

Bases Genéticas de Mutações de Canal de Sódio Cardíaco ligadas a Arritmias Cardíacas herdadas

Genetics Bases of Cardiac Sodium Channel Mutations linked to Inherited Cardiac Arrhythmias

Hector Barajas-Martinez¹, Dan Hu¹, Adrian Baranchuk²

DOI: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.123189>

Para o Editor:

Esta edição da *J Hum Crescimento Dev* contém um excelente artigo por Pérez-Riera et al¹ descrevendo um dos mais envolvidos canais de gene iônico chamado SCN5A, que codificava para o canal de sódio cardíaco ligado a diferentes arritmias cardíacas hereditárias (ACH) fenotípicas e/ou síndromes. As bases genéticas da mutação no gene SCN5A têm sido implicadas em fenótipos ACH e o seu impacto funcional pode levar a uma perda significativa (redução) ou ganho (aumento) dos canais mutantes de sódio em comparação com o tipo selvagem.

As canalopatias de sódio são recentemente delineadas, emergindo como um grupo de doenças ACH agrupadas por defeitos geneticamente determinados na função do canal iônico. Os distúrbios da ACH são caracterizados por uma proeminente heterogeneidade genética e fenotípica que pode torná-los desafiadores a entender.

Esta avaliação sistemática por Pérez-Riera et al¹ tenta compreender o papel das mutações do canal de sódio destes distúrbios de acordo com as suas manifestações clínicas (isto é, síndrome de QT longo, síndrome de Brugada e outros), dentro do contexto do que é presentemente conhecido e sua base molecular e genética. A revisão destina-se a auxiliar os

clínicos e cientistas no reforço dos seus conhecimentos clínicos e de diagnóstico genético.

A genômica funcional em estudos *in vitro* faz parte do novo processo a ser traduzido para potenciais tratamentos com propósito de restaurar a disfunção eletrofisiologia cardíaca ligada a mutações no gene SCN5A². A nova geração de métodos de sequenciamento de DNA já descobriu centenas de novas mutações em diferentes genes de canais de sódio que podem levar a diferentes fenótipos de canalopatias e a maioria está localizada no gene SCN5A, mostrando baixa expressão no sistema de coração adulto.

O nosso grupo e outros encontraram novas mutações nas subunidades p3 associados com SB e doença de condução cardíaca, com uma redução significativa na corrente de pico de sódio pela interação com subunidades de β mutante e canais SCN5A³.

Pérez-Riera et al¹ descreveram nesta revisão que diferentes mutações em SCN5A podem levar um grande espectro de diferentes fenótipos de arritmia. Por esta razão, é muito importante desenvolver estudos inovadores em farmacogenômica para determinar as melhores opções de tratamento a serem utilizadas como drogas antiarrítmicas (DAA) específicas em todos os diferentes fenótipos ou síndromes ACH. A maioria das DAA que atuam como bloquea-

1 Molecular Genetics Department, Masonic Medical Research Laboratory, Utica, New York, USA.

2 Heart Rhythm Service, Queen University, Kingston, Ontario, Canada.

Corresponding author: Hector Barajas-Martinez - Email: barajash@mmrl.edu

Suggested citation: Barajas-Martinez H, Hu D, Baranchuk A. Genetics Bases of Cardiac Sodium Channel Mutations linked to Inherited Cardiac Arrhythmias Genetics. *J Hum Growth Dev.* 26(2): 277-280. *J Hum Growth Dev.* 26(3): 277-280. Doi: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.123189>

Manuscript submitted: Oct 16 2016, accepted for publication Nov 14 2016.

dores têm receptores locais sobre as subunidades α na estrutura da proteína do canal de sódio⁴. Há algumas DAA que mostraram um resultado positivo, resgatando a perda da função em algumas mutações SCN5A.

Por exemplo, a mutação I1660V, que produziu uma redução significativa na corrente de sódio, pode ser tratada usando alguns bloqueadores de canais de sódio que podem resgatar a corrente de sódio mutante I1660V (mexiletina, ranolazina, ajmalina, quinidina). Mexiletina provou ser a mais eficaz⁵. No local de modelagem dos canais de sódio, a muta-

ção L325R mostrou, em experiências de potencial de ação cardíaca em pacientes com canais de sódio reduzidos e febre, condições que poderiam encurtar prematuramente o potencial de ação, sugerindo que um fenômeno dominante negativo pode ser a base para BrS desencadeada pela febre⁶. Por outro lado, algumas outras DAA são usadas para desmascarar outras doenças como BrS.

Estamos muito gratos por ter lido a integração da descrição básica e translacional desta revisão por Pérez-Riera et al¹, que contribui para a tradução do conhecimento nesta fascinante ciência.

■ REFERÊNCIAS

1. Pérez-Riera AR, Raimundo RD, Watanabe RA, Figueiredo JL, Abreu LC. The cardiac sodium channel its mutations and their spectrum arrhythmia phenotypes. *J Hum Growth Dev.* 2016; 26(3): 281-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.122759>
2. Barajas-Martínez HM, Hu D, Cordeiro JM, Wu Y, Kovacs RJ, Meltser H, et al. Lidocaine-induced Brugada syndrome phenotype linked to a novel double mutation in the cardiac sodium channel. *Circ Res.* 2008;103(4):396-404. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.172619>
3. Hu D, Barajas-Martinez H, Burashnikov E, Springer M, Wu Y, Varro A, et al. A mutation in the $\beta 3$ subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(3):270-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.829192>
4. Cordeiro JM, Barajas-Martinez H, Hong K, Burashnikov E, Pfeiffer R, Orsino AM, et al. Compound heterozygous mutations P336L and I1660V in the human cardiac sodium channel associated with the Brugada syndrome. *Circulation.* 2006; 114(19): 2026-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627489>
5. Keller DI, Rougier JS, Kucera JP, Benammar N, Fressart V, Guicheney P, et al. Brugada syndrome and fever: genetic and molecular characterization of patients carrying SCN5A mutations. *Cardiovasc Res.* 2005;67(3):510-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.03.024>
6. Moreau A, Keller DI., Huang H, Fressart V, Schmied C, Timour Q, et al. Mexiletin differentially restores the trafficking defects caused by two Brugada syndrome mutations *Front Pharmacol.* 2012;3:62. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2012.00062>