



## 5005-6. NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN HCN4 EN UNA FAMILIA CON BRADICARDIA SINUSAL COMBINADA CON NO COMPACTACIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

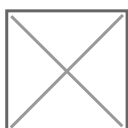
Eduardo Villacorta Argüelles<sup>1</sup>, Ricardo Caballero<sup>2</sup>, Teresa Crespo-García<sup>2</sup>, María Gallego Delgado<sup>1</sup>, Marta Alonso Fernández de Gatta<sup>1</sup>, Belén García Berrocal<sup>3</sup>, Elena Marcos Vadillo<sup>3</sup>, Belén Plata Izquierdo<sup>4</sup>, María Isidoro García<sup>3</sup>, Juan Tamargo Menéndez<sup>2</sup>, Eva Delpón Mosquera<sup>2</sup> y Pedro Luis Sánchez Fernández<sup>1</sup>, del <sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, <sup>2</sup>Grupo de Investigación Farmacología Cardiovascular, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, <sup>3</sup>Servicio de Bioquímica Clínica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, <sup>4</sup>Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Mutaciones en el gen HCN4 causan disfunción sinusal familiar y se han relacionado recientemente con miocardiopatía no compactada (MCNC). Este gen codifica los canales HCN4 (*hyperpolarization-activated cyclic nucleotide*), responsables de la corriente If

**Métodos:** Presentamos el caso de una familia con el fenotipo combinado de bradicardia sinusal y MCNC debido a una mutación no descrita en el gen HCN4 (p. R375C). Para comprobar la repercusión funcional, se registraron las corrientes (IHCN4) generadas por canales HCN4 nativos (WT) y mutados en células de ovario de hámster chino mediante la técnica de *patch-clamp*.

**Resultados:** El probando es un varón de 18 años (III.18) remitido para estudio por bradicardia sinusal y fenotipo de MCNC. No refería antecedentes familiares de miocardiopatía, muerte súbita, ni implante precoz de marcapasos. Se completó el estudio en 20 familiares, de los que 10 presentaron el fenotipo mixto. Realizamos un estudio genético mediante *next generation sequence* (NGS), identificando 3 variantes de significado incierto: HCN4 (p.R375C), FHOD3 (p.F567L) y DSP (p.R1544S). Solo cosegregó la variante HCN4 p.R375C. La densidad de IHCN4 generada por canales p.R375C HCN4 fue inferior a un tercio de la generada por canales WT (p 0,01). Dado que la mutación aparecía en heterozigosis se registró la corriente generada por la co-transfección de canales WT y p. R375C (relación 0,5:0,5) resultando que la densidad de IHCN4 fue la mitad de la generada por los canales WT (p 0,05). La disminución de la IHCN4 se atribuyó principalmente a un marcado desplazamiento de la dependencia del voltaje de la activación hacia potenciales más negativos (de  $-103,4 \pm 5,5$  a  $-135 \pm 3,5$  mV, p 0,01) y a una ralentización de la cinética de activación (de  $561 \pm 97$  a  $1655 \pm 298$  ms, p 0,01) sin cambiar la selectividad iónica del canal. Es decir, la mutación disminuye la densidad de IHCN4 modificando profundamente los mecanismos de apertura del canal como consecuencia de la sustitución de un residuo Arg cargado del sensor de voltaje (dominio S4) por uno neutro (Cys).



*Estudios funcionales canales HCN4 WT y p. R375C.*

**Conclusiones:** Hemos demostrado que la mutación p.R375C en el sensor de voltaje de los canales HCN4 afecta a la apertura de los mismos disminuyendo la densidad de IHCN4 siendo responsable de bradicardia. El gen HCN4 debe incluirse en el diagnóstico genético tanto en las formas familiares de disfunción sinusal, como en la MCNC.