

08 DE MAYO DE 03

Defecto de la reparación muscular lleva a dos distrofias musculares

Una proteína defectuosa que se observa en dos tipos de distrofias musculares también parece ser importante para reparar el músculo dañado, según dicen investigadores del Instituto Médico Howard Hughes, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Iowa.

El descubrimiento revela el primer componente conocido de la maquinaria que repara la membrana dañada de una fibra muscular. Estudios adicionales sobre esta y otras proteínas relacionadas podrían llevar a una mejor comprensión de los trastornos que afectan a los músculos cardíacos y esqueléticos.

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes [Kevin Campbell](#) y Dimple Bansal condujeron al grupo de investigación que publicó sus resultados en el número del 8 de mayo de 2003, de la revista *Nature*. Campbell y sus colegas publicaron que los estudios que realizaron con ratones demuestran que una forma mutante de la proteína muscular disferlina previene la reparación normal del músculo en la distrofia muscular de cinturas tipo 2B (LGMD2B) y la Miopatía de Miyoshi (MM). Campbell y sus colegas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Iowa colaboraron con Paul McNeil y su laboratorio, de la Facultad de Medicina de Georgia.

"También consideramos que este es un
descubrimiento importante sobre un proceso
fisiológico básico."

- Kevin P. Campbell

Las dos formas de distrofia muscular, que son relativamente raras, tienen un inicio más tardío que otros tipos de distrofia muscular. Otro grupo de investigación había demostrado que las mutaciones que afectaban a la disferlina causaban distrofias musculares, dijo Campbell, pero se sabía poco sobre la forma en la que su ausencia causaba enfermedades.

“Lo único que se sabía era que la disferlina se parecía a una proteína que se encontraba en el gusano redondo *C. elegans*, que era responsable de mediar la fusión de vesículas a la membrana plasmática”, dijo Campbell. “Pero no se sabía nada más sobre su función en los músculos”. Las vesículas son pequeñas bolsas de carga encargadas de transportar proteínas y otras moléculas a sus destinos dentro de las células.

“Este trastorno nos intrigaba especialmente porque parecía ser diferente de otras distrofias que habíamos estado estudiando”, dijo.

Para explorar la función de la disferlina en los músculos, los investigadores diseñaron ratones knock-out que carecían del gen para la disferlina. El análisis que realizaron de los músculos de los ratones knock-out confirmó que carecían de la disferlina que normalmente se encontraba en las estructuras vesiculares y en la membrana plasmática que rodea a las fibras musculares.

Es importante notar que los investigadores encontraron que a medida que los ratones envejecían, desarrollaban la misma clase de patología muscular encontrada en seres humanos con LGMD2B y MM.

Sin embargo, los estudios de los investigadores indicaron que los ratones knock-out eran normales en cuanto a las proteínas musculares conocidas como el complejo distrofina y glicoproteína (DGC, por sus siglas en inglés), que proporciona el apoyo estructural a la membrana plasmática de las fibras musculares. Este complejo es defectuoso en otras formas de distrofia muscular.

Estudios de microscopía electrónica de ratones knock-out para disferlina revelaron que la membrana plasmática que rodeaba a las fibras musculares mostraba áreas de interrupción que estaban asociadas con la acumulación de vesículas.

“Estos resultados reforzaron nuestro interés en la posibilidad de que estos ratones tuvieran un defecto en la reparación de las membranas”, dijo Campbell. “Por lo tanto, aislamos fibras musculares de ratones de tipo salvaje y las dañamos para ver qué sucedía. En las fibras que habían sido dañadas y vueltas a sellar, encontramos parches en las membranas que estaban enriquecidas con disferlina”. Esto sugirió de forma contundente la existencia de una función directa de la disferlina en el proceso de reparación de la membrana muscular, dijo Campbell.

Para demostrar esta función, los investigadores utilizaron un marcador colorante para estudiar los efectos del preciso daño causado con rayo láser en los músculos de los ratones knock-out para disferlina. Estos estudios demostraron que los ratones knock-out no tenían la capacidad de sellar nuevamente a las membranas plasmáticas de las células musculares dañadas. Según Campbell, el descubrimiento de la función de la disferlina constituye

el primer componente de la fundamental maquinaria de reparación de membranas del músculo esquelético que se ha identificado.

El descubrimiento podría proporcionar pistas para futuras terapias para LGMD2B y MM, dijo Campbell. “Una posibilidad sería agregar la proteína disferlina desde el exterior”, dijo. “A pesar de que la mayoría de las personas no creen que la proteína podría atravesar la membrana, un fragmento funcional de la proteína podría lograrlo a través de una membrana que ya esté dañada”. Además, dijo, podría ser factible que las medidas terapéuticas aumenten la actividad de la disferlina en casos leves de varias formas de distrofia muscular.

En términos generales, dijo Campbell, el descubrimiento abre un camino hacia la comprensión de otras distrofias musculares y, de hecho, hacia otras enfermedades musculares. “A pesar de que el estudio de una enfermedad nos llevó a la identificación de esta función de la disferlina, también consideramos que este es un descubrimiento importante sobre un proceso fisiológico básico”, dijo. “Al intentar aislar las vesículas que contienen disferlina y caracterizar las proteínas involucradas, esperamos descubrir otros genes involucrados en las distrofias musculares”, dijo.

El equipo de Campbell también está interesado en estudiar la función de la disferlina en el corazón y en el cerebro. Estudios adicionales podrían revelar la función de la proteína en esos tejidos, y si las formas defectuosas podrían ser la causa de enfermedades.