

26 DE ABRIL DE 05

## Investigadores incrementan la comprensión de una arritmia devastadora de la niñez

Investigadores que previamente establecieron la causa genética de una rara pero severa forma de arritmia cardíaca que afecta a los niños, ahora han identificado una segunda mutación que está muy relacionada y que también causa la enfermedad.

Su investigación demuestra que, al igual que en la forma mejor conocida del síndrome de Timothy (ST), la forma atípica ST2 recientemente descubierta también es causada por mutaciones genéticas espontáneas que interfieren con los canales de calcio. Estos canales son responsables de la regulación de la excitación y contracción del corazón. Sin embargo, el ST2 se presenta debido a mutaciones en una forma levemente distinta del gen, que se expresa de forma importante en el corazón y en el cerebro. Consecuentemente, los niños con ST2 presentan arritmias y deficiencias cognitivas más severas, encontraron los investigadores.

Mark T. Keating, investigador Instituto Médico Howard Hughes, y sus colegas en el Hospital de Niños de Boston y en la Facultad de Medicina de Harvard publicaron sus resultados el 26 de abril de 2005, en la edición temprana de Internet de *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Colaboraron con Katherine Timothy —por quien se le dio nombre al síndrome— y sus colegas en la Universidad de Utah.

---

"Ésta es sólo una de las mutaciones que creemos son un espectro de mutaciones en este gen que causan una variedad de arritmias cardíacas."

- Mark T. Keating

---

Los niños con síndrome de Timothy tienen una gama de problemas, que incluyen enfermedades cardíacas congénitas, deficiencia inmunitaria, concentraciones de azúcar en sangre bajas e intermitentes, anormalidades cognitivas y autismo. También presentan unas características fusiones de las

membranas de los dedos de manos y pies, o sindactilias.

En la investigación anterior publicada en el número del 1 de octubre de 2004, de la revista *Cell*, Keating, Igor Splawski, Timothy, y sus colegas informaron que una mutación en el gen para un canal de calcio particular conocido como  $Ca_v1.2$  era la causa del síndrome de Timothy. Los canales de calcio son proteínas que se asemejan a poros y que se encuentran en las membranas de las células, donde controlan la entrada y salida de calcio de la célula. El calcio es una de las moléculas de señalización más importante del cuerpo, y la perturbación del transporte del calcio puede causar una amplia gama de trastornos.

El gen para el canal  $Ca_v1.2$  se expresa no sólo en las células del músculo cardíaco, sino también en tejidos cerebrales adultos y fetales, el sistema gastrointestinal, los pulmones, el sistema inmune, el músculo liso y los testículos.

Durante la función normal del corazón, los canales de calcio se deben inactivar entre los latidos del corazón para permitir que las células cardíacas recuperen su polaridad eléctrica. Los investigadores encontraron en sus estudios anteriores con pacientes con ST, sin embargo, que el canal mutado no se inactivaba a sí mismo correctamente para bloquear el flujo de calcio en el momento apropiado. Esto da lugar a arritmias cardíacas que pueden ser peligrosas para la vida, dijo Keating.

“Una cosa que nos sorprendió en el estudio anterior fue que todos los sujetos de estudio tenían exactamente la misma mutación”, dijo. “Lo que es muy inusual en cualquier trastorno, incluso uno tan inusual como el ST. Encontramos difícil de creer que no hubiera otras mutaciones en este gen que causaran anomalías características y significativas”.

Así, los investigadores buscaron a otros pacientes que tenían características similares a las de los pacientes con ST, pero que también presentaban diferencias claras. Los investigadores encontraron a dos de tales pacientes, a un niño y a niña con las mismas clases de arritmias cardíacas. “Estos pacientes tenían arritmias muy severas, aún más severas que las del ST”, dijo Keating. “De hecho, éste es probablemente el síndrome más severo de arritmias que yo conozca”.

Keating observó que los niños con ST2 atípico presentaban un retraso mental más severo, y ninguno tenía la sindactilia característica del ST.

El análisis genético que los investigadores realizaron de los dos niños reveló una mutación muy relacionada con la que causa el ST. Los niños con ST tienen una mutación en una región del gen del canal de calcio llamada exón 8A. Sin embargo, los niños con ST2 presentaban mutaciones en una región de gen llamada exón 8, que produce una versión ligeramente distinta de la proteína del canal que la que produce el exón 8A.

La región del exón 8 del gen se expresa en muchos tejidos una vez que el gen del canal de calcio se transcribe a ARN mensajero para producir el canal proteico, pero se corta y se ensambla de una forma ligeramente distinta a la del exón 8A.

“Fue sorprendente que las mutaciones ST2 terminaran llevándose a cabo en la forma alternativa de maduración y empalme del exón 8, y en la misma región general que la mutación del ST”, dijo Keating. El análisis de los investigadores también reveló que la forma del exón 8 del gen es la forma predominante que se expresa en el corazón y en el cerebro, lo que probablemente explica porqué el ST2 está asociado a tales arritmias cardíacas y retrasos mentales severos, dijo Keating.

“Este estudio nos dice que mutaciones ya sean en el exón 8A u 8 pueden causar una forma del síndrome de Timothy”, dijo Keating. “Son básicamente permutables, como sustituir el parachoque de un automóvil por otro con sólo una leve variación. Sin embargo, el estudio identificó a un par de aminoácidos de la proteína del canal que antes no reconocíamos como importantes en la activación del canal, pero son claramente muy importantes.

“Y a pesar de que este descubrimiento de la nueva forma del síndrome de Timothy ayuda a incrementar nuestra comprensión de este trastorno, ciertamente no es el final de la historia”, dijo. “Ésta es sólo una de las mutaciones que creemos son un espectro de mutaciones en este gen que causan una variedad de arritmias cardíacas. Quedan muchas otras más por identificar, pero todavía no hemos encontrado a los pacientes adecuados”.

La nueva forma del síndrome de Timothy, al igual que la primera, podría ser tratable mediante drogas existentes que bloqueen los canales de calcio, dijo Keating. “La droga ideal sería un bloqueante del canal de calcio que prefiera canales mutados, y que de esta manera sea selectivo para este canal alterado”, dijo. “Existen algunas drogas que tienen tal potencial, pero dado la rareza de este trastorno, los ensayos de drogas serían muy difíciles y costosos”, dijo. Los médicos con tales pacientes podrían decidir llevar a cabo su propio ensayo con tales drogas, agregó.