

Mutación de la proteína de Desmosoma Plakofilina-2 en una familia guanacasteca

Dr. Oswaldo Gutiérrez S^a, Dr. Andreas Busse^b, Dra. Silvia G Priori^c, Dr. Carlo Napolitano^c,
 Dra. Raffaella Bloise^c

- a. Servicio de Cardiología, Hospital México, sección 4-B. La Uruca, San José, Costa Rica. Telef (506) 368-2049; Fax (506) 231-3856; Ap. Postal 471-1300; oswcr@yahoo.com.ar
 b. Laboratorio de Genética Humana, Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular, Universidad de Costa Rica
 c. Fondazione Salvatore Maugeri, Clinica del Lavoro e della riabilitazione, Molecular Cardiology Laboratories, Pavia, Italy

Resumen

Se reporta una mutación en la plakofilina-2, proteína del Desmosoma miocárdico, encontrada en dos pacientes de una misma familia procedente de Guanacaste, Costa Rica, portadores de Displasia/cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho sintomática (ARVC) y tratados con cariodesfibrilador implantable

Palabras clave: Plakofilina-2 - Desmosoma - Displasia/cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (ARVC)

Abstract

We report a desmosomal plakophilin-2 mutation detected in two family members coming from Guanacaste, Costa Rica, carriers of symptomatic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC), both treated with implantable cariodesfibrillator.

Key words: plakophilin-2 – Desmosome – Arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVC)

Aunque es una enfermedad miocárdica infrecuente, en nuestro país se han reportado algunos casos de cardiomiopatía/displasia arritmogénica del ventrículo derecho¹, en este caso de aparición familiar, con importante cuadro sintomático, ambos con arritmia ventricular compleja y episodios de taquicardia ventricular polimorfa sincopal que han requerido descargas adecuadas del cariodesfibrilador.

En los últimos años se han logrado avances en el substrato genético de esta entidad y se han descrito varias mutaciones en diferentes cromosomas. Son frecuentes las mutaciones en la plakofilina-2, (PKP2 en el cromosoma 12p11), proteína del desmosoma de los discos intercalados del miocardio; un 25% a 30% de los casos de ARVC es por causa de mutaciones en la PKP2.² También se han descrito mutaciones en otras proteínas de esta estructura como la placoglobina (JUP en 17q21) y la desmoplaquina (DSP en 6p24)³. Aparte de estas 3 proteínas esenciales para la formación de la placa del desmosoma, existen 2 clases de proteínas glicólicas que travesan la membrana para conectar los filamentos intermediarios de células adyacentes. Estas moléculas adhesivas, llamadas cadherinas desmosomales – en especial la desmogleina-2 (DSG2) y la desmocolina-2 (DSC2) – dan estabilidad y fuerza mecánica al conjunto celular del tejido del miocardio y del epitelio.^{4,5} Mutaciones en estas proteínas tal como en las principales organizadoras del desmosoma como la plakofilina-2 pueden causar desintegración celular, principalmente en tejido de alto rendimiento mecánico como el miocardio. Esto puede explicar la prevalencia de esta enfermedad en atletas y la muerte súbita durante ejercicio físico en personas que padecen una

mutación en alguna de estas proteínas que pueden llevar al mismo fenotipo.² Otra proteína implicada en este tipo de miocardiopatía es el receptor de rianodina (RyR2 en 1q42), que es el canal muscular del calcio y por el cual este ion ingresa al espacio intracelular desde el retículo sarcoplasmático para participar en la contracción.³ Otras mutaciones en este receptor producen una entidad denominada taquicardia ventricular catecolaminérgica, con alto riesgo de muerte súbita.⁶ Además se reportaron mutaciones en el *transforming growth factor beta-3* (TGFB-3) en 14q24.3.⁷ La relación de TGFB-3 con ARVC es muy poco investigada. En general el TGFB-3 induce diferenciación y migración celular, toma parte en la formación y remodelación de tejido para la generación de órganos y reparación de heridas.^{8,9}

