugada presentan mutaciones en el gen *SCN5A*, encargado de codificar la proteína Nav1.5. Las mutaciones responsables de esta patología producen la disminución de la entrada de sodio al interior celular, es decir, la pérdida de la función de los canales Nav1.5. Un trabajo desarrollado por investigadores de la Universidad Complutense de Madrid, coordinadores del consorcio ITACA y pertenecientes al CIBER de enfermedades cardiovasculares, demuestra que las mutaciones en el canal de sodio cardíaco pueden hacer que disminuya la actividad de unos canales de potasio codificados por un gen que en esos pacientes no está mutado y no presenta alteraciones, abriendo por tanto un nuevo y amplio campo que contribuirá en un futuro en un mejor manejo clínico de estos pacientes.



Representación de dos corazones en cristal. / Allegory Malaprop.

UCC-UCM, 11 de octubre.- Investigadores de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) coordinadores del consorcio [ITACA](#) y pertenecientes al CIBER de enfermedades cardiovasculares ([CIBERCV](#)) han demostrado que algunas mutaciones en el canal de sodio cardíaco pueden hacer que disminuya la actividad de unos canales de potasio codificados por un gen que en los pacientes con el Síndrome de Brugada no está mutado y no presenta alteraciones.

El Síndrome de Brugada (SBr) es una enfermedad hereditaria que produce arritmias cardíacas graves responsables de la muerte súbita en pacientes que



en apariencia están perfectamente sanos. Aunque se ha asociado a mutaciones en al menos 15 genes distintos, la mayoría de los pacientes genotipados presentan mutaciones en el gen *SCN5A*, encargado de codificar la proteína Nav1.5, presente en la membrana de las células del corazón (cardiomiocitos) y que forma los canales que permiten la entrada de sodio al interior de las células. En esta enfermedad, la mutación del gen produce la pérdida de función de estos canales, es decir, la disminución de la entrada de sodio al interior celular.

Hasta ahora, se aceptaba que las arritmias hereditarias producidas por la mutación en un gen que codifica un tipo específico de canal iónico, eran consecuencia exclusiva del mal funcionamiento de ese tipo de canal, lo cual daba lugar a una alteración en la actividad eléctrica del corazón que desembocaba en la arritmia.

“Sin embargo en este trabajo demostramos que la mutación en el canal de sodio cardíaco puede hacer que disminuya la actividad de unos canales de potasio codificados por un gen que en esos pacientes no está mutado y no presenta alteraciones”, explica Eva Delpón Mosquera, investigadora de la facultad de Medicina de la UCM y adscrita al grupo del CIBERCV liderado por Juan Tamargo Menéndez.

Los resultados del estudio, publicados en *JCI insight*, demuestran que ciertos canales Nav1.5 mutados son capaces de “atrapar” consigo en el interior de la célula a los canales Kir2.1 –de potasio– e impedir que éstos alcancen la membrana del cardiomiocito donde ejercen su función.

Fruto de un estudio multidisciplinar

La publicación es el resultado de más de tres años de trabajo del consorcio ITACA, y dada la diversidad de técnicas, este es un estudio multidisciplinar en el que también han participado la Universidad de Michigan y la Universidad Autónoma de Madrid.

“Los experimentos se realizaron en tres tipos de cardiomiocitos: de ratones transgénicos que fueron generados ex profeso para este estudio, de rata así como en cardiomiocitos humanos derivados de células madres pluripotentes inducidas”, apunta la investigadora de la UCM.

Para registrar las corrientes generadas por el movimiento de sodio o potasio a través de los canales Nav1.5 o Kir2.1, respectivamente, se ha utilizado la técnica del parche de membrana (patch-clamp).

También se han empleado técnicas de microscopía confocal e inmunolocalización, así como diversas técnicas moleculares para aumentar o silenciar la expresión de proteínas en los miocitos antes mencionados y en células de la línea CHO.

“Sabemos que hay muchos condicionantes que influyen en la variedad fenotípica de pacientes con este síndrome, pero hasta ahora se desconocía que el efecto que la mutación en el canal de sodio pudiera ejercer sobre los canales Kir2.1 pudiera ser importante también. Nuestro objetivo es seguir



reuniendo toda la información que sea posible para mejorar la predicción de riesgo arrítmico de pacientes con mutaciones en el gen *SCN5A* y SBr. Todo ello contribuirá en un futuro en un mejor manejo clínico de estos pacientes”, concluye Delpón.



Referencia bibliográfica: Pérez-Hernández M, Matamoros M, Alfayate S, Nieto-Marín P, Utrilla RG, Tinaquero D, de Andrés R, Crespo T, Ponce-Balbuena D, Willis BC, Jiménez-Vazquez EN, Guerrero-Serna G, da Rocha AM, Campbell K, Herron TJ, Díez-Guerra FJ, Tamargo J, Jalife J, Caballero R, Delpón E. “Brugada syndrome trafficking-defective Nav1.5 channels can trap cardiac Kir2.1/2.2 channels” *JCI Insight* 2018 Sep 20;3(18). DOI: 10.1172/jci.insight.96291.



¿Alguna duda o sugerencia? Si quieres comentar esta información, te responderemos en nuestro correo uccucm@ucm.es o en nuestras redes sociales.

