

Revisión narrativa del efecto del gen SCN5A en el síndrome del intestino irritable

Diego Yahir Arriaga-Izabal^{1,*}

Narrative review of the effect of the SCN5A gene in irritable bowel syndrome

Recibido: 22 de octubre de 2021

Aceptado: 03 de noviembre de 2021

Resumen

El síndrome del intestino irritable (SII) es una alteración frecuente en la población occidental identificado por dolor abdominal y trastornos en el hábito intestinal. Además, provoca efectos perjudiciales en la vida diaria de los pacientes como estrés psicológico y pérdidas socioeconómicas. Su fisiopatología es heterogénea, donde factores psicosociales o la inflamación de la mucosa pueden causar su aparición. Recientemente, distintos estudios han evidenciado el involucramiento de las mutaciones de las subunidades alfa de los canales de sodio dependientes de voltaje (Nav1.5), expresadas por el gen SCN5A, en el desarrollo del SII. Sin embargo, estos hallazgos siguen siendo prematuros y es necesaria más investigación al respecto. Por lo tanto, con el objetivo de recopilar los datos disponibles más actualizados sobre las mutaciones del SCN5A y sus implicaciones en el desarrollo del SII, así como también presentar las limitaciones del conocimiento actual del tema, se elaboró la presente revisión narrativa.

PALABRAS CLAVE

Canalopatías, Mutaciones, SCN5A, Intestino, Irritable.

Abstract

Irritated bowel syndrome (IBS) is a common disorder in the western population characterized by abdominal pain and changes in bowel habits. In addition, it causes negative consequences in the daily life of patients such as psychological stress and socioeconomic losses. Its pathophysiology is heterogeneous, where psychosocial factors or mucosal inflammation can cause its appearance. Recently, different studies have shown the involvement of mutations in the alpha subunits of voltage-gated sodium channels (Nav1.5), expressed by the SCN5A gene, in the development of IBS. However, these findings are still premature and more research is needed. Therefore, with the objective of compiling the most up-to-date data available on SCN5A mutations and their implications in the development of IBS, as well as presenting the limitations of current knowledge on the subject, the present narrative review was prepared.

KEY WORDS

Channelopathies, Mutations, SCN5A, Bowel, Irritable.

¹Universidad Autónoma de Sinaloa, México.

* Autor para correspondencia: diego_Arriaga@outlook.com

Introducción

El síndrome del intestino irritable (SII) es una alteración de la función del intestino identificado por dolor abdominal periódico o crónico, acompañado de trastornos en el hábito intestinal.¹⁻³ El SII se puede dividir en subtipos, ya sea acompañado de diarrea (SII-D), constipación (SII-C) o mixto (SII-M).⁴ El SII es una condición frecuente en la población occidental con una prevalencia del 5-15%.^{5,6} Este síndrome puede causar una serie de efectos perjudiciales en la vida diaria de los pacientes, incluyendo estrés psicológico, aislamiento social y pérdidas socioeconómicas.⁷ La exacta fisiopatología del SII sigue siendo poco clara y su origen es posiblemente multifactorial, involucrando una motilidad intestinal alterada, factores psicosociales, disfunción autonómica, modulación neuroinmune, inflamación de la mucosa e incremento en la sensibilidad del tubo digestivo, etc.^{8,9} Algunos estudios en agregación familiar¹⁰ y en mellizos¹¹ sugieren que el SII puede tener un fundamento genético. Con respecto a lo anterior, recientemente surge cada vez más estudios que evidencian, que las alteraciones mutacionales en las subunidades α de los canales de sodio dependientes de voltaje ($\text{Na}_v1.5$) y en sus proteínas reguladoras, como la teleonina (TCAP), juegan un papel esencial en el apareamiento y evolución del SII y otros trastornos relacionados con la motilidad gastrointestinal.¹² El $\text{Na}_v1.5$ es expresado por el gen SCN5A en miocitos cardíacos humanos, en células del músculo liso gastrointestinales y en las células intersticiales de Cajal (CIC) en el intestino delgado y colon.^{13,14} Entre las acciones que el CIC puede desempeñar, ayuda primordialmente en la generación de las despolarizaciones cíclicas (ondas lentas) transmitidas al músculo liso para proveer del estímulo eléctrico para la contracción.¹⁵

