



5008-3. MECANISMOS ARRITMOGÉNICOS EN UN MODELO ANIMAL DEL SÍNDROME DE QT CORTO TIPO 3

Ana Isabel Moreno Manuel¹, Álvaro Macías Martínez¹, Francisco Miguel Cruz Uréndez¹, Lilian Karina Gutiérrez Espinosa de los Monteros¹, Isabel Martínez Carrascoso¹, Francisco José Bermúdez Jiménez², María Linarejos Vera Pedrosa¹, Juan Antonio Bernal¹ y José Jalife¹

¹Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid. ²Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Resumen

Introducción y objetivos: El síndrome de QT corto tipo 3 (SQTS3) es una enfermedad arritmogénica rara y letal causada por mutaciones de ganancia de función en el canal Kir2.1 codificado por KCNJ2. De las 6 mutaciones identificadas, 3 provocan un acortamiento patológico del QTc que puede derivar en muerte súbita. En este estudio caracterizamos los mecanismos arritmogénicos que subyacen el SQTS3 causado por la mutación E299V.

Métodos: Generamos modelos murinos con la mutación Kir2.1-E299V, así como su control Kir2.1-WT, inyectando virus adenoasociados serotipo 9 (VAA9) vía i.v. El vector contiene la proteína Tomato para monitorizar la infección. Utilizamos técnicas de biología molecular y celular, electrocardiogramas (ECGs), estimulación intracardiaca y *patch-clamp* para caracterizar su fenotipo.

Resultados: La expresión de Tomato nos confirmó que los corazones de los modelos generados estaban homogénea y específicamente infectados con la versión WT o mutante de Kir2.1. Los registros de ECG basales muestran un claro acortamiento del QTc en el modelo de la enfermedad ($38,8 \pm 0,9$ ms vs $74,6 \pm 3,5$ ms de animales Kir2.1-WT, $n = 20$, $p 0,0001$), que puede ser revertido a niveles normales administrando 1 mg/ml de isoproterenol ($74,5 \pm 2,7$ ms). Experimentos de estimulación intracardiaca con un catéter octopolar demuestran que animales Kir2.1-E299V son más susceptibles a arritmias que sus controles, predominando las auriculares (10/12 animales Kir2.1-E299V con arritmias 500 ms vs 2/8 Kir2.1-WT, y 5/12 ratones Kir2.1-E299V con arritmias > 500 ms vs 0/8 Kir2.1-WT). A nivel celular, cardiomiocitos con Kir2.1-E299V tienen potenciales de acción significativamente acortados ($7,12 \pm 0,99$ ms vs $19,7 \pm 0,84$ ms, $n = 4-7$, $p 0,0001$) y una pérdida de la rectificación en la relación corriente/voltaje de la IK1 ($5,25 \pm 1,00$ pA/pF en E299V vs $-0,06 \pm 0,14$ pA/pF en WT, a -10 mV, $n = 9-10$, $p 0,0001$).

Conclusiones: Los presentes resultados demuestran que la mutación E299V conlleva una mayor corriente de potasio repolarizante que predispone a eventos arritmogénicos potencialmente letales. Así, hemos generado el primer modelo animal del SQTS3 que reproduce claramente el fenotipo del paciente con la mutación Kir2.1-E299V. Con él, disponemos de una herramienta in vivo para estudiar el sustrato molecular y anatómico del SQTS3, y para testar nuevas estrategias terapéuticas que reduzcan la tasa de muerte súbita en pacientes con la enfermedad.