



MIOTONIA CONGENITA POR MUTACIONES EN LA EXPRESION DEL CANAL DE CLORO CIC-1

Inés Almendros López. Tutor: Dr. Luis Rivera de los Arcos
Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCION

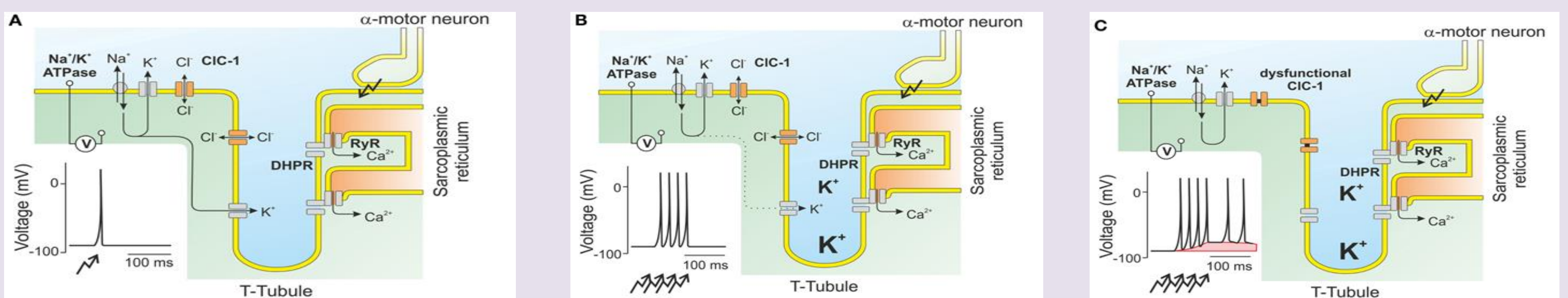
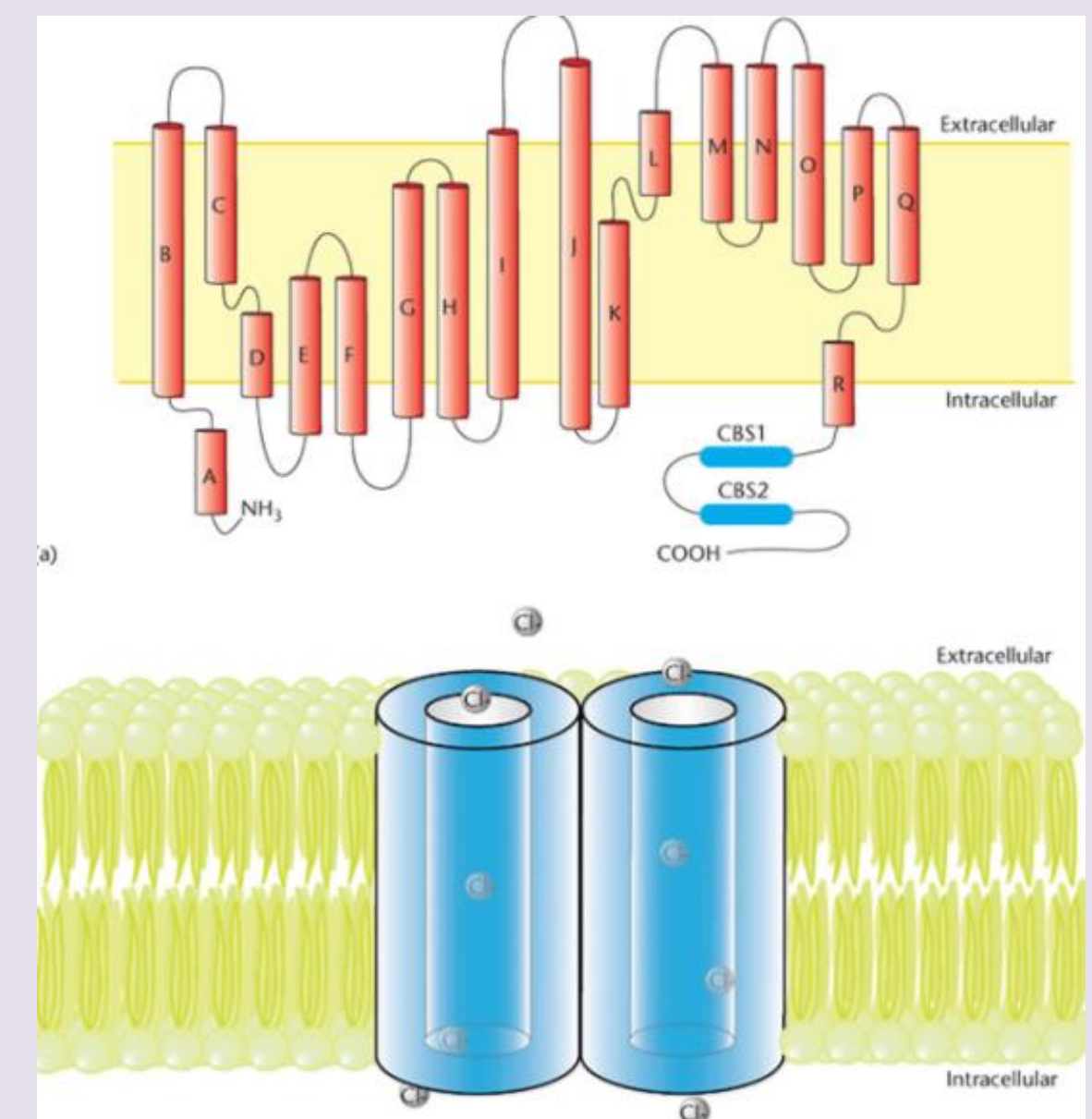
- Los canales iónicos son estructuras proteicas que atraviesan la membrana plasmática permitiendo el paso de iones a través de un poro a favor de gradiente electroquímico y que están formados por regiones hidrofóbicas e hidrofílicas de una sola proteína o por el ensamblaje de varias subunidades polipeptídicas. Estos canales actúan como compuertas que se abren o cierran según diferentes estímulos.
- Las alteraciones en su expresión dan lugar a canalopatías que son causa de enfermedad.