A pesar de los esfuerzos actuales, los hallazgos de las implicaciones genéticas del SCN5A en el SII siguen siendo prematuras y todavía no pueden ser aplicados a gran escala.¹⁶ El avance científico sobre el entendimiento de las canalopatías del SCN5A permitirá el desarrollo de nuevas técnicas terapéuticas enfocadas en los defectos debidos a la mutación. Por ende, con el propósito general de recopilar los datos disponibles más actualizados sobre las mutaciones del SCN5A y sus implicaciones en el desarrollo del SII, así como también presentar las limitaciones del conocimiento actual del tema, se elaboró la presente revisión narrativa.

Metodología

Para el desarrollo de la presente revisión narrativa, se basó en la Escala para la Evaluación de Artículos de Revisión Narrativa (SANRA)¹⁷. La búsqueda de estudios elegibles se realizó en PubMed, ScienceDirect. La fecha de búsqueda fue desde el origen del tema hasta el 16 de julio de 2021. En la tabla 1 se presentan las características de la estrategia de búsqueda. Los criterios para la inclusión de artículos fueron: 1) la información del estudio sea útil para cumplir el propósito del presente trabajo; 2) el texto completo y la información de los autores estuviesen disponibles en internet; 3); y los de exclusión: (1) El idioma no fuese ni inglés o español.

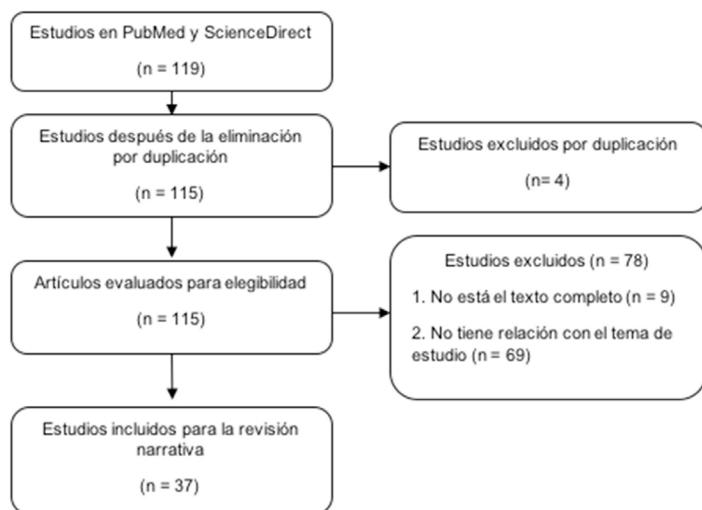
El proceso de selección de estudios fue realizado por solo un revisor. Primero, se hizo la eliminación de los artículos duplicados; posteriormente, se leyó los resúmenes de cada uno y finalmente, se recuperó el texto completo de los artículos disponible en internet. Los artículos que no cumplieron con los criterios establecidos no fueron integrados en la presente revisión narrativa.

Resultados

En el cuadro 1 se expone el diagrama de flujo de la búsqueda y selección de artículos. En PubMed se obtuvieron 11 estudios y en ScienceDirect, 108. De los

Cuadro 1

Diagrama de flujo de búsqueda y selección de artículos



Fuente: Elaboración propia.

119 artículos en total, 4 fueron excluidos por el hecho de estar duplicados. A continuación, los estudios restantes fueron evaluados para elegibilidad. Nueve estudios fueron rechazados porque no estaba disponible el texto completo en internet y 69 más fueron descartados, ya que no tenían relación con el objetivo del estudio. Al final, 37 artículos fueron revisados para la elaboración del trabajo, de los cuales algunos no fueron incluidos en las referencias bibliográficas debido a que su aporte era poco substancial.

