

La era molecular de las arritmias cardíacas

R. S. ACUNZO ^Δ

Jefe Sección Electrocardiografía Dinámica, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires

Dirección para separatas: Gral. Urquiza 609, (1221) Buenos Aires, Argentina

^Δ Miembro Titular SAC

Los avances en la biología molecular han revolucionado la investigación de las bases genéticas de muchas enfermedades cardíacas. (1) La simbiosis entre cardiólogos y genetistas ha ampliado el horizonte del conocimiento y la interpretación de las arritmias ventriculares.

Las alteraciones cromosómicas y sus localizaciones en el síndrome de Q-T largo congénito con herencia dominante (Romano-Ward) se han descrito recientemente. (2-5)

Además de la mutación ya conocida en el cromosoma 11, hasta ahora se han encontrado otras en los cromosomas 3, 4 y 7. (2-5)

La de los cromosomas 3 y 7 adquiere importancia particular dado que se han podido identificar los genes de los canales iónicos implicados, que son el gen del canal de Na⁺ humano, denominado SCN5A y del canal de K⁺, denominado HERG.

Canal de Na⁺

El gen del canal de Na⁺ SCN5A fue localizado en el cromosoma 3 p 21 (6) y las traslocaciones en esta región alteran su inactivación, por lo que se mantiene la entrada de Na⁺ durante la fase 2 o *plateau* del potencial de acción y se prolonga el Q-T.

El SCN5A es el gen que codifica el canal de Na⁺, que es una subunidad alfa proteica de 2.016 aminoácidos largos agrupados en cuatro subunidades (I a IV) y esparcidos en seis segmentos (S1 a S6).

Entre los lugares III y IV se codifican 52 aminoácidos como un código de letras y su importancia radica en que es la región que regula la inactivación normal del canal de Na⁺. (7) Estudios experimentales mediante la inyección de ARN mensajero con códigos normales y mutados demuestran que la activación e inactivación son parecidas en ambos, pero existe una inactivación pequeña y entrada de Na⁺ durante la fase 2 en el canal mutado. (8) Esta entrada anormal de Na⁺ puede alterar a su vez otras corrientes iónicas de entrada (cálcicas, intercambio Ca⁺⁺/Na⁺) y prolongar aún más el Q-T. (8)

El análisis en modelos simulados de un canal de Na⁺ ha revelado que el mecanismo es una falla de la inactivación en alrededor del 3,5% del tiempo solamente. (8) Esto es suficiente para alterar el equilibrio delicado que existe entre las corrientes iónicas de entrada y salida durante el *plateau* y prolongar el potencial de acción. En animales, las toxinas que inactivan el canal de Na⁺ prolongan el potencial de acción y producen "Torsades de pointes". (9)

Se han descrito tres mutaciones en el canal de Na⁺ en pacientes con síndrome de Q-T largo congénito: el complejo faltante ΔKPQ, que se debe a la ausencia de 9 nucleótidos que provoca la supresión de tres aminoácidos [a-lisina (K), a-prolina (P) y a-glutamina (Q)]; las otras dos mutaciones son la N 1325S y la R 1644H, cuyos cambios se desconocen aún. (10)

Canal de K⁺

Ganetzky y colaboradores describieron el gen que codifica al canal de K⁺, al que denominaron *ether à go-go* (*eag*) en una variedad de mosca de la fruta¹¹. En 1994 encontraron el homólogo humano en el hipocampo, localizado en el gen del cromosoma 7 y lo llamaron *human eag-related gen* o HERG. (12)

Keating y colaboradores localizaron el gen del HERG en el cromosoma 7 q 35-36. (13) Parece ser la alteración que se presenta con mayor frecuencia en el síndrome de Romano-Ward y han sido encontradas seis mutaciones en diferentes familias con esta enfermedad, las que pueden actuar alterando la función o reduciendo el número absoluto de canales, por lo que disminuyen la corriente de K⁺. (13)

Aunque el papel electrofisiológico del HERG no es aceptado unánimemente, estudios recientes lo han identificado como el responsable de la corriente repolarizante de K⁺ (IKr). (10,14)

Numerosas drogas que interfieren con la IKr, como la quinidina, la terfenadina, el astemizol, la eritromicina y los antidepresivos tri y tetracíclicos están asociadas con la aparición de taquicardias ventriculares multiformes "Torsades de pointes". (15, 16)

Patrón genético y alteraciones de la repolarización ventricular

La heterogeneidad genética del síndrome de Romano-Ward se manifiesta en la repolarización ventricular, no sólo por alteraciones o muescas de la onda T, (17, 18) sino también como un patrón morfológico de T dependiente de la mutación encontrada. (19) Los pacientes con mutaciones en el cromosoma 3 (SCN5A o canal de Na⁺) presentan en las derivaciones precordiales izquierdas una onda T de gran amplitud; en los que tienen el cromosoma 7 afectado (HERG o canal de K⁺), la onda T es de amplitud pequeña, mientras que en los cambios del cromosoma 11 aparece una onda T de amplitud intermedia, pero con una base ancha. (19)

Implicancias clínicas

La identificación de mutaciones genéticas específicas en pacientes y familiares con síndrome de Q-T largo idiopático con herencia dominante permite el conocimiento de los mecanismos moleculares de las arritmias ventriculares y su consecuencia natural será la intervención terapéutica, de acuerdo con el canal iónico involucrado.

