

23 DE AGOSTO DE 2002

Variante genética aumenta el riesgo de arritmia cardíaca en afroamericanos

Una forma variante de un gen que se encuentra en el músculo cardíaco de algunos afroamericanos incrementaría la probabilidad de desarrollar una afección del corazón, llamada arritmia cardíaca, que puede ser mortal, dicen unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes en el Hospital de Niños de Boston.

Los investigadores estiman que 4,6 millones de afroamericanos llevan esta variante del gen. El descubrimiento podría ser beneficioso para los afroamericanos, ya que permitiría la detección de las personas que tienen un alto riesgo de desarrollar arritmia y también permitiría que aquellos afectados tomen medidas preventivas. El estudio es uno de los primeros en el que investigadores han podido discernir cómo influye la genética en el riesgo de arritmias, a lo largo de una variedad de poblaciones de personas de diversas regiones geográficas.

"Vale la pena saber si se tiene la variante porque se pueden hacer cosas simples para prevenir las arritmias."

— **Mark T. Keating**

En un artículo publicado en el número del 23 de agosto de 2002, de la revista *Science*, el equipo de investigación conducido por el investigador del HHMI, Mark T. Keating, publicó que el 13,2 por ciento de los afroamericanos del estudio llevaban una forma alterada del gen *SCN5A*. Este gen codifica para una proteína llamada canal de sodio, que es un poro molecular que inicia los latidos del corazón al permitir que el sodio fluya a través de la membrana de las células del músculo cardíaco.

La forma variante del gen crea canales de sodio en las células del músculo cardíaco que permanecen abiertos por más tiempo que los canales de sodio normales, prolongando la contracción del corazón y contribuyendo a la arritmia. Keating fue uno de los autores del trabajo junto a colegas de la Facultad de Medicina de Harvard, de la Universidad de Utah, de la Universidad de Columbia y del Hospital St. George en Londres.

Keating acentuó que aunque las arritmias son trastornos serios, el efecto de la variante del gen es sutil. Es probable que las personas que tienen esta variante del gen no desarrollen arritmia, dijo. Todos nosotros llevamos variantes del gen que podemos desconocer. Afortunadamente, nuestros corazones están notablemente bien protegidos contra tales problemas, y las arritmias son raras. Lo que normalmente se requiere para la presencia de una arritmia peligrosa es que varias cosas funcionen mal al mismo tiempo.

Keating no cree que un análisis de rutina valga la pena. La prueba es bastante simple y económica, así que mucha gente podría utilizarla, siempre y cuando se haga disponible comercialmente, dijo. Es más probable que las personas interesadas en el estudio tengan alguna condición médica o tomen medicaciones que las hagan vulnerables a las arritmias. La prueba está actualmente disponible sólo como parte de un estudio de investigación.

Vale la pena saber si se tiene la variante porque se pueden hacer cosas simples para prevenir las arritmias, dijo. Según Keating, estos pasos incluyen evitar toda una amplia gama de drogas, incluyendo antibióticos tales como la eritromicina y antihistamínicos tales como el Seldane, que afectan el ritmo cardíaco. Las personas con riesgo de arritmias deberían supervisar sus niveles de potasio para asegurarse que éstos permanezcan dentro del rango normal, y deberían tomar betabloqueantes para estabilizar los latidos cardíacos.

Al inicio de la búsqueda de polimorfismos (variantes del gen) que pudieran contribuir a la arritmia, Keating y sus colegas comenzaron con el gen *SCN5A* porque se sabía que las mutaciones en ese gen desempeñaban una función en un raro trastorno hereditario que produce arritmias, llamado síndrome del QT largo, que puede causar muerte súbita.

No se sabía casi nada sobre los efectos de los polimorfismos en las arritmias cardíacas, pero nosotros éramos unos de los que predecían que se descubrirían variantes que serían razonablemente comunes y que tendrían un efecto sutil en el riesgo de arritmias, dijo Keating. Señaló que el intento de comprender los orígenes genéticos y ambientales de las arritmias está estimulado por la seriedad del trastorno, que mata a cerca de 450.000 personas por año en los Estados Unidos.

En sus estudios iniciales, los científicos encontraron el mismo polimorfismo, que llamaron Y1102, en varios pacientes con arritmias que no parecían existir en sus familias. Sus estudios demostraron que el cambio de un nucleótido en el gen *SCN5A* daba lugar a un canal de sodio que tenía una alteración en un solo aminoácido.

Un estudio más amplio de varios grupos de poblaciones reveló que el polimorfismo Y1102 ocurría en el 19,2 por ciento de las personas provenientes de África Occidental y del Caribe, y en el 13,2 por ciento de los afroamericanos estudiados. Sin embargo, no se encontró la variante del gen en caucásicos o asiáticos, y en sólo uno de cada 123 hispanos.

Keating y sus colegas también encontraron que el polimorfismo Y1102 ocurría en forma desproporcionada en pacientes afroamericanos con arritmia

y en todos los miembros fenotípicamente afectados de una familia afroamericana.

Parecería que esta variante se originó hace bastante en África, y que ha estado en esa población por un cierto tiempo, dijo Keating. Y la gente que emigró de África y fundó otras poblaciones, aún la tiene.

Los científicos también llevaron a cabo estudios de cultivos de células que revelaron cómo la variante Y1102 afectaba el canal de sodio al alterar sutilmente su apertura, haciéndolo permanecer abierto por un poco más de tiempo, lo que prolonga la duración del potencial de acción y aumenta la excitabilidad de las células del músculo cardíaco. Este efecto podría causar anomalías de conducción transitorias entre las células cardíacas, contribuyendo al riesgo de arritmias. Finalmente, los científicos compararon una simulación de computación de los efectos de Y1102 con los resultados clínicos reales de los efectos de drogas sobre la arritmia, y descubrieron que el polimorfismo produce la sensibilidad predicha.

A pesar de que los investigadores esperan que sus resultados beneficien a las personas que tienen la variante Y1102, también enfatizan otras implicaciones más generales de su descubrimiento. Creemos que este descubrimiento es especialmente significativo porque constituye una prueba del precepto que señala la forma de identificar otras variantes de este tipo en distintos grupos de poblaciones, dijo Keating.

Esto es una de las primeras piezas de un gran rompecabezas de los efectos genéticos en las arritmias, dijo. Necesitamos tener muchas más piezas antes de poder comenzar los estudios genéticos a gran escala para encontrar tales variantes en las personas. Y aunque los estudios para la variante que hemos descubierto pueden resultar ser útiles, es sólo uno de los muchos factores de riesgo. De este modo, desearía que se realicen tales estudios en un ambiente de investigación, donde estos resultados puedan ser confirmados y ampliados, y puestos en un contexto clínico más amplio, dijo Keating.

La investigación fue financiada en parte por el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre.