

27 DE FEBRERO DE 05

## Tras la causa de una rara enfermedad cardíaca

Gracias a la utilización de análisis genéticos y a la cola translúcida de un pez, unos investigadores han identificado la causa subyacente de una enfermedad cardíaca rara y misteriosa que es precedida por pérdida de audición. El descubrimiento de la causa genética de esta enfermedad les proporciona a los investigadores una gran cantidad de ideas nuevas sobre las moléculas involucradas en la construcción del corazón en desarrollo, así como también la forma en la que las enfermedades debilitan el músculo cardíaco.

En una publicación avanzada en Internet del 27 de febrero de 2005 , de la revista Nature Genetics, los investigadores del Instituto Médico Howard Hughes, Christine E. Seidman y Jonathan G. Seidman y sus colegas identificaron la mutación que causa el trastorno llamado cardiomiopatía dilatada precedida por pérdida de audición sensorial y nerviosa. Los Seidmans y sus colegas en la Facultad de Medicina de Harvard trabajaron en colaboración con investigadores del Hospital Universitario Würzburg de Alemania, el Hospital General de Massachusetts, el Hospital de Niños de Boston y el Instituto Sanger Wellcome Trust de Gran Bretaña.

En la cardiomiopatía dilatada, la debilidad muscular hace que el ventrículo izquierdo se estire. Como resultado, el corazón se agranda hasta que no puede bombear más sangre eficientemente. En estudios anteriores de pacientes con cardiomiopatía precedida por pérdida de audición, los Seidmans y sus colegas identificaron que en una región del cromosoma 6 se encuentra el gen culpable.

---

"El descubrimiento de que la regulación transcripcional falla en este trastorno nos hace mirar de arriba a abajo a las moléculas que deben expresarse y regularse apropiadamente para la función normal del corazón a lo largo de la vida."

- Christine E. Seidman

---

En el último estudio, intentaron determinar el gen e identificar la mutación que era responsable. Una búsqueda en la base de datos del genoma humano identificó genes candidatos en la región, y el análisis subsiguiente del tejido reveló que un gen, llamado EYA4, se expresaba en el corazón y en la cóclea del oído. Los investigadores confirmaron que las personas afectadas poseen una mutación característica en el gen EYA4, resultado que brindó sorpresas, dijo Christine Seidman.

El gen EYA4 ya había sido relacionado con la pérdida de audición, pero en ninguno de los pacientes donde las mutaciones habían sido caracterizadas se había informado sobre una anomalía cardíaca, dijo. Los Seidmans también encontraron que el gen se expresaba en tejidos cardíacos en adultos, lo que es inusual porque se piensa que otros miembros de la familia del gen EYA funcionan principalmente durante el desarrollo.

Es curioso que el gen no codifique para una proteína estructural involucrada en funciones conocidas del miocito tales como la contracción, al igual que en el caso de otras mutaciones que causan cardiomiopatías. En cambio, EYA4 codifica para una proteína involucrada en la activación de otros genes al controlar el copiado, o transcripción, de la información genética a ARN mensajero que lleva ese programa genético a la maquinaria fabricante de proteína de la célula.

Para confirmar que la mutación en EYA4 sí causa la cardiomiopatía, los investigadores recurrieron al pez cebra, cuya maquinaria genética para el desarrollo cardiovascular se asemeja mucho a la de los mamíferos. En sus experimentos con peces, utilizaron técnicas genéticas antisentido para reducir la producción de la proteína *eya4* del pez y midieron los cambios resultantes en el corazón. Los peces tratados desarrollaron una hinchazón del ventrículo cardíaco que sugirió una disfunción cardíaca. El vídeo de alta velocidad del corazón latiendo del pez visible porque los peces son translúcidos indicó que la capacidad de bombeo del corazón estaba reducida dramáticamente.

Sin embargo, los investigadores decidieron usar la cola translúcida del pez para confirmar independientemente que el flujo de sangre estaba realmente reducido en los peces tratados. Dado que el análisis de imágenes cardíacas del pez cebra sigue siendo técnicamente complicado, dijo Seidman, ideamos formas de seguir el movimiento de un solo corpúsculo sanguíneo rojo a través de la cola para determinar flujo. Ese análisis reveló una velocidad de bombeo dramáticamente más baja en los peces tratados y proveyó de una lectura funcional del funcionamiento del corazón, dijo.

Para entender el mecanismo molecular por el cual la proteína mutante *eya4* podría comprometer la función cardíaca en los seres humanos, los investigadores compararon su función con la de otras formas mutantes que sólo causaban pérdida de audición. Encontraron que la proteína mutante que causaba cardiomiopatía y pérdida de audición carece de una región necesaria

para que la proteína se una a otras proteínas que la ayudan a entrar al núcleo de la célula. Solamente si la proteína *eya4* entra el núcleo puede desempeñar su función apropiada en la regulación génica, dijo Seidman.

El descubrimiento sugiere que esta mutación causa una reducción dramática en la cantidad de *eya4* dentro del núcleo, y presumimos que es lo que explica la enfermedad cardíaca, dijo Seidman. La importancia de este descubrimiento es que la función de *eya4* en el corazón podría ser distinta a sus funciones en otros tejidos, tales como los del oído.

Aunque los resultados de los investigadores no ayudarán al tratamiento de la cardiomiopatía inmediatamente, dijo Seidman, ofrecen la posibilidad de entender los mecanismos de las cardiomiopatías.

Siempre que se identifica un nuevo trastorno que afecta a la población humana, se agrega nuevo conocimiento básico al campo de la medicina, dijo. Y, a veces, trastornos tan raros como éste pueden proporcionar pistas muy importantes sobre la biología de problemas más comunes. En este caso, el descubrimiento de que la regulación transcripcional falla en este trastorno nos hace mirar de arriba a abajo a las moléculas que deben expresarse y regularse apropiadamente para la función normal del corazón a lo largo de la vida.