OBJETIVOS

Estudio y revisión de artículos para la obtención de una visión global de la enfermedad miotónica congénita, causada por una canalopatía del canal de Cl⁻ CIC-1, en sus dos variantes, su patogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento.

RESULTADOS

- Las canalopatías son enfermedades que se desarrollan por defectos en los canales iónicos causados por factores genéticos o adquiridos
- Los canales de Cl⁻ son importantes para el control de la excitabilidad de la membrana, el transporte transepitelial, regulación del volumen celular, secreción de fluidos de las glándulas secretoras y el pH intracelular.
- Están subdivididos en tres grandes familias: los **receptores de GABAA y glicina**, los **canales reguladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)** y los canales de Cl⁻ **activados por voltaje**.
- Existen diferentes tipos de canales de Cl⁻ voltaje dependientes: CIC-1 - CIC-7, CIC-Ka, y CIC-Kb
- Es un homodímero, voltaje dependiente y el predominante en el musculo esquelético y cada monómero presenta un poro, que puede abrirse o cerrarse de manera individual

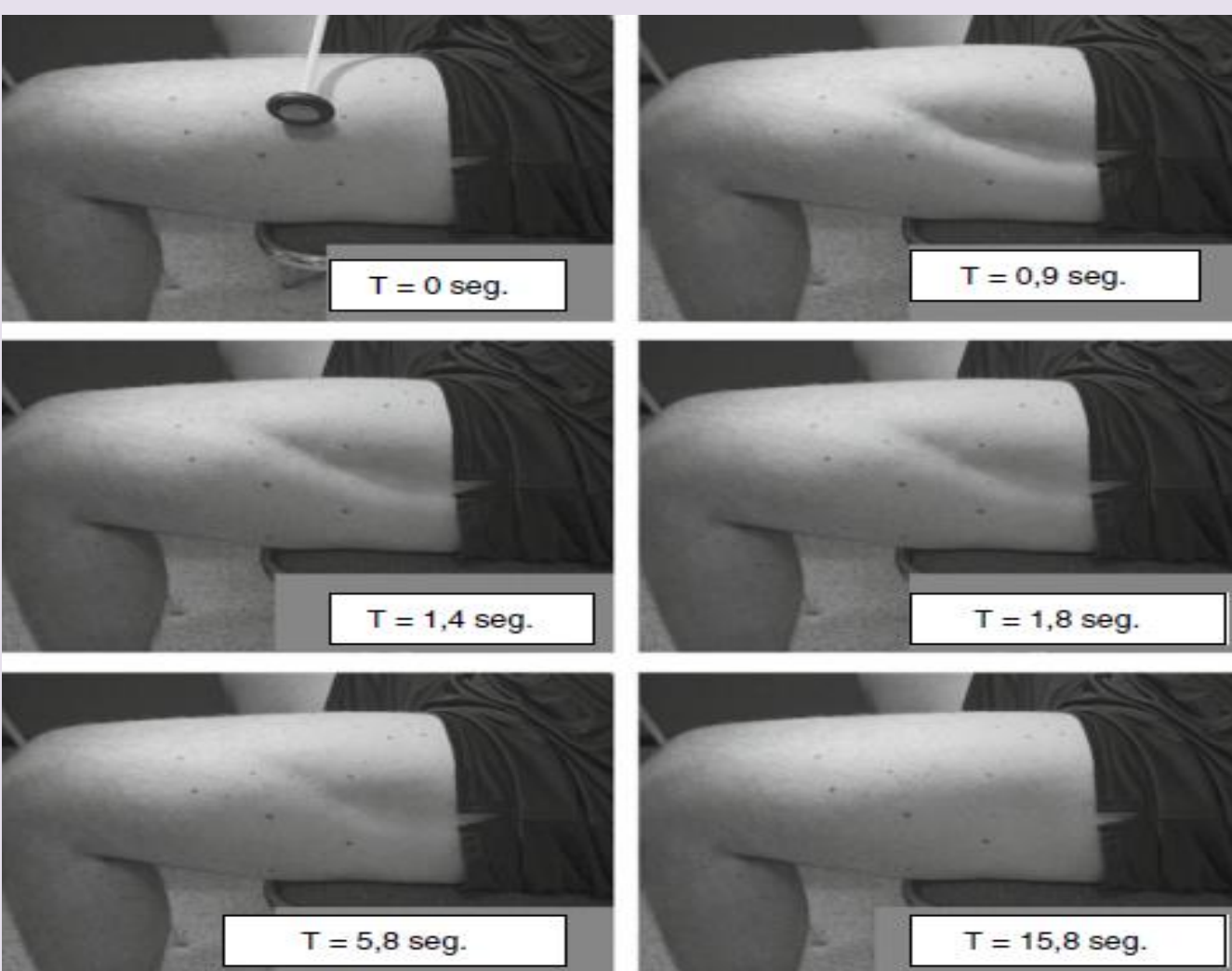


Enfermedades miotónicas:

- Las miotonías son afecciones que se caracterizan por presentar una relajación muscular retardada después de una contracción voluntaria o de una estimulación mecánica con el martillo percutor (Figura 1).
- La miotonía congénita se produce porque hay una pérdida de la función del gen *CLCN1*, que es el que codifica el canal de Cl⁻ (CIC-1) del musculo esquelético, que es un canal regulado por voltaje.

Mutaciones en el gen *CLCN1*:

Se han descrito más de 200 mutaciones en el gen *CLCN1*: missense, nonsense, pequeñas deleciones, inserciones e indels, y las mutaciones de splicing



Diagnóstico:

- Clínico: Rigidez muscular (fenómeno *warm-up*; contracción miotónica tras la percusión muscular)
- Antecedentes familiares
- Patrón electromiográfico
- Diagnóstico molecular: MLPA
- Diagnóstico diferencial

Figura 1

Tratamiento:

- La mayoría no requiere tratamiento farmacológico
- Quinina y quinidina
