

## **La fuga del laberinto**

Equipo carioca propone una nueva explicación para el origen del mal de Parkinson y otras enfermedades raras de los riñones, el corazón, los ojos y los nervios

Edición Impresa 09.2003 Revista Pesquisa, Brasil

El hígado fabrica y secreta permanentemente en la sangre millares de unidades de una proteína que funciona como un telesférico: en forma alternada, dicha proteína se une a dos compuestos esenciales para el funcionamiento armonioso del organismo y los deposita en el interior de arterias y venas para su posterior distribución en las células del cuerpo. El nombre de esta proteína, la transtirretina, es en realidad una sigla que anticipa su función: transportar la hormona tiroxina, producida por la glándula tiroide, y el retinol, la forma activa de la vitamina A.

Asociada ora a uno, ora a otro de esos compuestos, la transtirretina circula por la sangre durante casi toda la vida. Pero, con el envejecimiento, ésta tiende a unirse en largas cadenas –o fibras–, que se acumulan durante décadas en el corazón. Estas largas cadenas se transforman en una especie de muro entre las células que dificulta el funcionamiento del músculo cardíaco y dificulta el bombeo de sangre. Una de cada cuatro personas con más de 80 años padece este problema, denominado amiloidosis sistémica senil.

El químico estadounidense Jeffery Kelly, del Instituto de Investigación Scripps, de Estados Unidos, formuló hace casi diez años un modelo teórico para explicar la aparición de esta forma de amiloidosis. Cuando envejecen, las proteínas son transportadas para su posterior degradación en una especie de central de reciclaje de las células, denominada lisosoma. Una vez allí, las transtirretinas serían desarmadas en sus cuatro partes básicas –bloques llamados monómeros, que servirían de materia prima para la formación de las cadenas que se acumularían en las células y formarían luego depósitos extracelulares llamados fibras amiloides, que actuarían como verdaderos muros entre las células, entorpeciendo su funcionamiento.

## **Modelo simplificado**

Pero puede que no sea precisamente así. En una serie de estudios publicados recientemente, investigadores de la Universidad Federal de Río de Janeiro (UFRJ) presentaron un mecanismo que explica de modo más sencillo la formación de las fibras típicas de la amiloidosis sistémica senil a través de la acumulación de las transtirretinas

–un proceso similar al que se verifica en otras dos enfermedades características del envejecimiento: el mal de Parkinson, que deriva en un descontrol de los movimientos del cuerpo, con temblores especialmente en las manos, y el mal de Alzheimer, que provoca pérdida de memoria; cada una de ellas causada por la unión de una proteína diferente.

De acuerdo con este nuevo modelo, la transtirretina ni siquiera llegaría a ser desarmada en los lisosomas, y permanecería entera en la sangre, aunque sin unirse a la tiroxina y a la forma activa de la vitamina A, cuya concentración disminuye con la edad. Asumiría entonces una forma alterada, que dejaría más expuestos sus segmentos que repelen a las moléculas de agua y sirven de punto de contacto entre dos transtirretinas.

Posteriormente, y por la misma razón, otras moléculas de transtirretinas se unirían sucesivamente. El resultado de ello serían las fibras amiloides, entonces formadas por la acumulación de las transtirretinas enteras y no por la unión de las unidades que las constituyen, los monómeros.

"Esta propuesta es más coherente, puesto que no presupone el paso de la proteína por los lisosomas, donde jamás fue vista", dice la bióloga Debora Foguel de la UFRJ, que contó con apoyo financiero de la Fundación de Apoyo a la Investigación del Estado de Río de Janeiro (Faperj, sigla en portugués) y del Ministerio de Ciencia y Tecnología (MCT). Los investigadores de Río arribaron a este nuevo modelo luego de realizar experimentos en los que sometieron a la transtirretina a presiones altísimas, hasta 3.500 veces superiores a la registrada al nivel del mar, que es de una atmósfera.

La alternancia entre presiones altas y bajas alteró la forma de la proteína, que pasó a formar fibras en menos de 30 minutos. Antes, por medio de reacciones químicas, las fibras tardaban hasta cuatro días para constituirse. Así se logró una forma más rápida de obtener fibras amiloides, lo que abre la posibilidad del uso de este método en la selección de compuestos químicos que serán usados como medicamentos. De hecho el equipo coordinado por Debora y por el médico Jerson Lima da Silva, del Centro de Resonancia Magnética Nuclear de la UFRJ, está probando compuestos capaces de combatir la formación de las fibras características de la amiloidosis senil sistémica del mal de Parkinson y del mal de Alzheimer.

Entre los cinco tipos de compuestos analizados en los últimos meses, los candidatos más prometedores, los que se mostraron capaces de impedir la formación de las fibras características del Alzheimer y de la propia transtirretina son los compuestos de la familia del anilino naftaleno sulfonado, un líquido amarillo utilizado únicamente como reactivo químico para mapear los ovillos de proteínas. "Pero los resultados son tan solo preliminares", advierte Debora. "Serán necesarios todavía años de investigación hasta que se logre elaborar algún medicamento que pueda usarse en seres humanos."

