



Investigación en genética del corazón y muerte súbita en jóvenes

Cada año hay en Cataluña 3.500 muertes súbitas cardíacas. Pensemos por un momento en esta cifra. Esto es 10 veces los muertos por accidente de tráfico. Este cartel que hay en las autopistas, en el que dice: "En lo que llevamos de año han muerto tantas personas. Conduce con precaución"; multiplicadlo por 10 y tendréis el número de muertes súbitas cardíacas.

El 80% de estas muertes súbitas cardíacas, de estos 3.500 fallecimientos, son gente mayor que muere a causa de enfermedad coronaria, de un infarto, de este taponamiento de las arterias coronarias. Esto suele pasarle a gente de más de 35 años.

La pregunta que nos hacemos nosotros, los que nos dedicamos a la investigación es: si la enfermedad coronaria no causa la muerte súbita en los jóvenes, ¿de qué mueren? ¿De qué murió este jugador del Espanyol, Dani Jarque? ¿De qué se mueren los niños de menos de un año que mueren súbitamente mientras duermen? Esto último lo llamamos muerte súbita del lactante. Detrás de esta pregunta está toda nuestra investigación.

En el laboratorio nos dedicamos a esto, hace 25 años que nos dedicamos a la investigación de la muerte súbita cardíaca de los jóvenes, para entender cómo mueren los jóvenes pero también para entender cómo muere la gente mayor, porque como todo es un proceso de una arritmia, de un problema eléctrico, el hecho de entender qué pasa con la gente joven también nos hace entender mejor la muerte súbita del adulto.

Aquí tenemos cuatro grandes pilares. Uno es el de la investigación, ahora os hablaré de ello un momento. Después tenemos el de la asistencia, el de la divulgación, como la que hacemos hoy y sobre todo, el de la transferencia del conocimiento; es decir, que todo eso que encontramos gracias a la investigación llegue hasta el clínico y el enfermo, porque si no hay esta conexión entre investigación y clínico, la investigación no sirve para nada. En medicina, obviamente en medicina.

Si todo eso que hacemos en el laboratorio se queda en el laboratorio y no sale nunca para mejorar los tratamientos o las herramientas que tiene el médico para diagnosticar, no sirve para nada. ¿Qué edad tenéis? ¿22...? ¿23...? 22. Claro es que esto no lo visteis en directo, erais muy pequeños. Bien, en el año 92 los Juegos Olímpicos se celebraron en Barcelona, cuando vosotros nacisteis, en ese momento no sabíamos de qué se morían los jóvenes. Sabíamos que había enfermedades familiares, porque mataban a padres e hijos, o a hermanos, pero no teníamos ningún conocimiento sobre estas enfermedades. No conocíamos nada de las bases moleculares, las bases más básicas de estas enfermedades, y ha sido en estos 25 años, en estos 22 años que hemos avanzado muchísimo y ahora tenemos una docena de enfermedades, más de 100 genes asociados con la muerte súbita cardíaca y más de 10.000 mutaciones asociadas con la muerte súbita cardíaca. Pero todavía estamos en la mitad, nos queda descubrir prácticamente la mitad.

En 25 años hemos avanzado muchísimo, pero todavía no hemos llegado a dónde teníamos que llegar. Os explico muy sencillamente cómo una célula del corazón puede llegar a causar una muerte súbita cardíaca. Podemos tener diferentes problemas. Podemos tener un problema en el sistema eléctrico del corazón. Aquí hay unos canales, que son como una batería de litio, situados en la membrana de la célula del corazón que permite que circulen iones dentro y fuera de la célula, igual que una batería. Esta actividad eléctrica genera una corriente eléctrica, os lo he enseñado en la primera diapositiva, cuando lo ponemos todo junto: el electrocardiograma. Esta actividad eléctrica es, simplemente, una estimulación eléctrica que activará mecánicamente unas proteínas que hacen que la célula se contraiga. Es decir, si cojo una célula y le doy un calambre, la célula hace "plup" y se contrae. Y para que se contraiga, tiene que haber unas proteínas que generen esta fuerza de contracción: 60 veces por minuto. Podéis entender rápidamente que si



tengo una célula que se contrae 60 veces por minuto, durante toda una vida, tiene que haber un sistema de anclaje que mantenga la integridad de esta célula, porque sino se estropearía.