Función específica del $\text{Na}_v1.5$

La función principal del canal de sodio dependiente de voltaje ($\text{Na}_v1.5$) es la mecanosensibilidad, siendo de gran importancia para los sistemas, cuya función principal es mecánica, como el cardiovascular y gastrointestinal; ya que en sistemas eléctricamente excitables, como los anteriores, las fuerzas mecánicas regulan las funciones por retroalimentación electromecánica.¹³ En las células musculares gastrointestinales y en las cic, el $\text{Na}_v1.5$ provoca cambios cíclicos de potencial de membrana, ya que estos tienen la facultad de abrirse de

forma recurrente y prolongada produciendo corrientes hacia el interior (marcapasos), generando el movimiento de las ondas lentas.¹⁸ Este tipo de ondas no son capaces por sí solas de producir la contracción intestinales, sino que contribuyen primordialmente en modular la suscitación de los potenciales en espiga; produciendo la contracción del músculo.¹⁹

Canalopatías

Las alteraciones del funcionamiento normal de los canales iónicos (conocido como canalopatías), resultado normalmente de una gran variedad de cambios en el genoma o en la transcripción, traducción o modificaciones postraduccionales, o incluso a las mismas proteínas que interactúan con el canal, pueden influenciar significativamente la salud del organismo.^{20,21} En el caso del $\text{Na}_v1.5$, las mutaciones al gen que lo codifica (SCN5A) pueden provocar alteraciones en la conducción cardíaca como el de QT largo y el de Brugada. Adicionalmente, pacientes con canalopatías SCN5A tienen una mayor prevalencia a padecer de alguna enfermedad gastrointestinal.²²

Casos clínicos y pruebas

Un estudio piloto,¹ que evaluó a 49 pacientes con SII , evidenció que la presencia de un dolor en el abdomen moderadamente severo estaba relacionado con una mutación de cambio sin sentido en SCN5A. En un paciente se observó una pérdida de la función del canal, el cual no fue observado en el ADN de los otros 1 500 controles saludables. En otra investigación,¹⁴ donde se realizó un estudio de asociación del genoma completo en 584 pacientes con SII y un control de 1 380 voluntarios, donde después se replicó en otros cuatro grupos independientes, se concluyó que 2-3% de los participantes con SII tenían una SCN5A canalopatía. Un trabajo reciente también identificó SCN5A canalopatías en un grupo pequeño de pacientes con dispepsia funcional; sin embargo, el resultado no fue estadísticamente interesante debido al pequeño tamaño de muestra.²³ En las ocasiones cuando las alteraciones mutacionales del gen SCN5A relacionadas al SII estaban heterogéneamente expresadas y examinadas por una abrazadera de voltaje de membrana electrofisiológica, alrededor del 70% eran funcionalmente anormales.²¹ En la figura 1,²¹ se observan las principales mutaciones del SCN5A asociadas al SII , donde el color negro representa las sin anomalías funcionales (6/20, 30%); el azul, pérdida de la función (13/20, 65%); y el rojo, ganancia de la función (1/20, 5%). Por otro

lado, dado a que el $\text{Na}_v1.5$ forma parte de un largo complejo polimolecular, sus proteínas accesorias pueden alterar su función.²⁴ En un caso, un paciente con una pseudoobstrucción gastrointestinal tenía una mutación en la teletonina, proteína reguladora del $\text{Na}_v1.5$ (codificado por el gen TCAP), que resultó en la alteración funcional del canal iónico.²⁵

