

18 DE MAYO DE 01

La causa de un raro trastorno genético se debe a fallas en un canal iónico

Unos investigadores han relacionado la causa de un raro trastorno que produce parálisis muscular, arritmias cardíacas y crecimiento anormal con mutaciones en un gen que codifica para una proteína que forma poros y que regula el flujo de los iones potasio a través de las membranas celulares.

Con el descubrimiento del origen de la enfermedad hereditaria, llamada síndrome de Andersen, es la primera vez que se relaciona una enfermedad humana debida a defectos en un canal iónico, o canalopatía, con anomalías musculares y defectos en el desarrollo. Canalopatía es un término acuñado para describir las enfermedades que son causadas por proteínas defectuosas que forman canales iónicos.

El descubrimiento ofrece un nuevo enfoque sobre cómo los canales iónicos defectuosos pueden causar enfermedades en seres humanos. Los canales iónicos son proteínas que forman poros a través de las membranas celulares y controlan la entrada y salida de potasio, sodio y otros iones. El número de enfermedades debidas a mutaciones en los genes que codifican para canales iónicos está creciendo rápidamente, según dice el investigador del HHMI, [Louis J. Ptacek](#), de la Universidad de Utah.

"Hemos colaborado durante una docena años, y se trata de un trastorno tan raro que nos tomó todo ese tiempo el reunir a las familias que se publican en este trabajo."

- **Louis J. Ptáček**

En un artículo publicado en el número del 18 de mayo de 2001, de la revista *Cell*, un equipo internacional de investigación compuesto por 22 miembros y conducido por Ptacek y el investigador Ying-Hui Fu, de Utah, publicó que mutaciones en el gen *KCNJ2* causan el síndrome de Andersen. Las mutaciones afectan un canal de potasio, llamado Kir2.1 miembro de una gran familia de canales de potasio que ayudan a regular el flujo de potasio hacia

fuera de las células musculares. El canal del ion potasio tiene una función crucial en la generación de la actividad eléctrica requerida por ciertos tipos de células. En las células musculares, por ejemplo, la acción combinada de muchos canales iónicos genera los potenciales de acción eléctricos que facilitan la contracción y la recuperación del músculo.

El síndrome de Andersen, que fue descrito en 1971, se caracteriza por parálisis musculares periódicas, arritmia cardíaca y crecimiento anormal, que incluye baja estatura y deformaciones en la columna, dedos del pie y de la mano, y en la cara. "A pesar de que este trastorno fue descrito hace varias décadas, no se sabía absolutamente nada sobre cómo se originaba", dijo Ptacek. De hecho, Ptacek dijo que la enfermedad no estaba bien definida clínicamente hasta que el coautor Rabi Tawil, de la Facultad de Medicina de la Universidad Rochester, caracterizó la enfermedad. "Hemos colaborado durante una docena años, y se trata de un trastorno tan raro que nos tomó todo ese tiempo el reunir a las familias que se publican en este trabajo", dijo.

Para iniciar la búsqueda de la causa genética del síndrome, los investigadores realizaron estudios de enlaces genéticos usando una familia con muchos miembros que padecían el síndrome de Andersen. El análisis genético reveló que los miembros afectados de la familia compartían una anomalía genética en una región del cromosoma humano 17. Una búsqueda en la base de datos del genoma humano en el Centro Nacional para Información Biotecnológica reveló que esta región contenía los genes para tres canales iónicos conocidos. De esos tres genes para canales iónicos, sólo el gen *KCNJ2* parecía ser el responsable del síndrome de Andersen.

"Cuando nos centramos en este canal de potasio, encontramos mutaciones en el gen *KCNJ2* en todas las personas de esa familia que tenían el síndrome de Andersen", dijo Ptacek. "En cambio, no encontramos mutaciones en *KCNJ2* en cien personas estudiadas que no tenían el síndrome".

Cuando los científicos insertaron el gen mutado en huevos de rana, se obtuvo una prueba experimental definitiva de que mutaciones en el gen *KCNJ2* causaban una función anormal en el canal. "Estos estudios demostraron que las mutaciones reducían dramáticamente la corriente de potasio, incluso cuando los canales normales estaban presentes", dijo.

Una prueba adicional surgió cuando los investigadores encontraron ocho mutaciones en *KCNJ2* en ocho personas que no tenían relación con la gran familia que se había estudiado. Los análisis de esas mutaciones revelaron que las mismas alteraban los segmentos críticos del canal Kir2.1, incluyendo la región del poro a través de la cual fluye el potasio y otras regiones que están muy conservadas en ratones y en otros organismos.

A pesar del descubrimiento de la función de Kir2.1 en el síndrome de Andersen, Ptacek advierte que la enfermedad puede tener otras causas. El síndrome de Andersen también puede presentarse por mutaciones en otros

genes para Kir o en proteínas reguladoras, dice. Ptacek deja la puerta abierta para otras causas posibles del síndrome de Andersen porque los estudios de su grupo demostraron que algunos de los casos de Andersen sólo presentaban uno o dos de los tres síntomas característicos: parálisis muscular, arritmias cardíacas y anomalías en el desarrollo.

Sin embargo, el descubrimiento de que un trastorno en un canal causa el síndrome de Andersen nos brinda información importante para el campo de la canalopatía humana, dice Ptacek. "Hace diez años, cuando clonamos el primer gen causante de una canalopatía, predijimos que los trastornos en los canales iónicos serían importantes en muchas patologías, como disrritmias cardíacas y epilepsia. Esas predicciones se han cumplido, y este descubrimiento extiende esa relación al ligar las canalopatías a una única enfermedad que presenta anomalías musculares y cardíacas.

"La segunda implicancia emocionante es que éste es el primer ejemplo en el que se ha demostrado que un canal iónico humano causa anomalías musculares y en el desarrollo", dijo Ptacek. Hizo notar, sin embargo, que una mutación en ratón, llamada *weaver*, también relaciona una anomalía en canal de potasio con convulsiones y desarrollo anormal del cerebro.

El descubrimiento de que mutaciones en el gen *KCNJ2* causan el síndrome de Andersen han hecho que Ptacek y sus colegas comiencen a utilizar estudios familiares y modelos en ratón para investigar cómo la mutación produce el desarrollo anormal. Con estos estudios, Ptacek y sus colegas esperan poder averiguar si el canal iónico defectuoso es responsable de otros trastornos.

"El fenotipo de Andersen se hace evidente en la cabeza y en las estructuras faciales medias, así que una posibilidad interesante es que este gen tenga algo que ver con otras anomalías comunes de las estructuras medias de los rostros, tales como las fisuras labio palatinas", dijo Ptacek. "Aunque es especulativo, se podría pensar que mutaciones *de novo* en este gen puedan causar defectos cardíacos aislados que hasta ahora no han podido ser explicados. Por ejemplo, es concebible pensar que tales defectos genéticos raros puedan ser una de las causas del síndrome de la muerte súbita infantil", dijo.