

30 DE ENERO DE 05

## Nueva enfermedad hereditaria puede causar ruptura aórtica temprana

Unos investigadores han identificado un nuevo síndrome hereditario que puede hacer que se rompa la aorta del corazón antes que en otros síndromes de aneurismas aórticas, tales como el síndrome de Marfan. Dijeron que el síndrome recientemente identificado es un trastorno relativamente común, que se puede corregir con cirugía si se diagnostica temprano.

Los investigadores también encontraron que el nuevo trastorno genético brinda información importante sobre las complejidades de los malfuncionamientos que causan enfermedades en un gen particular que produce el receptor para una proteína conocida como factor de crecimiento transformador beta (TGFB, por sus siglas en inglés).

El TGFB es un mensajero químico que influye en el crecimiento y en otras funciones fisiológicas de las células. Los receptores son proteínas embebidas en las membranas de las células, que activan respuestas celulares cuando un mensajero químico tal como el TGFB se une a ellos.

---

"Quisiéramos que los médicos clínicos supieran que existen características distintivas importantes e inequívocas de este nuevo síndrome que son diferentes a las del síndrome de Marfan y a las de otras formas de aneurismas aórticas."

- **Harry C. Dietz**

---

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Harry C. Dietz, publicaron el descubrimiento del nuevo síndrome en una publicación en Internet avanzada del 30 de enero de 2005, de la revista *Nature Genetics*. Dietz y sus colegas en la Facultad de Medicina Johns Hopkins realizaron los estudios en colaboración con investigadores del Hospital Universitario Ghent en Bélgica, de la Universidad McGill en

Canadá, de la Facultad de Medicina de la Universidad Northwestern, de la Universidad de Wuerzberg en Alemania y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York.

Según dice Dietz, había una controversia considerable sobre si las mutaciones en el receptor TGF podrían causar el síndrome de Marfan, un trastorno genético que afecta los tejidos conectivos y produce dilatación de vasos sanguíneos y válvulas cardíacas anormales. Las personas con la enfermedad pueden sufrir una ruptura aórtica abrupta y mortal. Se sabía que una causa genética subyacente del síndrome de Marfan es una deficiencia en la proteína estructural fibrilina 1, dijo Dietz.

No obstante, dijo, algunos individuos tenían síntomas que se asemejaban al síndrome de Marfan, pero no satisfacían todos los criterios de diagnóstico para la enfermedad. "Esto generaba un gran signo de pregunta en la mente de todos", dijo Dietz. "Veíamos a personas en nuestra clínica con formas hereditarias de aneurismas aórticas que no tenían el síndrome de Marfan, pero que tenían muchas características distintivas. Éstas incluían ojos muy separados, fisura palatina, úvula dividida y fusión prematura de los huesos del cráneo. Estas personas tenían aneurismas que se comportaban de forma diferente a la de cualquier otra forma hereditaria de aneurismas aórticas previamente descritas.

"Las aneurismas en tales pacientes se encontraban ampliamente distribuidas en toda la circulación arterial, en lugar de restringirse estrictamente a la raíz aórtica cerca del corazón", dijo Dietz. "Eran muy agresivas en la niñez temprana y a menudo provocaban la muerte; y también se demostró que se trataba de pequeños desgarros y roturas que no se habían considerado riesgosas en ningún otro síndrome de aneurismas aórticas conocido".

El análisis de los tejidos de estos pacientes sugirió que tenían trastornos fundamentales en el comportamiento de sus células, dijo Dietz. Los investigadores consideraban que los defectos en el receptor de TGFβ eran una causa posible, porque los estudios en ratones habían demostrado que la señalización de TGFβ era importante en el desarrollo de los vasos sanguíneos, y de la cara y del cráneo.

El análisis de un tipo de gen de receptor de TGFβ en diez familias con la enfermedad reveló que seis de estas familias tenían mutaciones que se podía predecir que reducen la señalización. Las mutaciones se encontraron solamente en una de las dos copias del gen en estas familias.

"Ese fue un descubrimiento curioso, porque anteriormente se había asociado demasiado la señalización de TGFβ con las características del síndrome de Marfan", dijo Dietz. "Pero aquí encontramos un indicio de que muy poca señalización de TGFβ podría llevar a manifestaciones de esta nueva condición que tenían cierta semejanza con el síndrome de Marfan.

"Pensamos que podía ser posible que una mutación que causaba muy poca señalización podría llevar a eventos compensatorios que podrían conducir a una señalización de TGF $\beta$  excesiva", dijo Dietz. Cuando los científicos analizaron la actividad genética de los tejidos de los pacientes, descubrieron que muchos genes regulados por TGF $\beta$  estaban, en efecto, sobreactivados crónicamente.

"Cuando analizamos las muestras de células de las paredes aórticas de estos pacientes, encontramos una sobreexpresión de genes responsivos a TGF $\beta$  como los genes de colágeno y el gen del factor de crecimiento de tejido conectivo", dijo Dietz. También encontraron evidencia de activación a lo largo de la vía de señalización regulada por TGF $\beta$ .

Además, en las otras cuatro familias con el trastorno, los investigadores encontraron mutaciones en un segundo tipo de receptor de TGF $\beta$ , que coopera con el primer tipo para propagar la señalización en la célula.

Dietz acentuó que los resultados ilustran la importancia de considerar mecanismos compensatorios para comprender el origen de las enfermedades genéticas. "Tenemos que respetar la complejidad de los sistemas biológicos", dijo. "Es fácil inferir que cuando se quita la mitad del receptor de un sistema artificial rigurosamente controlado, se debe tener menos señalización. Pero este trastorno demuestra que se tiene que respetar el hecho de que éste no es un sistema completamente controlado; que existen intentos de compensación en los sistemas biológicos. Es difícil predecir con certeza esos efectos compensatorios, pero éstos tienen implicaciones importantes para comprender la patogénesis de la enfermedad y desarrollar nuevas estrategias de tratamiento".

Por lo tanto, Dietz y sus colegas están planeando estudios adicionales de familias con el trastorno, así como modelos en ratón, para comprender las complejidades de tales trastornos de señalización y encontrar mejores formas de tratarlos.

Dijo que hay drogas en el mercado que bajan la presión arterial y reducen la señalización de TGF $\beta$ . A pesar de que tales drogas podrían ser una "solución mágica" que alivie el estrés en la frágil aorta y corrija la señalización celular alterada, Dietz precisó que los efectos moleculares de tales drogas también podrían ser perjudiciales en algunos tejidos y en puntos críticos determinados del desarrollo".

Dietz enfatizó que el reconocimiento clínico temprano del nuevo trastorno es crítico para el tratamiento. "Este nuevo síndrome parece ser relativamente común y puede causar la ruptura aórtica antes que otros síndromes de aneurismas aórticas", dijo. "Quisiéramos que los médicos clínicos supieran que existen características distintivas importantes e inequívocas de este nuevo síndrome que son diferentes a las del síndrome de Marfan y a las de otras formas de aneurismas aórticas".

"Hemos demostrado que, una vez que se diagnostica, la cirugía es exitosa si se la realiza temprano en individuos con este nuevo síndrome". Según Dietz, tal diagnóstico requerirá ir más allá del uso de ecocardiogramas y auscultación de los sonidos del corazón. Se necesita de pasos adicionales tales como el examen de úvula hendida y ojos muy separados y la ejecución de tomografías de barrido tridimensionales computacionales para diagnosticar el síndrome, dijo.