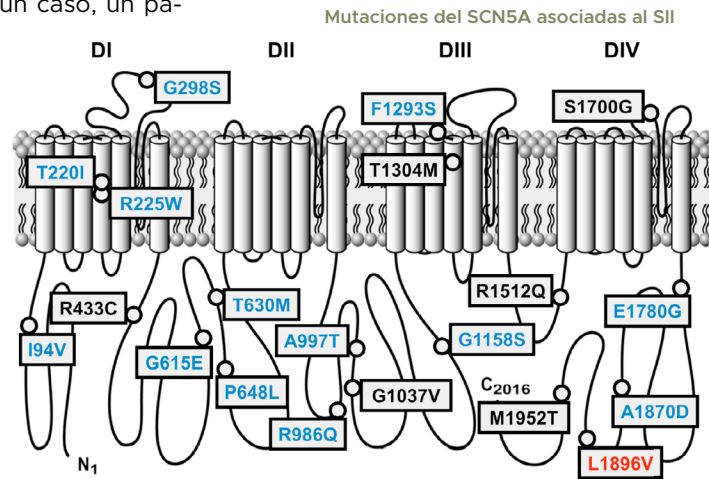
Discusión

El SII es la alteración gastrointestinal más común en la actualidad, con un efecto significativamente negativo en la vida diaria de los que la padecen.²⁶ Últimamente ha habido mayor interés en la influencia de la genética en el padecimiento del SII.² Varios estudios han relacionado directamente las mutaciones del SCN5A con el desarrollo del SII u otros trastornos gastrointestinales.^{1,14,23} Sin embargo, los resultados actuales no son lo suficientemente determinantes para tener implicaciones en la práctica médica por el momento.¹⁶ Como señala Beyder y Farrugia,²¹ es necesario más trabajo en varios aspectos, como son: 1) la mayor comprensión de las estructuras de los canales iónicos y su relación estructura-función a un nivel molecular; 2) el conocimiento actual está limitado por protocolos experimentales, por lo que es necesario crear nuevos protocolos (p.j. pruebas mecanosensitivas); y 3) la comprensión completa de cómo actúan en conjunto las proteínas asociadas a los canales iónicos. De igual forma, Verstraelen et al.¹² indican que en un futuro cercano es indispensable para conocer más sobre la función de las mutaciones del SCN5A en el SII trabajar en distintos puntos: 1) Más conocimiento relacionado a la relación de las mutaciones del SCN5A con las anomalías electrofisiológicas y los fenotipos clínicos; 2) confirmación de la prevalencia del SII y síntomas gastrointestinales en pacientes con mutaciones del SCN5A; y 3) desarrollo de medicamentos específicos para las mutaciones del SCN5A, como el rol de los beta bloqueadores en el tratamiento de SCN5A relacionado a enfermedades gastrointestinales.

Conclusiones

El SII es un trastorno esencialmente prevalente con una fisiopatología heterogénea donde las mutaciones del SCN5A provocan solo un pequeño porcentaje del total de los SII diagnosticados. En adición, estos estudios están apenas en una fase inicial, lejos de tener relevancia en la práctica médica real. Sin embargo, estos hallazgos pueden ser considerados como un mecanismo más para descubrir la compleja fisiopatología del SII, siendo una pieza crucial en el desarrollo de futuros tratamientos.

Figura 1



Negro, sin anomalías funcionales (6/20, 30%); azul, pérdida de la función (13/20, 65%); rojo, ganancia de la función (1/20, 5%).

Fuente: Beyder A, Farrugia G.²¹

Financiamiento:

No hubo financiamiento para el proyecto.

Conflicto de Intereses:

Sin conflicto de intereses.