Hay otras proteínas, que llamamos citoesqueléticas, que son las que mantienen anclada esta célula para que se pueda contraer sin estropearse. Además, si os paráis a pensarlo un momento, tenemos millones de células en el corazón que tienen que estar conectadas entre si para que todo el corazón se contraiga de golpe. Habrá alguna cosa que hará que todas estas células se comuniquen y se contraigan homogéneamente. Tiene que haber unas conexiones entre células que genere esta comunicación entre células para que todo funcione bien.

Cuando hay un problema eléctrico en el corazón tendremos unas enfermedades que denominamos enfermedades eléctricas. Cuando la fuerza de contracción está dañada, tendremos una enfermedad llamada hipertrofia, es decir, el corazón se ha engrosado y es la causa más frecuente de muerte súbita del atleta, simplemente por una enfermedad genética que hace que las proteínas no funcionen. Cuando estas proteínas que mantienen a la célula anclada no funcionan bien, a causa de un problema genético, tendremos unas células finas y un corazón grande, lo que llamamos un corazón dilatado, grande y cansado; también genético. Y cuando la comunicación entre células no está bien porque las células se separan, tendremos una enfermedad llamada displasia, que si recordáis, fue la que mató a Antonio Puerta, el jugador del Sevilla, hace siete u ocho años.

Son enfermedades genéticas, familiares, que pueden causar muerte súbita y que nos interesan porque nos permiten entender cómo funciona el corazón. Tenemos dos grandes tipos de enfermedades. Unas son las miocardiopatías, que son enfermedades de la pared y las podemos ver con técnicas de imagen, con una resonancia, un escáner, la autopsia... Y tenemos otras enfermedades que presentan un corazón completamente normal pero que ha tenido un problema eléctrico. Son unas enfermedades eléctricas que no dejan ninguna marca después de matar a la persona. La autopsia suele ser normal, de manera que después tenemos que ver a la familia para intentar encontrar el problema.

¿Qué nos interesa a nosotros? Pues obviamente, poder diagnosticar estas enfermedades antes de que la persona muera. Por eso pedimos a la gente que se haga pruebas. Por ejemplo, los deportistas tienen que hacerse pruebas de imagen y eléctricas para garantizar que no sufren una de estas enfermedades que los podrían matar.

Podemos llegar hasta la célula e investigarla desde muchos puntos de vista. Podemos investigar la célula desde el punto de vista de la genética, ir a buscar el ADN de la célula, que está en el núcleo, y leer este ADN para ver si hay alguna mutación genética asociada a la muerte súbita. Incluso podemos ver a qué nivel trabaja este ADN cuando está trabajando y creando el gen que creará la proteína, el canal iónico situado en la membrana y que es el que genera la actividad eléctrica, podemos ver con qué actividad funciona. Esto se denomina expresión génica. Podemos ver cómo llega a la membrana, porque para funcionar tiene que llegar a ella. Todo este proceso, necesario para ir del núcleo a la membrana, lo llamamos tránsito.

Sabemos que cuando la genética está dañada, se puede producir una muerte súbita cuando la función del gen está dañada se puede producir una muerte súbita, y cuando la información no llega a la membrana, es decir, el tránsito está dañado, se puede producir una muerte súbita. Podemos poner una aguja en este canal y ver si funciona. Si no funciona porque hay un problema genético también se puede producir una muerte súbita.

Finalmente, después de que se haya formado la proteína, cuando llega a la membrana, hay otras proteínas que interactúan con esta proteína, con una acción llamada modificación post-traducciona, y estas proteínas que intervienen post-traduccion, después de la formación de la proteína, también pueden causar una muerte súbita.

Todo esto lo podemos estudiar en el laboratorio con una célula. Esto es lo que intentamos descubrir para ver cómo el corazón... Claro es que estamos hablando de la célula, aquí tenemos que hacer un acto de fe porque intentamos que aquello que descubrimos en una célula nos



explique cómo hace una muerte súbita el corazón. Pero bueno, es nuestra manera de trabajar en el laboratorio.

