

31 DE ENERO DE 03

Mutación génica que afecta el color del pelaje de ratón imita la neurodegeneración por enfermedades priónicas

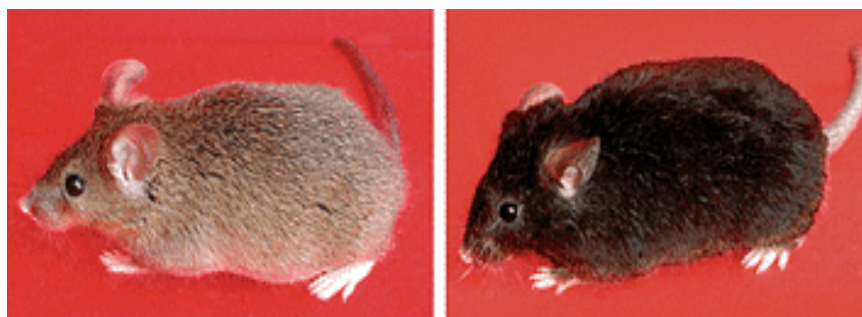


Image Title: Las fotos muestran un ratón normal (izquierda) y un ratón *mahoganoid*, cuyo característico pelaje de color negro es causado por una mutación génica que también causa degeneración de neuronas. - Laboratorio de Gregory Barsh/HHMI en Stanford

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han descubierto que una mutación génica que produce pelaje de color negro en ratones también origina una degeneración de neuronas similares a la observada en enfermedades causadas por priones, tales como las enfermedades de Creutzfeldt-Jakob y de la vaca loca. Los científicos dicen que sus descubrimientos podrían mejorar la comprensión de cómo las proteínas renegadas, llamadas priones, destruyen los cerebros de seres humanos, del ganado vacuno y de ovejas infectadas.

En un artículo publicado en el número del 31 de enero de 2003, de la revista *Science*, investigadores conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes Gregory Barsh publicaron que una mutación génica en ratones *mahoganoid* causa un daño nervioso que se asemeja mucho al observado en las encefalopatías espongiiformes. El trabajo fue realizado por Lin He y Teresa Gunn, estudiante de doctorado y ex estudiante postdoctoral de Barsh, respectivamente, y también incluyó una colaboración con la Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan.

Gunn, He y Barsh comenzaron a observar los efectos de la mutación *mahoganoid* en el desarrollo nervioso después de que sus estudios de otra mutación en un gen similar del color del pelaje, llamado *Attractin*, presentara algunos resultados intrigantes.

Ambas mutaciones génicas han sido reconocidas como mutaciones del color del pelaje durante décadas, dijo Barsh. En los últimos años, nuestro grupo y otros reconocimos que las mutaciones *Attractin* afectaban no sólo el color del pelaje sino que también causaban neurodegeneración con un fenotipo muy similar al causado por las enfermedades priónicas. A diferencia de las enfermedades causadas por priones, los malfuncionamientos genéticos de *Attractin* no son transmisibles, no involucran a una proteína priónica anormal y no son letales tan rápidamente, notó Barsh.

Las mutaciones *Attractin* y *mahoganoid* parecían estar en la misma vía genética que gobierna la producción del pigmento del pelaje, así que los investigadores pensaron que la mutación *mahoganoid* podía también producir neurodegeneración. De hecho, cuando los científicos examinaron los cerebros de los ratones *mahoganoid*, encontraron la misma patología.

En los ratones *mahoganoid*, los cambios en el cerebro ocurren un poco más tarde que en los ratones *Attractin*, dijo Barsh. Pero también incluyen pérdida de neuronas de la materia gris del cerebro, acumulación de células de sostén, llamadas astrocitos, y de vacuolas pequeñas. Estas vacuolas aparecen inicialmente en la parte profunda de la corteza y después avanzan hasta afectar casi todas las partes del cerebro.

Después de que Gunn, He y Barsh identificaron cómo las mutaciones *mahoganoid* afectaban los cerebros de ratones, comenzaron a buscar el gen que funcionaba incorrectamente. Los investigadores construyeron un mapa genético de alta resolución que ayudó a reducir su búsqueda a una región del genoma que contenía cerca de 30 genes. Mediante análisis genéticos adicionales, los científicos identificaron el gen anormal y demostraron que parecía ser un miembro de la maquinaria de la célula que destruye las proteínas indeseadas. El gen, que los investigadores llamaron *Mahogunin*, codifica para una proteína que le une marcadores moleculares, llamados ubiquitinas, a otras proteínas para marcarlas para su destrucción.

Fue satisfactorio encontrar que el gen que se había mutado en *mahoganoid* tenía una actividad bioquímica que podía ayudar a explicar la patofisiología de la neurodegeneración que estábamos observando, dijo Barsh.

Experimentos adicionales revelaron evidencias de que la proteína *Attractin* que es una proteína de tipo receptor podía actuar de alguna manera como reguladora de *Mahogunin*, en la pigmentación y en las vías nerviosas. Nuestros resultados sugieren un modelo potencial por el cual *Attractin* activa a *mahoganoid* o es requerida para su actividad, dijo Barsh.

En un sentido más amplio, dijo Barsh, los resultados involucran a esta vía en enfermedades degenerativas espongiiformes. Defectos en el metabolismo proteico y en la vía de la ubiquitina son causas bien conocidas de otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson, pero no se había implicado previamente en la encefalopatía espongiiforme, dijo Barsh. Nuestros resultados sugieren la posibilidad de que defectos en la vía de la ubiquitina tengan funciones importantes para todas las encefalopatías espongiiformes no sólo en los animales *Attractinmahoganoïd* sino también en enfermedades priónicas.

Incluso aunque se sabe que la acumulación de formas anormales de proteínas priónicas son el acontecimiento crítico en el desarrollo de enfermedades priónicas, no es en absoluto claro cómo la acumulación de esas proteínas anormales lleva a la neurodegeneración y a la muerte celular neuronal. Nuestras observaciones de que los defectos de *mahoganoïd* en la vía de la ubiquitina pueden conducir a la muerte celular neuronal, que es difícil de distinguir de la que se encuentra en enfermedades priónicas, sugieren que ambos grupos de enfermedades pueden actuar mediante una vía similar, dijo Barsh.

Los estudios de los investigadores también demuestran el valor de los modelos animales de la enfermedad. Esto nos recuerda que los sistemas modelos para estudiar preguntas básicas de la biología celular y de la señalización celular se pueden aplicar a una amplia variedad de problemas importantes de enfermedades humanas, dijo Barsh. Por ejemplo, el sistema del color del pelaje que estudiamos es útil porque se sabe mucho sobre las células y los genes involucrados en la pigmentación, y se lo puede utilizar para medir cambios muy sutiles en la expresión génica. Es decir, se pueden generar mutaciones y analizarlas eficientemente de la misma forma que en los sistemas genéticos modelos de invertebrados, tales como moscas o gusanos.