Muestras de ADN de los pacientes de nuestro reporte del año 2003¹ fueron sometidas a examen molecular dirigido a detectar mutaciones de plakofilina-2. En el paciente O.P.A. se identificó en el exon 9 una sustitución única de nucleótido heterocigota conduciendo a interrupción de la proteína. Esta anomalía no se encontró en un grupo de 250 muestras de ADN de individuos normales (500 cromosomas) utilizados como grupo control. Basados en estos hallazgos, se concluye que este defecto genético es altamente probable sea la causa del cuadro clínico del cual es portador. El paciente AFP (padre del anterior) también fue sometido a similar análisis en búsqueda de la misma mutación y también se demostró que es portador de ella.

En el 50% de los casos de esta entidad existe historia familiar positiva, comúnmente heredada de manera autosómica-dominante

con expresión variable y penetrancia incompleta (menos de 50%)^{2,10}. También existe una forma autosómica recesiva que se ha descrito asociada a la enfermedad de Naxos en la cual, además de la miocardiopatía existe afectación cutánea y de faneras. Se calcula que esta entidad es responsable del 5% de las muertes súbitas (en menores de 65 años) y el 3-4% de las muertes súbitas durante ejercicio físico.

La investigación genética tiene como principales objetivos detectar familiares asintomáticos de manera que se pueda dar consejo genético con respecto a su descendencia así como tomar medidas preventivas de eventos arrítmicos en los portadores asintomáticos.¹¹

REFERENCIAS

1. Gutiérrez O. Reporte de una Familia Guanacasteca con Displasia Arritmogénica del ventrículo derecho. *Rev Costarr Cardiol* 2003; 5: 45-50.
2. Gerull, B.; Heuser, A.; Wichter, T.; Paul, M.; Basson, C. T.; McDermott, D. A.; Lerman, B. B.; Markowitz, S. M.; Ellinor, P. T.; MacRae, C. A.; Peters, S.; Grossmann, K. S.; Michely, B.; Sasse-Klaassen, S.; Birchmeier, W.; Dietz, R.; Breithardt, G.; Schulze-Bahr, E.; Thierfelder, L. : Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nature Genet.* 36: 1162-1164, 2004
3. Ulate G, Ulate A. El calcio en los miocitos cardiacos y su papel en la miocardiopatías. *Rev Costarr Cardiol* 2006; 8: 19-25.
4. Koeser J, Troyanovsky SM, Grund C, Franke WW. De novo formation of desmosomes in cultured cells upon transfection of genes encoding specific desmosomal components. *Exp Cell Res.* 2003 Apr 15;285(1):114-30.
5. Kowalczyk AP, Borgwardt JE, Green KJ. Analysis of desmosomal cadherin-adhesive function and stoichiometry of desmosomal cadherin-plakoglobin complexes. *J Invest Dermatol.* 1996 Sep;107(3):293-300.
6. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, DeSimone L, Coltorti L, Bloise R, Keegan R, Cruz Filho F, Vignati G, Benatar A, DeLogu A. Clinical and Molecular Characterization of Patients With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation* 2002;106:69
7. Beffagna G, Occhi G, Nava A, Vitiello L, Ditadi A, Basso C, Baucé B, Carraro G, Thiene G, Towbin JA, Danieli GA, Rampazzo A. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res.* 2005 Feb 1;65(2):366-73. Links
8. Goldberg SR, McKinstry RP, Sykes V, Lanning DA. Rapid closure of midgestational excisional wounds in a fetal mouse model is associated with altered transforming growth factor-beta isoform and receptor expression. *J Pediatr Surg.* 2007 Jun;42(6):966-71
9. Muioli EK, Mao JJ. Chondrogenesis of Mesenchymal Stem Cells by Controlled Delivery of Transforming Growth Factor-beta3. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006;1:2647-50
10. Tomé MT, García-Pinilla JM, McKenna W. Update in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: genetic, clinical presentation and risk stratification. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 757-67.
11. Moric-Janiszewska E, Markiewicz-Loskot G. Review on the genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Europace.* 2007; 9: 259-66.