## Ancianos y jóvenes

Mientras que la forma normal o salvaje de la transtirretina se acumula lentamente, y únicamente ocasiona problemas en el corazón de los ancianos, sus formas alteradas –o mutantes– son más agresivas, y atacan a los riñones y los nervios de otro blanco: los jóvenes. Ésa es la amiloidosis familiar polineuropática. Aunque es rara en la mayoría de los países, con una incidencia de un caso por cada millón de personas al año, es más frecuente en comunidades aisladas de Portugal, Suecia y Japón, y puede llevar a la muerte antes de llegar a los 30 años. En Brasil ya se han estudiado cerca de 30 casos en 24 familias, todos provocados por la forma mutante más común de esa proteína.

Cuando es diagnosticado, el problema solamente puede resolverse con un trasplante de hígado, el órgano encargado de la producción de esta proteína. Trabajando actualmente en colaboración con Kelly, el equipo de la UFRJ demostró que dos de las 80 formas mutantes de la transtirretina ya identificadas –la más común de éstas, conocida por la sigla V30M, frecuente en Portugal, y la más agresiva, la L55P, que afecta principalmente a los suecos– se parecen mucho a la proteína normal y también a una ampolla. La diferencia es tan pequeña que, por sí sola, no bastaría para explicar la agresividad de las formas modificadas o mutantes.

En un artículo publicado en mayo en el *Journal of Molecular Biology*, Debora describe cómo surge esta pequeña diferencia: pequeños defectos en el gen que contiene la receta de esta proteína, ubicado en el cromosoma 18, provocan el intercambio únicamente de una de las 127 unidades (aminoácidos) que componen cada uno de los cuatro bloques de la transtirretina. La sustitución de un único aminoácido –una metionina por una valina en la V30M, o una prolina por una leucina en la L55P– lleva a que la proteína asuma una forma más frágil que la salvaje.

"Debido a que es más frágil que la proteína salvaje, la proteína mutante es menos estable y puede más fácilmente asumir la forma que genera las fibras amiloides", afirma Debora. Cuando compararon la capacidad de agregación de las tres formas de la proteína –la V30M, la L55P y la salvaje–, los investigadores de Río constataron que la versión salvaje de la proteína forma fibras amiloides más lentamente que las otras dos. Observaron también que la transtirretina con la alteración más agresiva, la L55P, generaba las fibras más rápidamente que la forma mutante más común, la V30M. Estos resultados explican por qué los síntomas se manifiestan más tempranamente, más o menos a los 20 años, en las personas que producen la forma más agresiva de la proteína, la L55P, y más tarde en los individuos cuyas fibras amiloides se forman a partir de la variedad salvaje.

La importancia clínica del trabajo del equipo de Río se vuelve más clara a partir de los resultados de otro estudio, publicado el 19 de agosto en *Proceedings of the National Academy of Sciences*. En este caso, Debora decidió comparar el comportamiento de las fibras amiloides resultantes de la unión de las transtirretinas salvajes con las formas mutantes frente a la presión hidrostática. Luego de someter a las fibras a una presión de 3.000 atmósferas, arribó a la siguiente conclusión: cada fibra se desmontaba de una manera diferente. Mientras que la fibra constituida por las transtirretinas salvajes se deshacía en unidades menores, las compuestas por las proteínas mutantes no se desarmaban completamente, tan solo generaban fibras más cortas. "Las fibras acortadas son muy resistentes a la presión y aparentemente más tóxicas para las células", explica Debora.

Una vez más, los datos son compatibles con la realidad clínica. Maria João Saraiva, de la Universidad de Porto, Portugal, había estudiado portadores de amiloidosis familiar polineuropática producida por la acumulación de las proteínas V30M y constatado que las personas con síntomas más avanzados de la enfermedad presentaban fibras de tamaño intermedio, y no las más largas, tal como sería de esperar. Estos resultados echan por tierra una antigua creencia de los expertos en proteínas. "Siempre se creyó que todo tipo de fibra amiloide era igual y se comportaba de la misma manera", comenta la bióloga de la UFRJ. "Demostramos que no es así".

Pero, ¿cuál sería el comportamiento de una fibra amiloide formada por otra proteína y no por la transtirretina? Debora probó luego con las fibras amiloides constituidas por otra proteína, la alfa-sinucleína, relacionada con el desarrollo del mal de Parkinson –una enfermedad en la que el individuo pierde progresivamente el control de sus movimientos y sufre temblores y parálisis. La forma normal de la alfa-sinucleína, con su función aún desconocida, parece una cordel estirado.

En algunas familias, un defecto genético deriva en la fabricación de formas mutantes de alfa-sinucleína, que empieza acumularse en el interior de las células nerviosas (neuronas) de una región del cerebro responsable del control de los movimientos, matándolas. Otra sorpresa: todas las fibras formadas por la alfa-sinucleína se descomponían en sus unidades básicas, que son tóxicas para las neuronas. Pero las formas mutantes se deshacían entre dos y tres veces más rápido que la fibra formada por la proteína salvaje. El conocimiento de la diferencia de comportamiento entre las fibras es importante para definir las estrategias más adecuadas para tratar cada una de las enfermedades.