Rev Esp Cardiol. 2020;73(Supl 1): 369

Revista Española de Cardiología

5016-7. LA DISFUNCIÓN DE KIR2,1 SUBYACE A LOS DEFECTOS ELECTROMECÁNICOS QUE CONDUCEN A ARRITMIAS EN UN MODELO DE RATÓN DEL SÍNDROME DE ANDERSEN-TAWIL TIPO 1

Álvaro Macías Martínez, Andrés González-Guerra, Ana Isabel Moreno Manuel, Francisco Miguel Cruz Uréndez, Francisco José Bermúdez Jiménez, Lilian Karina Gutiérrez-Espinosa de los Monteros, María Linarejos Vera-Pedrosa, Vicente Andrés, Juan A. Bernal y José Jalife

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: El síndrome de Andersen-Tawil tipo 1 (ATS1), causado por el tráfico de mutaciones deficientes en KCNJ2, se asocia con arritmias cardiacas fatales. Sin embargo, los mecanismos subyacentes son poco conocidos. Por ello, el presente trabajo se realizó con el objetivo de probar si la expresión cardiaca específica de Kir2.1 deficientes en el tráfico proteico en ratones in vivo, recapitula el fenotipo eléctrico cardiaco de ATS1 e investiga los mecanismos moleculares subyacentes.

Métodos: Generamos un nuevo modelo murino de ATS1 mediante inyección única i.v. de virus adenoasociados (AAV) específica cardiaca con Kir2.1?314-315, que recapituló el fenotipo ATS1 ECG sin modificar la función ventricular.

Resultados: Los ratones AAV-Kir2.1?314-315 fueron significativamente más sensibles al bloqueo del canal de sodio (flecainida i.v. 20 mg/Kg) que el control, aumentando los intervalos PR y QRS durante un período de 300 segundos. En la estimulación intracardiaca, los ratones Kir2.1?314-315 tuvieron una mayor vulnerabilidad a la fibrilación cardiaca. Experimentos de patch-clamp en cardiomiocitos ventriculares aislados de ratones Kir2.1?314-315 demostraron una reducción significativa de las corrientes iónicas IK1 e INa, un potencial de membrana en reposo despolarizado y una duración del potencial de acción prolongada. La inmunolocalización en ratones control reveló dos bandas de tinción Kir2.1, una colocalizante con NaV1.5 y AP1 cerca del disco Z; y la otra cerca de la zona H. Los cardiomiocitos Kir2.1?314-315 mostraron alteración del canalosoma Kir2.1-Nav1.5 en el sarcolema, lo que indica el tráfico disfuncional de ambos canales. Además, Kir2.1 se localizó erróneamente y la dinámica transitoria del calcio se alteró, lo que resulta en eventos anormales de liberación espontánea de calcio y revela un defecto de acoplamiento excitación-contracción.

Modelo sugerido para el mecanismo subyacente a las alteraciones funcionales y moleculares del síndrome de Andersen-Tawil tipo 1 (ATS1).

Conclusiones: La transducción específica cardiaca de Kir2.1?314-315 mediante AAV en ratones recapitula el fenotipo ATS1 al alterar la localización y la función de Kir2.1, así como el canalosoma Kir2.1-NaV1.5, con importantes implicaciones en los mecanismos de arritmias en ATS1.