Referencias

1. Saito YA, Strege PR, Tester DJ, Locke GR, Talley NJ, Bernard CE, et al. Sodium channel mutation in irritable bowel syndrome: evidence for an ion channelopathy. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 2009; 296:G211-8.
2. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016; 1:133-46.
3. Sarica AS, Bor S, Orman MN, Barajas-Martinez H, Juang J-MJ, Antzelevitch C, et al. Frequency of Irritable Bowel Syndrome in Patients with Brugada Syndrome and Drug-Induced Type 1 Brugada Pattern. *Am J Cardiol*. 2021;151:51-6.
4. Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS]. Diagnóstico y tratamiento del intestino irritable en el Adulto [Internet]. 2015. [citado el 17 de julio de 2021]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/042GRR.pdf>.
5. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;123:2108-31.
6. Bonfiglio F, Zheng T, Garcia-Etxebarria K, Hadizadeh F, Bujanda L, Bresso F, et al. Female-Specific Association Between Variants on Chromosome 9 and Self-Reported Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2018;155:168-79.
7. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 2015; 313:949-58.
8. Li B, Rui J, Ding X, Yang X. Exploring the multicomponent synergy mechanism of Banxia Xiexin Decoction on irritable bowel syndrome by a systems pharmacology strategy. *J Ethnopharmacol*. 2019;233:158-68.
9. Tsigaridas A, Anagnostopoulos AK, Papadopoulou A, Ioakeim S, Vaiopoulou A, Papanikolaou IS, et al. Identification of serum proteome signature of irritable bowel syndrome: Potential utility of the tool for early diagnosis and patient's stratification. *J Proteomics*. 2018;188:167-72.
10. Saito YA, Petersen GM, Larson JJ, Atkinson EJ, Fridley BL, de Andrade M, et al. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a family case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:833-41.
11. Bengtson M-B, Rønning T, Vatn MH, Harris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut*. 2006; 55:1754-9.
12. Verstraelen TE, ter Bekke RMA, Volders PGA, Masclee AAM, Kruijmel JW. The role of the SCN5A-encoded channelopathy in irritable bowel syndrome and other gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2015; 27:906-13.
13. Strege PR, Mercado-Perez A, Mazzone A, Saito YA, Bernard CE, Farrugia G, et al. SCN5A mutation G615E results in Nav1.5 voltage-gated sodium channels with normal voltage-dependent function yet loss of mechanosensitivity. *Channels*. 2019; 13:287-98.
14. Beyder A, Mazzone A, Strege PR, Tester DJ, Saito YA, Bernard CE, et al. Loss-of-Function of the Voltage-Gated Sodium Channel Nav1.5 (Channelopathies) in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2014; 146:1659-68.
15. Der-Silaphet T, Malysz J, Hagel S, Larry Arsenault A, Huizinga JD. Interstitial cells of cajal direct normal propulsive contractile activity in the mouse small intestine. *Gastroenterology*. 1998; 114:724-36.
16. Aziz I, Simrén M. Irritable Bowel Syndrome. En *Encyclopedia of Gastroenterology* [Internet]. Elsevier; 2020 [citado 17 de julio de 2021]. 312-23. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012801238366018X>.
17. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev*. 2019; 4: 5.
18. Bharucha AE, Brookes SJH. Neurophysiologic Mechanisms of Human Large Intestinal Motility. En *Physiology of the Gastrointestinal Tract* [Internet]. Elsevier; 2018 [citado el 17 de julio de 2021]. 517-64. Disponible en <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128099544000232>.
19. Guyton AC, Hall JE. Guyton & Hall, tratado de fisiología médica. Barcelona: Elsevier España; 2016.
20. Mazzone A, Bernard CE, Strege PR, Beyder A, Galletta LJV, Pasricha PJ, et al. Altered Expression of Ano1 Variants in Human Diabetic Gastroparesis. *J Biol Chem*. 2011; 286:13393-403.
21. Beyder A, Farrugia G. Ion channelopathies in functional GI disorders. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 2016; 311:G581-6.
22. Locke GR, Ackerman MJ, Zinsmeister AR, Thapa P, Farrugia G. Gastrointestinal Symptoms in Families of Patients with an SCN5A-Encoded Cardiac Channelopathy: Evidence of an Intestinal Channelopathy. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:1299-304.
23. Jung K, Park H, Kim J-H, Shin D-J, Joung B, Lee M-H, et al. The Relationship Between Gastric Myoelectric Activity and SCN5A Mutation Suggesting Sodium Channelopathy in Patients With Brugada Syndrome and Functional Dyspepsia - A Pilot Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012; 18:58-63.
24. Abriel H. Cardiac sodium channel Na(v)1.5 and interacting proteins: Physiology and pathophysiology. *J Mol Cell Cardiol*. 2010; 48:2-11.
25. Mazzone A, Strege PR, Tester DJ, Bernard CE, Faulkner G, De Giorgio R, et al. A Mutation in Telethonin Alters Nav1.5 Function. *J Biol Chem*. 2008; 283:16537-44.
26. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *The Lancet*. 2020; 396:1675-88.