

25 DE JULIO DE 2002

## Investigadores identifican un defecto que causa raras distrofias musculares

Defectos sutiles en el procesamiento de una única proteína que le da integridad estructural a las células musculares, pueden llevar a varias formas devastadoras de distrofia muscular, según estudios de investigadores del Instituto Médico Howard Hughes y de sus colegas en la Universidad de Iowa.

Los científicos informaron en dos artículos publicados en el número del 25 de julio de 2002, de la revista *Nature*, que los defectos en las enzimas responsables del procesamiento de la proteína estructural distroglicano son la causa subyacente de varias formas raras de distrofia muscular que afectan a los músculos y causan anomalías adicionales en el desarrollo del cerebro, como retraso mental.

---

"Este trabajo demuestra que el distroglicano tiene dos funciones en el cerebro: una función en el desarrollo y una función sináptica."

— Kevin P. Campbell

---

Los nuevos descubrimientos ayudarán inmediatamente a que los médicos provean a los pacientes y a sus familias de un diagnóstico exacto y de un asesoramiento genético apropiado. A más largo plazo, el conocimiento de la causa subyacente de las distrofias musculares ayudará a que los investigadores adapten sus intervenciones, según dice el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Kevin Campbell. El trastorno también afecta un componente importante del aprendizaje y la memoria, por lo tanto, Campbell tiene la esperanza de que los estudios de su equipo mejorarán la comprensión de las posibles relaciones entre la fisiología muscular y la neurobiología.

En los dos artículos, Campbell y sus colegas describen los experimentos que demuestran que el distroglicano es defectuoso en la enfermedad del cerebro, ojos y músculos, y en la distrofia muscular congénita de Fukuyama. Ya se habían identificado genes defectuosos en estos síndromes, pero los investigadores no entendían el mecanismo subyacente, a pesar de tener información sobre los genes involucrados.

Campbell y sus colegas abordaron la problemática estudiando el gran complejo de proteínas involucradas en varias distrofias musculares conocidas. Estas proteínas, llamadas complejo distrofina y glicoproteína, evitan que las células musculares individuales se dañen cuando se estiran y se contraen. También ayudan a mantener en su lugar a las células, actuando como un abrojo molecular que une las células individuales a la matriz extracelular, proporcionando un puente fundamental para la integridad física del músculo. En la forma más común de distrofia muscular, la distrofia muscular de Duchenne, falta la proteína distrofina, que proporciona un anclaje dentro de la célula. En las distrofias que estudió Campbell, el defecto consiste en el anclaje de la célula a la matriz extracelular que la rodea.

Los investigadores descubrieron que a pesar de que el núcleo de la proteína distroglicano está presente en las superficies celulares, carece de las moléculas de azúcar características que revisten la proteína. El proceso de agregar azúcares a las proteínas, llamado glicosilación, es un paso de terminación importante en el procesamiento de muchas proteínas y proporciona una marca distintiva que permite la unión de compañeros para reconocer las proteínas. La ausencia de los azúcares, es como tener un abrojo sin las adherencias no se puede pegar, dijo Campbell. Como resultado, las células no se adhieren correctamente a la matriz extracelular y se dañan fácilmente. Campbell y sus colegas presumen que varios genes defectuosos en estas formas raras de distrofia muscular están involucrados en la vía bioquímica que lleva a la glicosilación del distroglicano.

Se consiguieron evidencias adicionales sobre la importancia de la glicosilación del distroglicano cuando el primer autor, Daniel E. Michele, y sus colegas descubrieron que un modelo en ratón de la distrofia muscular comúnmente usado, llamado ratón *myd*, también tiene un defecto en la vía bioquímica que agrega moléculas de azúcar a la proteína distroglicano en los músculos y el cerebro. Además de la distrofia muscular, este ratón tenía defectos de migración neuronal muy similares a los observados en los pacientes que estudió Michele. La pérdida de la unión del distroglicano a la matriz afecta los sitios de anclaje en la superficie del cerebro, que son cruciales para la migración neuronal normal. En pacientes humanos, este tipo de defecto de migración neuronal da lugar a un alisamiento anormal de la superficie del cerebro.

Tanto en el ratón y como en los pacientes, el único defecto está en la glicosilación; el resto (complejo distrofina y glicoproteína) de los componentes están allí, dijo Campbell. Esto demuestra la importancia de la unión entre el distroglicano y la matriz extracelular.

Para medir el efecto de la pérdida de distroglicano de una forma controlada, Steven Moore, profesor de patología en la Universidad de Iowa, estudió ratones en los cuales el gen distroglicano fue suprimido selectivamente en el cerebro. En estos ratones, se encontró una semejanza notable entre el ratón *myd* y las anomalías cerebrales de los pacientes. El descubrimiento fortaleció la hipótesis del grupo de que el distroglicano es fundamental para la función normal del cerebro, demostrando que su ausencia es suficiente para

causar los defectos en la migración neuronal que se observan en pacientes con distrofia muscular.

Los resultados de estos dos estudios plantean interrogantes adicionales sobre la función del complejo distrofina y glicoproteína en otros trastornos del desarrollo cerebral que dan lugar a un cerebro liso, algunos de los cuales son causados por daños químicos o biológicos. Por ejemplo, Campbell y sus colegas publicaron un trabajo en 2001 en *Journal of Cell Biology*, en el que demostraron que el virus de la coriomeningitis linfocítica puede interrumpir la unión del distroglicano con la matriz extracelular. El VCML puede infectar a los seres humanos, cruzar la placenta e infectar al feto en desarrollo. La infección produce anomalías importantes en el desarrollo que son similares a la enfermedad del cerebro, ojos y músculos, y al síndrome de Walker-Warburg.

Finalmente, los científicos han demostrado que los ratones cuyos cerebros carecen de distroglicano también tienen defectos en un proceso importante llamado potenciación a largo plazo, que ayuda a la memoria a largo plazo, fortaleciendo las uniones entre las células nerviosas. Este trabajo demuestra que el distroglicano tiene dos funciones en el cerebro: una función en el desarrollo y una función sináptica, dijo Campbell. Es interesante porque expone el área del aprendizaje y la memoria, y plantea interrogantes sobre la relación entre la neurobiología y la fisiología muscular.