

01 DE OCTUBRE DE 2004

Investigadores identifican la causa de una arritmia cardíaca severa

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han identificado la causa genética de un trastorno raro pero devastador que afecta a los niños, llamado síndrome de Timothy, que consiste en una forma de arritmia cardíaca severa.

La investigación muestra que niños que padecen del síndrome desarrollan mutaciones genéticas espontáneas que interfieren con los canales de calcio que regulan la excitación y la contracción del corazón. Al definir la naturaleza exacta de la anomalía molecular, sin embargo, los investigadores también han identificado un tipo de drogas que esperan que alivien la arritmia.

"En ese momento, sólo sabíamos que estábamos lidiando con una arritmia severa de un tipo que no habíamos visto antes."

— **Mark T. Keating**

El síndrome de Timothy también podría causar una forma de autismo en los niños afectados, y existe la posibilidad que una mejor comprensión de la naturaleza de estos defectos del canal de calcio mejoren la comprensión del autismo, que afecta a entre 200.000 y 400.000 niños en los Estados Unidos. Los canales de calcio son proteínas de tipo poro que se encuentran en membranas celulares y controlan el flujo del calcio hacia el interior y exterior de la célula. El calcio es una de las moléculas de señalización más importantes del cuerpo y la perturbación del transporte de calcio puede causar una amplia gama de trastornos.

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Mark T. Keating, y sus colegas publicaron en el número del 1 de octubre de 2004, de la revista *Cell*, que una mutación puntual en el canal de calcio $Ca_v1.2$ era la única causa del síndrome de Timothy. Keating realizó los estudios en colaboración con Investigadores del Hospital de Niños, de Boston, de la Facultad de Medicina de Harvard, de la Universidad de Utah, de la Universidad de Pavia en Italia y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Boston.

La trayectoria científica que llevó a la identificación de la causa del síndrome de Timothy comenzó en 1989 con la identificación de un único niño con el

trastorno, entonces sin nombre, que realizó Katherine W. Timothy de la Universidad de Utah. Ese niño presentaba arritmia cardíaca y una membrana interdigital, o sindactilia, en las manos y en los pies -características que ahora se denominan síndrome de Timothy en honor a la larga y prestigiosa carrera científica de Katherine Timothy que investigó las causas de las arritmias cardíacas-, dijo Keating.

Timothy sabía que Keating, quien se encontraba en la Universidad de Utah en ese entonces, había estado interesado por muchos años en arritmias, así que comenzó a colaborar con él para comprender el trastorno.

Desafortunadamente, el primer niño murió rápidamente, así que los científicos no pudieron explorar los efectos de la enfermedad en ese paciente.

“En ese momento, sólo sabíamos que estábamos lidiando con una arritmia severa de un tipo que no habíamos visto antes”, dijo Keating. “Pero a medida que pudimos tratar a estos niños con más éxito, se hizo evidente que tenían otros problemas, incluyendo enfermedades cardíacas congénitas, hipoglucemia intermitente, anomalías cognitivas y autismo”.

Entonces, los investigadores comenzaron el proceso laborioso de intentar rastrear la causa genética de la enfermedad. Estudios de familias revelaron que no era hereditaria, pero que estaba causada por una mutación que ocurría espontáneamente. Eventualmente, los análisis que realizaron usando una multiplicidad de genes revelaron que en todos los pacientes, el trastorno estaba causado por un cambio en una sola unidad de ADN, o nucleótido, en el canal de calcio $Ca_v1.2$.

“Se sabía que este canal era importante para la excitación y contracción del corazón, pero era menos clara su función en otras partes del cuerpo”, dijo Keating.

Estudios del patrón de actividad del gen para el canal en seres humanos y ratones revelaron que se expresaba no sólo en las células del músculo cardíaco, sino también en tejidos cerebrales adultos y fetales, en el sistema gastrointestinal, en los pulmones, en el sistema inmune, en el músculo liso y en el testículo. En particular, dijo Keating, estudios realizados con ratón mostraron que el gen es activo en regiones del cerebro que se sabían presentaban anomalías en el autismo.

Estudios de cultivos de células de la versión mutada del canal revelaron que éste no reaccionaba correctamente para bloquear el flujo de calcio en el momento apropiado. Esta anomalía podría explicar las arritmias cardíacas fatales en pacientes con el síndrome de Timothy, dijo Keating.

Análisis genéticos adicionales de esa mutación particular también mostraron la razón por la que ocurría en el mismo lugar en todos los casos de la enfermedad. Ese análisis reveló que el sitio particular de la mutación era un sitio altamente mutable del genoma que, por lo tanto, era más propenso a sufrir mutaciones espontáneas, dijo Keating.

“Gracias a estos resultados, obtuvimos una buena idea sobre el motivo por el que esta mutación particular causaría una arritmia y también sobre la forma en la que podríamos reducir el riesgo de arritmias en estos niños al bloquear ese canal”, dijo Keating. Los investigadores esperan que las medicaciones que bloquean al canal de calcio reduzcan la arritmia y mejoren la función cognitiva en este trastorno.

“A pesar de que existen anomalías del desarrollo que no podemos tratar, es muy gratificante para nosotros y para las familias de estos niños saber que es posible que podamos tratar a algunas de sus anomalías fisiológicas”, dijo Keating.

Según Keating, el descubrimiento de la base genética del síndrome de Timothy ayudará a comprender la función y la importancia de los canales de calcio en general. “Nuestros resultados mostraron que la región mutada es requerida para la inactivación del canal, lo que antes no se apreciaba”, dijo. “En general, este resultado destaca de una forma que antes no había visto, la importancia fundamental del metabolismo del calcio en el desarrollo y fisiología de los humanos”.

A pesar de que Keating enfatizó que el autismo sigue siendo un trastorno profundamente misterioso y complejo, “es ciertamente una hipótesis razonable que la señalización anormal del calcio podría contribuir al trastorno en algunos casos”, dijo.