Os lo explico con un par de ejemplos: Cristina trabajó con una familia de las Canarias. Nos llegó una familia de padre, madre e hija, que había tenido tres hermanas más. Todas murieron entre los 12 y los 15 años, en un período de tres años. La primera murió cuando tenía 12 años jugando y corriendo por el pueblo. La segunda con 14 años cuando saltó a la piscina, no se ahogó, simplemente murió súbitamente al tocar el agua fría. Y la tercera murió en EuroDisney. Estaba en una atracción y no hubo ningún accidente, la atracción terminó y encontraron a la chica muerta. La muerte súbita al hacer un esfuerzo, al tocar agua fría o con emoción intensa es una enfermedad llamada taquicardia catecolomínérgica polimórfica ventricular y suele matar a chicas entre 15 y 25 años. Es una enfermedad que conocemos, y ante este caso empezamos a estirar del hilo y vimos que en aquel pueblo de Canarias, un pueblo de 50.000 habitantes, cada año había dos muertes súbitas de personas jóvenes, de menos de 30 años, con autopsia normal. Cada año. Durante 17 años. Al estirar del hilo, vimos que en ese pueblo todos eran una gran familia de 2.500 personas. La gente que moría era de la misma familia. Hicimos un estudio genético, en este caso lo hizo Cristina, y descubrimos la mutación. Llevamos a cabo 2.000 estudios genéticos i encontramos que 200 personas tenían la mutación, los empezamos a tratar con un medicamento y de momento no ha muerto nadie más. Los tenemos controlados. Estudiamos estas células con una aguja y vimos que simplemente la célula se excita más de la cuenta y libera más calcio, causando que se genere una actividad eléctrica caótica que deriva en una arritmia y en una muerte súbita. Así es como nos ayuda la genética y en este caso la electrofisiología, que es la materia que se encarga de poner las agujas en las células para descubrir la causa de la muerte súbita en estas personas.

Otra cosa en la que trabajamos, este asunto lo lleva Mónica, es el caso de la muerte súbita en gente que sufre epilepsia. Un porcentaje de la gente que tiene epilepsia sufre una muerte súbita cardíaca. Hemos visto la agitación del corazón, aquella arritmia que os he enseñado, pues si pasa en el cerebro se llama epilepsia. En algunos casos, el cerebro y el corazón comparten el mismo problema genético y es entonces cuando descubres que el problema genético del corazón también es un problema genético que puede causar epilepsia o muerte súbita. Esto nos permite avanzar en el conocimiento de las epilepsias y la muerte súbita cardíaca, que en el fondo es el mismo proceso pero en dos órganos diferentes.

Podemos tener modelos animales. Podemos crear una célula o poner esa mutación en un ratón. De esta manera tenemos un ratón con la enfermedad, y eso nos permite ver cómo evoluciona la enfermedad en los ratones: si hacen esfuerzos, qué pasa si les administramos medicamentos... Así vemos si este modelo animal nos permite avanzar en nuestro conocimiento de estas enfermedades.

Finalmente, también trabajamos con gente que ha sufrido una muerte súbita. Tenemos un proyecto llamado MOSCAT, que se lleva a cabo en toda Cataluña con la colaboración del Instituto de Medicina Legal, con los forenses, que nos envía la información de todas las personas de menos de 50 años que han sufrido una muerte súbita y presentan una autopsia normal. Nosotros hacemos el estudio genético y también nos envían a la familia al Hospital Dr. Josep Trueta y allí lo ponemos todo junto para intentar averiguar si la causa de la muerte súbita es genética. Este es un proyecto que tenía que durar un año y el mes que viene hará tres años porque vimos que el 30% de las personas menores de 50 años que sufren una muerte súbita y tienen una autopsia normal, un tercio de estas personas muere a causa de una enfermedad familiar.

Esto significa que tenemos que trabajar con la familia porque puede haber otra persona en la familia en riesgo de sufrir una muerte súbita. Para quien se dedica a este campo, no hay nada peor que el hecho de que nos llegue la familia con la segunda muerte súbita, no con la primera. Normalmente no podemos prevenir la primera, ya lo intentamos, pero no llegamos a todo el mundo. La segunda sí que la tendríamos que prevenir.



Tenemos proyectos que lo abarcan todo, desde que nacemos, bueno, ahora tenemos incluso proyectos para las muertes súbitas intrauterinas, estos abortos espontáneos que hay, en algunos casos están asociados a enfermedades genéticas cardíacas y por eso también trabajamos con el Hospital San Juan de Dios.