



4016-5 - LA ADMINISTRACIÓN DE FLECAINIDA ALTERA LA CONDUCCIÓN VENTRICULAR Y ES ARRITMOGÉNICA EN UN MODELO TRANSGÉNICO DE SÍNDROME DE ANDERSEN-TAWIL

Francisco Miguel Cruz Urendez¹, Álvaro Macías Martínez¹, Ana Isabel Moreno Manuel¹, Isabel Martínez Carrascoso¹, Francisco José Bermúdez Jiménez², Lilian Karina Gutiérrez Espinosa de los Monteros¹, María Linarejos Vera Pedrosa¹, Paula Iglesias Garrido¹, Juan Antonio Bernal¹ y José Jalife¹

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

Resumen

Introducción y objetivos: El síndrome de Andersen-Tawil tipo 1 (SAT1) es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones con pérdida de función en el canal rectificador de potasio Kir2.1, responsable de la corriente IK1. Pacientes con SAT1 presentan arritmias cardiacas que pueden llevar a la muerte súbita, pero se desconocen los mecanismos moleculares subyacentes.

Métodos: Generamos ratones que sobreexpresan de manera cardioespecífica la versión silvestre (control) o la mutante (Kir2.1 C122Y) mediante una única inyección de virus adenoasociados. Se realizaron análisis por electrocardiograma (ECG) y estimulación intracardiaca en condiciones basales y en presencia de isoproterenol o de flecainida, además de experimentos de *patch clamping* en cardiomiocitos aislados.

Resultados: El análisis mediante inmunohistoquímica nos permitió confirmar una distribución homogénea de la señal tdTomato en el corazón. El ECG reveló arritmias espontaneas ventriculares en animales Kir2.1 C122Y de acuerdo con el fenotipo de los pacientes. Además, la onda P, el PR y el QRS estaban prolongados. Tanto el PR como el QRS y el QTc de los ratones Kir2.1 C122Y se prolongaron aún más de forma progresiva después del bloqueo de los canales de sodio por flecainida, lo que sugiere una expresión funcional alterada de NaV1.5. La flecainida incrementó la susceptibilidad a arritmias inducidas por estimulación intracardiaca en animales Kir2.1 C122Y respecto controles. El isoproterenol también aumentó el PR, el QRS y el QTc y la susceptibilidad a eventos arritmogénicos de alta gravedad (> 1 segundo) tras estimulación intracardiaca. Finalmente, experimentos de *patch clamp* en cardiomiocitos Kir2.1 C122Y mostraron una prolongación significativa en la duración del potencial de acción con generación de pospotenciales tempranos (EAD), así como disminución del 91% en la corriente de salida IK1 y del 30% en INa en comparación con los controles.

Conclusiones: El modelo animal de Kir2.1 C122Y reproduce el fenotipo arritmogénico encontrado en pacientes de SAT1. Sorprendentemente, además de reducir la corriente IK1, la mutación C122Y reduce la corriente INa lo que contribuye a alterar la conducción ventricular y la gravedad de las arritmias. Estos datos arrojan incertidumbre en el uso de la flecainida como tratamiento y sugieren

estudios de mayor profundidad que apoyen las bases moleculares para generar tratamientos más adecuados.