



7004-18. CARDIOMIOCITOS PACIENTE-ESPECÍFICOS DERIVADOS DE CÉLULAS MADRE INDUCIDAS PLURIPOTENTES RECAPITULAN LAS CARACTERÍSTICAS ELECTROFISIOLÓGICAS DEL SÍNDROME DE BRUGADA

Elisabet Selga Coma¹, Franziska Sendfeld², Claire N. Medine³, Olga Tura-Ceide⁴, Ian Wilmut², Nicholas L. Mills³, Fabiana S. Scornik⁵ y Ramón Brugada Terradellas⁶ del ¹Centre de Genètica Cardiovascular, Universitat de Girona, IDIBGI, ²Scottish Centre for Regenerative Medicine, University of Edinburgh (Reino Unido), ³BHF/University Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh (Reino Unido), ⁴Department de Pneumologia, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, ⁵Centre de Genètica Cardiovascular, Universitat de Girona, IDIBGI. Serra Húnter Fellow y ⁶Centre de Genètica Cardiovascular, Universitat de Girona, IDIBGI y Hospital Josep Trueta, Girona.

Resumen

Introducción y objetivos: El síndrome de Brugada es una enfermedad hereditaria cardíaca que causa fibrilación ventricular y muerte súbita cardíaca en individuos cuyo corazón es estructuralmente normal. La mayoría de variaciones genéticas asociadas a este síndrome se identifican en el gen SCN5A, que codifica al canal de sodio cardíaco. Gracias al desarrollo de las células madre inducidas pluripotentes (células iPS) hoy en día podemos crear modelos celulares específicos de la enfermedad, que son útiles para investigar sus mecanismos y para optimizar el tratamiento de los pacientes afectados.

Métodos: En el presente estudio, generamos cardiomiocitos a partir de células iPS obtenidas de un paciente con síndrome de Brugada portador de una mutación puntual (p.R367H) en SCN5A. Se estudiaron las propiedades de la corriente de sodio de los cardiomiocitos derivados de células iPS (iPS-CM) utilizando la técnica de patch clamp perforado.

Resultados: Comparado con iPS-CM de un individuo sano, los iPS-CM del paciente mostraban una reducción del ~50% en la densidad de corriente junto con diferencias en la dependencia de voltaje de la activación y de la inactivación de estado estacionario, y en la recuperación de la inactivación. Experimentos de co-expresión heteróloga de los canales salvaje y mutado en células tsA201 revelaron una reducción en la densidad de corriente, pero a diferencia de lo observado en los iPS-CM, el resto de los parámetros de la corriente no se veían afectados.

Conclusiones: Este es el primer estudio que describe registros de corrientes de sodio en iPS-CM de un paciente con síndrome de Brugada. Estas células recapitulan la pérdida de función del canal que se asocia tradicionalmente con este síndrome, incluyendo cambios que no se observan con los estudios tradicionales de expresión heteróloga. Nuestros resultados ponen de manifiesto la importancia de utilizar modelos relevantes fisiológicamente. Las diferencias observadas entre los iPS-CM paciente-específicos y los iPS-CM control podrían ser el resultado de los efectos combinados de la mutación y del acervo genético sobre las propiedades del canal. Así, se podría especular que la modulación de las propiedades del canal por el acervo genético propio de cada individuo explicaría, al menos en parte, la penetrancia incompleta observada en las familias con síndrome de Brugada.