

07 DE FEBRERO DE 2003

Anormalidades en el anclaje celular de proteínas causan síndrome cardíaco fatal

Unos investigadores norteamericanos y franceses han descubierto que las mutaciones que interrumpen la forma en la que los canales iónicos se anclan en la célula pueden causar una afección cardíaca que puede llevar a la muerte súbita.

El estudio, publicado en el número del 6 de febrero de 2003, de la revista *Nature*, y llevado a cabo por los investigadores del Instituto Médico Howard Hughes en el Centro Médico de la Universidad de Duke, ha servido para descubrir que una rara afección cardíaca fatal, llamada síndrome del QT largo (LQTS, por sus siglas en inglés), se puede deber a la fractura de las proteínas que anclan los canales iónicos en la célula.

El descubrimiento es digno de mención porque la mayoría de los casos de LQTS, y algunas otras afecciones cardíacas conocidas, han involucrado defectos en los canales iónicos proteínas involucradas en el movimiento de potasio y otros iones hacia dentro y hacia fuera de las células cardíacas de forma tal que éstas se puedan contraer. En este caso, sin embargo, los canales y los transportadores moleculares funcionan normalmente, pero las proteínas que ubican y anclan a los canales en las células cardíacas no funcionan correctamente.

Es como si las luces de un coche funcionaran bien, pero estuvieran en lugares incorrectos, por ejemplo en los costados del coche, de modo que no se las podría utilizar para conducir en la noche, dijo el investigador del HHMI y biólogo celular de Duke Vann Bennett, miembro senior del equipo de investigación. Aquí, los canales de la membrana funcionan correctamente, pero se organizan mal en la célula, y eso afecta un proceso biológico crítico para el cual muchos canales iónicos deben abrirse en el lugar y momento correctos.

Para los investigadores es aún más interesante el hecho de que la proteína, ankyrina-B, se encuentre en células de todo el cuerpo, aumentando la posibilidad de que malfuncionamientos en esta proteína o en otros miembros de la familia de moléculas ankyrina, puedan ser la causa de otros trastornos. Hemos demostrado por primera vez que una proteína que la mayoría de nosotros pensábamos era sólo uno de los muchos encargados del

mantenimiento celular, en realidad tiene una función importante en la organización de los canales iónicos, dijo Bennett. Y si no funciona correctamente, se puede tener una enfermedad.

El estudio es elegante y apasionante, dijo Stanley Nattel, investigador del Instituto del Corazón de Montreal, quien escribió un comentario sobre el descubrimiento en *Nature*. No era lógico pensar que una proteína encontrada en todo el cuerpo pudiera ser responsable de una enfermedad tan discreta como el síndrome del QT largo, pero esto ahora tiene sentido.

Está aumentando la evidencia de que las proteínas no se encuentran distribuidas aleatoriamente en las membranas celulares, sino que requieren una localización espacial precisa, y este estudio demuestra lo importante que puede ser esta organización espacial, dijo Nattel. Abre la posibilidad de que otros tejidos y órganos estén afectados en esta enfermedad y en otras enfermedades genéticas similares.

Bennett dijo que el descubrimiento podría explicar otros problemas cardíacos que a menudo son causados por déficits en la señalización del calcio, y nuevo trabajo en su laboratorio ya involucra la proteína en una enfermedad del sistema nervioso poco común.

El síndrome del QT largo se llama así porque el intervalo QT de un electrocardiograma largo de tiempo desde que se produce la estimulación eléctrica de las cámaras de bombeo del corazón hasta que el corazón se recarga para el latido siguiente es anormalmente largo en las personas con el trastorno. Un intervalo QT normal es de 0,38 a 0,44 segundos, pero en las personas con LQTS, ese periodo está retrasado hasta 0,5 segundos. Muchos pacientes con el trastorno nunca experimentan síntomas, pero otros tienen riesgo de desarrollar latidos cardíacos anormales y arritmias cardíacas.

El investigador del HHMI Mark Keating y sus colegas han demostrado que varias formas de LQTS son causadas por mutaciones genéticas que afectan a las proteínas que forman canales iónicos. En 1995, unos investigadores en Francia descubrieron una familia numerosa que estaba afectada por el LQTS, en la cual varios miembros habían muerto. Los investigadores franceses encontraron que el cambio de un solo nucleótido en el gen que codifica para la proteína ankyrina-B se encontraba en 23 de los 24 miembros de la familia que tenían LQTS o ritmos cardíacos anormales, pero no estaba presente en las 400 personas de su grupo control.

Expertos en proteínas ankyrina, Bennett y su equipo de investigación estudiaron la pérdida de ankyrina-B en un ratón mutante modelo. Encontraron que eran necesarias dos copias normales del gen *ankyrina-B* para el funcionamiento normal del corazón, y que la pérdida de una copia normal llevaba a déficits en la función cardíaca similares a los que se encuentran en la familia francesa, dijo el primer autor Peter Mohler, estudiante postdoctoral del HHMI en Duke. Los investigadores entonces estresaron a los ratones con epinefrina induciendo una respuesta de lucha o huida y encontraron que dos de los 14 ratones con la mutación dejaron de responder inmediatamente y que ocho murieron después del ejercicio. Ninguno de los ratones sin la mutación

demonstraron algún efecto adverso. Esto también reflejó las dos muertes que ocurrieron en los pacientes franceses después del esfuerzo, incluyendo la muerte repentina de una persona de 37 años de edad después de subir corriendo una colina. La muerte repentina en seres humanos con esta mutación ocurrió generalmente después de un esfuerzo físico o de un estrés emocional extremo, dijo Mohler.

Otros miembros del equipo de investigación son Jean-Jacques Schott, Karine Haurogne, Florence Kyndt y Denis Escander, del Laboratoire de Physiopathologie et de Pharmacologie Cellulaires et Moleculaires, Hotel-Dieu, Francia; Herve Le Marec, del Hospital G Laennec, Nantes, Francia; Keith Dilly, Silvia Guatimosim, William H. duBell, Long-Sheng Song, Terry Rogers y W.J. Lederer, de la Universidad de Maryland; y de Duke, Anthony Gramolini y Mervat Ali.