

Bases genéticas de las mutaciones del canal de sodio cardíaco relacionadas con arritmias cardíacas hereditarias

Genetics Bases of Cardiac Sodium Channel Mutations linked to Inherited Cardiac Arrhythmias

Hector Barajas-Martinez¹, Dan Hu¹, Adrian Baranchuk²

DOI: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.123189>

Al editor:

Este número de *J Hum Growth Dev* contiene un excelente artículo de Pérez-Riera et al¹ describe uno de los genes de los canales iónicos más involucrados, el SCN5A, que codifica el canal de sodio cardíaco relacionado con diferentes fenotipos de arritmias cardíacas hereditarias (ACH) y/o síndromes. Las bases genéticas de la mutación en el gen SCN5A han sido implicadas en los fenotipos ACH y su impacto funcional puede conducir a una pérdida significativa (reducción) o acrecentamiento (aumento) de los canales de sodio mutantes, en comparación con el tipo salvaje.

Las canalopatías de sodio se han delineado recientemente, emergiendo como un grupo de trastornos de la ACH, agrupados por defectos genéticamente determinados en la función del canal iónico. Los trastornos de la ACH se caracterizan por una heterogeneidad genética y fenotípica destacada que puede hacerles difíciles de entender. Esta revisión sistemática realizada por Pérez-Riera et al¹ intenta comprender el papel de las mutaciones del canal de sodio de estos trastornos en función de sus manifestaciones clínicas (por ejemplo, la síndrome de QT largo, síndrome de Brugada y otros), en el contexto de lo que se conoce en la actualidad y su base molecular y ge-

nética. La revisión tiene la intención de ayudar a los clínicos y científicos en la mejora de sus conocimientos clínicos y de diagnóstico genético.

La genómica funcional en estudios in vitro son parte del nuevo proceso que se traduce en posibles tratamientos para restaurar la disfunción electrofisiología cardíaca vinculada dentro de mutaciones en el gen SCN5A². La nueva generación de métodos de secuenciación de ADN ha descubierto cientos de nuevas mutaciones en diferentes canales de sodio, genes que pueden conducir diferentes fenotipos de canalopatías; y la mayoría se encuentra en el gen SCN5A, que muestra una baja expresión en el sistema de corazón adulto. Nuestro grupo y otros encontraron nuevas mutaciones en las subunidades beta 3 asociados con el síndrome de Brugada y la enfermedad de la conducción cardíaca, con una reducción significativa en la corriente de pico de sodio por la interacción con las subunidades beta mutantes y canales SCN5A³.

Pérez-Riera et al¹ describen, en esta revisión, que diferentes mutaciones en SCN5A pueden llevar a un amplio espectro de diferentes fenotipos de arritmia. Por esta razón, es muy importante desarrollar nuevos estudios innovadores en farmacogenómica para determinar las mejores opciones de tratamiento que se utilizarán como fármacos anti arrítmicos

1 Molecular Genetics Department, Masonic Medical Research Laboratory, Utica, New York, USA.

2 Heart Rhythm Service, Queen University, Kingston, Ontario, Canada.

Corresponding author: Hector Barajas-Martinez - Email: barajash@mmrl.edu

Suggested citation: Barajas-Martinez H, Hu D, Baranchuk A. Genetics Bases of Cardiac Sodium Channel Mutations linked to Inherited Cardiac Arrhythmias. *J Hum Growth Dev.* 26(2): 277-280. Doi: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.123189>.

Manuscript submitted: Oct 16 2016, accepted for publication Nov 14 2016.

(FAA) específicos en todos los diferentes fenotipos o síndromes ACH. La mayoría de los agentes de FAA que actúan como bloqueadores tienen sitios receptores en las subunidades alfa de la estructura de la proteína del canal de sodio⁴. Hay algunos FAA que muestran un resultado positivo mediante el rescate de la pérdida de función en algunas mutaciones SCN5A. Por ejemplo, la mutación I1660V que produjo una reducción significativa de la corriente de sodio puede ser tratada usando algunos bloqueadores de canales de sodio que pueden rescatar la corriente de sodio mutante I1660V (mexiletina, ranolazina, ajmalina, quinidina). Mexiletina ha demostrado ser la más eficaz⁵. En el sitio de

modelado de canales de sodio; la mutación L325R mostró, en experimentos de potencial de acción cardíaca en pacientes con canales de sodio reducidos y fiebre; condiciones que antes de tiempo podrían acortar el potencial de acción, lo que sugiere que un fenómeno dominante negativo puede ser la base BrS desencadenados por fiebre⁶. Por otro lado, algunos otros FAA se utilizan para desenmascarar otras enfermedades como BrS.

Estamos muy agradecidos a la continuación de la integración de la descripción básica y traslacional de esta revisión por Pérez-Riera et al¹, que contribuye a la traslación de conocimientos en este fascinante son de la ciencia.

■ REFERENCIAS

1. Pérez-Riera AR, Raimundo RD, Watanabe RA, Figueiredo JL, Abreu LC. The cardiac sodium channel its mutations and their spectrum arrhythmia phenotypes. *J Hum Growth Dev.* 2016; 26(3): 281-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.122759>
2. Barajas-Martínez HM, Hu D, Cordeiro JM, Wu Y, Kovacs RJ, Meltser H, et al. Lidocaine-induced Brugada syndrome phenotype linked to a novel double mutation in the cardiac sodium channel. *Circ Res.* 2008;103(4):396-404. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.172619>
3. Hu D, Barajas-Martinez H, Burashnikov E, Springer M, Wu Y, Varro A, et al. A mutation in the $\beta 3$ subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(3):270-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.829192>
4. Cordeiro JM, Barajas-Martinez H, Hong K, Burashnikov E, Pfeiffer R, Orsino AM, et al. Compound heterozygous mutations P336L and I1660V in the human cardiac sodium channel associated with the Brugada syndrome. *Circulation.* 2006; 114(19): 2026-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627489>
5. Keller DI, Rougier JS, Kucera JP, Benammar N, Fressart V, Guicheney P, et al. Brugada syndrome and fever: genetic and molecular characterization of patients carrying SCN5A mutations. *Cardiovasc Res.* 2005;67(3):510-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.03.024>
6. Moreau A, Keller DI., Huang H, Fressart V, Schmied C, Timour Q, et al. Mexiletin differentially restores the trafficking defects caused by two Brugada syndrome mutations *Front Pharmacol.* 2012;3:62. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2012.00062>