- Procaína, tocainida, mexiletina, carbamacepina y fenitoína
- Otros: acetazolamida, dehidroepiandrosterona

Factores que pueden afectar: embarazo, estrés, alcohol, fármacos (simvastatina, pravastatina, propofol, gabapentina), sexo

	Enfermedad de Thomsen	Enfermedad de Becker
Herencia	Dominante	Recesiva
Edad de aparición	Nacimiento	Primeros años
Gravedad	Leve a moderada	Moderada a grave
Músculos afectados	Grupos individuales de músculos	Aparición gradual que se generaliza a todos los músculos
Hipertrofia	Ausencia a muy leve	Leve a evidente
Género	Similar en hombres y mujeres	

CONCLUSIONES

Las mutaciones en el gen *CLCN-1* pueden dar lugar a alteraciones en el canal de cloro CIC-1, produciéndose manifestaciones clínicas como en la miotonía congénita, con una herencia tanto dominante (Enfermedad de Thomsen) como recesiva (Enfermedad de Becker), sin afectar gravemente a su calidad de vida.

METODOLOGIA Y BIBLIOGRAFÍA

Revisión bibliográfica utilizando bases de datos como *PubMed*, *Uptodate* y las siguientes fuentes:

- Brugnoni Raffaella, et al. A large cohort of myotonia congenita probands: novel mutations and a high-frequency mutation region in exons 4 and 5 of the *CLCN1* gene. *J. of Human Genetics*, 2013; 1-7.
- Colding-Jorgensen Eskild, Phenotypic variability in myotonia congenita. *Wiley InterScience*. March 2005; 19-31.
- Frances M. Ashcroft. Ion Channels and Disease. Academic Press; Oxford, United Kingdom. 2000. Págs 185-198.
- Lossin Christoph and Alfred L. George Jr. Myotonia Congenita, *Advances in Genetics*, 2008 Elsevier, Vol 63; 26-55.
- Palma C., Prior C., Gómez-Gonzalez C., Martínez-Montero P., Pascual S. I. y Molano J.. Miotonía congénita, una miopatía no distrófica. *Rev del Laboratorio Clínico*. 2016; 9 (4):195-202.
- Poroca Diogo R., Pells Ryan M and Chappe Valérie M. ClC Channels and Transporters: Structure, Physiological Function and implications in Human Chloride Channelopathies. *Rev Frontiers in Pharmacology*. 2017; 8:151; 1-25.
- Udruga myotonia congenita (Myotonia congenita Association): <http://www.myotonia.com.hr/en/>