



5016-13. IMPLICACIÓN DE MUTACIONES EN AKAP9 Y KCNH2 EN LA EXPRESIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME DE QT LARGO TIPO1

Eduardo Arana-Rueda¹, Carmen María González de la Portilla Concha¹, Juan Acosta Martínez¹, Manuel Frutos López¹, María Luisa Peña Peña², Marta Navarro Arenas³, Alonso Pedrote Martínez⁴ y Antonio Castellano⁵

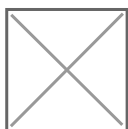
¹Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ²Unidad de Cardiopatía familiares, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ³Hospital Universitario Nuestra Señora de la Merced, Osuna (Sevilla). ⁴Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁵Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla.

Resumen

Introducción y objetivos: El diagnóstico y pronóstico del síndrome de QT largo congénito (LQTS) es complejo por presentar una penetrancia incompleta y expresividad variable. Las formas de presentación más graves suelen ser debidas a mutaciones múltiples (“impactos”). El síndrome de Jervell y Lange-Nilsen (JLN) se caracteriza por ser la forma más severa de LQTS, su presentación clínica es extremadamente rara y es un modelo de estudio de la teoría de múltiple impacto en la expresión del LQTS.

Métodos: El objetivo de este estudio es caracterizar a una familia con varios miembros con combinaciones de mutaciones en KCNQ1, KCNH2 y AKAP9, y afectados por LQTS o JLN, una condición heredada en un patrón autosómico recesivo. El caso índice fue una niña que murió a la edad de 12 años. Presentó una mutación homocigótica en KCNQ1 y mutaciones heterocigotas en KCNH2 y AKAP9, asociadas con un fenotipo JLN. Su hermano (6 años) presenta el mismo genotipo y fenotipo. Los experimentos se realizaron utilizando técnicas de biología molecular, patch-clamp, western blot y microscopía en células HEK293 transfectadas con WT y canales mutantes Kv7.1/KCNE1 o Kv11.1.

Resultados: La mutación en KCNQ1 es intrónica, modifica el splicing del ARNm y produce una delección de parte del exón 3. El ADN resultante codifica una proteína truncada con solo 264 aa (la proteína WT tiene 676 aa). Los portadores homocigóticos carecen de canales funcionales Kv7.1 y, por lo tanto, la corriente IKs, mientras que los portadores heterocigotos no muestran el fenotipo LQTS. La mutación missense en KCNH2 se encuentra en el extremo amino citoplasmático del canal, y en esta familia solo se presenta en heterocigosidad. Los miembros que portan solo esta mutación no muestran el fenotipo LQTS. La mutación missense en AKAP9 se encuentra en el segundo cuerpo de la proteína, una parte que no está presente en la isoforma Yotiao. La mutación solo se presenta en heterocigosidad, y los miembros que portan solo esta mutación no muestran el fenotipo LQTS. Los portadores de mutaciones heterocigotas combinadas en KCNQ1, KCNH2 y AKAP9, así como de mutaciones heterocigotas combinadas en KCNQ1 y AKAP9 muestran un fenotipo LQTS.



Árbol familiar.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que *AKAP9* y *KCNH2* son modificadores genéticos del LQTS tipo 1.