

25 DE MAYO DE 2001

## La deficiencia de vitaminas empeora una enfermedad de las neuronas motoras

Durante el proceso de descubrir la función para una modificación común de proteínas que tiene lugar en la célula, unos investigadores han encontrado evidencia que sugiere que cantidades insuficientes de ácido fólico y vitamina B12 en la dieta, pueden exacerbar la atrofia espinal muscular (SMA, por sus siglas en inglés), una enfermedad genética que ataca a las neuronas motoras.

Los científicos planean colaborar con clínicos para estudiar si estas vitaminas pueden aminorar la severidad de los síntomas en algunos pacientes con SMA.

---

"La insuficiencia de folato y vitamina B12 en pacientes con SMA es una posibilidad real y esto podría llevar a una submetilación de proteínas, aún siendo moderada. Dada esta posibilidad, sería prudente que estos pacientes, supervisados por sus médicos, se aseguren de que su dieta incluya el requerimiento diario recomendado de estas vitaminas."

— Gideon Dreyfuss

---

En el artículo de investigación publicado en el número de mayo de 2001, de la revista *Molecular Cell*, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Gideon Dreyfuss, y sus colegas en la Facultad de Medicina de la Universidad de Pensilvania, publicaron nuevos datos sobre cómo la proteína, "supervivencia de neuronas motoras" (SMN, por sus siglas en inglés), que se encuentra disminuida o que es defectuosa en las personas con SMA, se une a otras proteínas con las cuales interacciona.

"SMN es una clase de constructora experta o chaperona que ayuda en el ensamblaje celular de muchas grandes máquinas de ARN y proteína (RNPs,

por sus siglas en inglés)", dijo Dreyfuss. "En particular, parece que ayuda a construir complicadas máquinas moleculares que son críticas para la producción de ARN mensajero". El ARN mensajero tiene una función esencial en la comprobación de que la información contenida en el ADN sea traducida correctamente a proteínas funcionales.

SMA es la causa genética más común de mortalidad infantil, afecta a casi uno de cada 6.000 recién nacidos. La enfermedad causa debilidad muscular progresiva, agotamiento o atrofia, a medida que las neuronas motoras se degeneran. La severidad de la enfermedad varía de formas más suaves, casos en los que las personas pueden vivir hasta la adultez, a formas más severas que causan la muerte unos meses después del nacimiento.

La SMA es causada por deleciones en uno de los dos genes que codifican para la proteína SMN. La deleción del gen reduce el nivel de proteína SMN, lo que daña a las células nerviosas que inervan a grupos musculares importantes. La pérdida de estímulo nervioso hace que los músculos se atrofen y puede resultar en parálisis.

En sus estudios, Dreyfuss y sus colegas analizaron cómo SMN se une a sus múltiples proteínas diana en la célula. Utilizando métodos bioquímicos, determinaron que SMN se une a las regiones ricas en aminoácidos arginina y glicina de las proteínas dianas. "Cuando probamos la unión de SMN a estas proteínas directamente in vitro, sin embargo, encontramos una afinidad sorprendentemente baja", dijo Dreyfuss. "Entonces comenzamos a sospechar que algo más debería estar influyendo en la unión, porque cuando aislamos las proteínas dianas de las células, SMN se encontraba unida a ellas con gran avidez".

Para resolver el misterio, Dreyfuss y sus colegas utilizaron el hecho ampliamente conocido de que las argininas presentes en muchas proteínas son modificadas por la unión de dos moléculas llamadas grupos metilos. "La dimetilación de argininas es una modificación de proteínas bastante común, especialmente en las proteínas de unión al ARN, publicada por primera vez hace más de treinta años", dijo Dreyfuss. "Pero no se conocía la función de esa modificación".

Utilizando péptidos sintéticos con (o sin) argininas metiladas, al igual que lo que se encuentra en la célula, los investigadores establecieron que SMN se unía firmemente a sus proteínas dianas, sólo cuando las argininas en esas proteínas dianas estaban dimetiladas. "Esa alteración hace que la proteína modificada interaccione con otra proteína en este caso en particular con SMN con una mucho mayor avidez", dijo Dreyfuss. Es muy probable que la alteración de las argininas produzca grandes cambios en la forma de la superficie de la proteína, haciendo que encaje con SMN más cómodamente, explicó.

El descubrimiento que resuelve un misterio científico de hace tres décadas proporciona una nueva vía de investigación para estudiar cómo las proteínas se unen unas con otras y también podría tener aplicaciones clínicas para las personas que padecen SMA, dijo Dreyfuss.

"Estas proteínas dianas SMN obtienen sus grupos metilos a partir de un donante metílico llamado, S-adenosilmetionina, que a su vez depende del folato y de la vitamina B12 como parte de su vía metabólica", dijo Dreyfuss. Los seres humanos no pueden producir o almacenar el folato ni la vitamina B12, así que deben obtener esas vitaminas a través de su dieta. "Se piensa que los pacientes con SMA, cuyos niveles de SMN ya se encuentran comprometidos, podrían ser afectados más severamente si también sus niveles de metilación de proteínas son subóptimos", dijo Dreyfuss.

"La insuficiencia de folato y vitamina B12 en pacientes con SMA es una posibilidad real y esto podría llevar a una submetilación de proteínas, aún siendo moderada", dijo. "Dada esta posibilidad, sería prudente que estos pacientes, supervisados por sus médicos, se aseguren de que su dieta incluya el requerimiento diario recomendado de estas vitaminas".

Dreyfuss planea colaborar con los neurólogos Thomas Crawford de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins y Richard Finkel del Hospital de Niños de Filadelfia para estudiar si la terapia vitamínica podría ofrecer algún alivio a las personas con SMA.

Dreyfuss y sus colegas también continuarán sus estudios sobre la metilación de arginina. Planean comenzar a buscar la enzima que cataliza la unión de grupos metilos a las proteínas que son dianas de SMN. Esos estudios, dijo, ayudarían a revelar la vía reguladora en un proceso celular clave que puede extenderse a otras proteínas y a otras enfermedades degenerativas del sistema nervioso.