Las drogas que actúan sobre los canales de Na⁺ o K⁺ deberían ser suficientes y autoexcluyentes para el tratamiento de los afectados por una u otra variante.

Sin embargo quedan por dilucidar numerosos interrogantes:

A. ¿Qué alteraciones genéticas son las responsables del pronóstico maligno de algunos pacientes y familias con síndrome de Q-T largo idiopático? Las alteraciones genéticas con mortalidad elevada de causa arrítmica han sido encontradas en la miocardiopatía hipertrófica. (20)

B. ¿Cuál es el papel del sistema nervioso simpático, modulador de los canales de K⁺ alterados, disparador de los episodios de "Torsades de pointes" o mero espectador? Y si es así, ¿por qué el tratamiento es o puede ser exitoso con intervenciones que disminuyen el tono simpático durante todos estos años? (21)

C. ¿Por qué existe superposición entre aquellos con igual mutación genética en la duración del intervalo Q-T y la morfología de la onda T? (22)

D. ¿Cuál es la distribución anatómica de los canales iónicos y cómo actúan en las distintas poblaciones celulares del músculo ventricular, cómo influyen en la heterogeneidad ventricular y cuál es el papel de las células M? (23)

Los factores adquiridos que interactúan con el patrón genético son seguramente múltiples y muchos episodios de "Torsades de pointes" que ocurren en pacientes con intervalo QT-U prolongado adquirido se presentarían sobre una mutación hasta ese momento silente.

Estamos transitando los comienzos de la era molecular de las arritmias ventriculares; el futuro es promisorio.

BIBLIOGRAFIA

1. Keating MT. Genetic approaches to cardiovascular disease. Supravalvular aortic stenosis. Williams syndrome and long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 142-147.
2. Keating MT, Atkinson D, Dunn TK, Vincent GM, Leppert M. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long Q-T syndrome and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991; 252: 704-706.
3. Jiang C, Atkinson D, Towbin JA, Splawski I, Li H, Taggart RT y col. Two long QT syndrome loci map to chromosomes 3 and 7 with evidence for further heterogeneity. *Nature Genet* 1994; 8: 141-147.
4. Schott JJ, Peltier S, Foley P, Drouin E, Bouhour JB, Donnely P y col. Mapping of new gene for the long QT syndrome. *Circulation* 1994; 90: I 605 (abstract).
5. Towbin JA, Li H, Taggart RT, Lehmann MH, Schwartz PJ, Satler CA y col. Evidence of genetic heterogeneity in Romano-Ward long QT syndrome. Analysis of 23 families. *Circulation* 1994; 90: 2635-2644.
6. George AL, Vercony TA, Drobkin HA y col. Assignment of the human heart tetrodotoxin-resistant voltage-gated Na⁺ channel alpha-subunit gene (SCN5A) to band 3 p 21. *Cytogenet Cell Genet* 1995; 68: 67-70.
7. Hattmann HA, Tiedeman AA, Chen SF, Brown AM, Kirsch GE. Effects of III-IV linker mutations on human heart Na⁺ channel inactivation gating. *Circ Res* 1994; 75: 114-122.
8. Bennett PB, Yazaga K, Makita N, George AL. Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature* 1995; 376: 683-685.
9. Roden DM, George AL, Bennett PB: Recent advances in understanding the molecular mechanisms of the long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 1023-1031.
10. Wang Q, Shen J, Splawski J, Atkinson D, Li Z, Robinson JL y col. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805-811.
11. Warmke J, Drysdale R, Ganetzky B. A distinct potassium channel genes related to eag in *Drosophila* eag locus. *Science* 1991; 252: 1560-1562.
12. Warmke J, Ganetzky B. A family of potassium channel genes related to eag in *Drosophila* and mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3438-3442.
13. Curran ME, Spiawsky J, Timothy KW, Vincent GM, Green F, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795-803.
14. Welsh MJ, Toshinari T: Ion channel lose the rhythm. *Nature* 1995; 376: 640-641.
15. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R. The long QT syndrome: A critical review, new clinical observations and unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31: 125-172.
16. Acunzo RS, Halpern MS, Aldariz AE, Sánchez RA, Elizari MV. Características electrocardiográficas de las "torsades de pointes". *Rev Argent Cardiol* 1995; S I N° 27 (resúmenes).
17. Malfatto G, Beria G, Sala S, Bonazzi D, Schwartz PJ. Quantitative analysis of T wave abnormalities and their prognostic in the idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 296-301.
18. Lehmann MH, Suzuki F, Fromm RS, Frankavitch D, Elko P, Steinman RT y col. T wave "humps" as a potential electrocardiographic marker of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 746-754.
19. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Jackson Hall W, Robinson JL y col. ECG T wave patterns in genetically

- distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929-2934.
20. Elsteim E. The molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Current Opinion in Cardiology* 1995; 10: 293-298.
 21. Zipes DP. The long QT interval syndrome: A rosetta stone for sympathetic related ventricular arrhythmias. *Circulation* 1991; 84: 1414-1419.
 22. Grace AA, Kenneth RC. Congenital long QT syndrome. Toward molecular dissection of arrhythmias substrates. *Circulation* 1995; 92: 2786-2789.
 23. Antzelevitch C, Sicouri S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by after depolarizations. Role of M cells in the generation of U wave, triggered activity and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 259-277.