

19 DE DICIEMBRE DE 05

Investigadores se acercan a la comprensión de cómo una mutación causa tres trastornos sanguíneos diferentes

Una nueva perspectiva sobre la delicada danza de enzimas que se encuentran dentro de las células vivas ha proporcionado pistas sobre la forma en la que una mutación genética puede llevar a tres trastornos sanguíneos distintos.

El descubrimiento “proporciona pistas nuevas e importantes sobre la forma en la que este gen contribuye al desarrollo de las enfermedades mieloproliferativas”, dijo Gary Gilliland, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en el Hospital Brigham and Women's y la Facultad de Medicina de Harvard. “Debería proporcionar una fundación importante para el desarrollo subsiguiente de drogas nuevas”, agregó.

Los nuevos resultados de investigación, realizados en colaboración con el equipo del biólogo Harvey Lodish, del Instituto Whitehead para Investigación Biomédica, fueron anunciados el 19 de diciembre de 2005, en una publicación avanzada e inmediata en Internet de la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

"Aunque son relativamente raros individualmente, juntos estos trastornos son aproximadamente cinco veces más comunes que la leucemia mieloide crónica."

- D. Gary Gilliland

Lo que los equipos de científicos están intentando descifrar es la explicación molecular de la forma en la que la proteína codificada por este único gen -llamado *JAK2V617F*-puede ser la culpable de tres enfermedades leucémicas diferentes. Desean saber cómo y por qué la proteína producida por este gen coopera con otras proteínas de señalización para desencadenar las enfermedades.

Cada uno de los tres trastornos relacionados con la leucemia que son causados por la mutación se caracteriza por el crecimiento anormal de las células del sistema sanguíneo. El primero, la policitemia vera, involucra números altísimos de células sanguíneas rojas. El segundo, la trombocitemia esencial, resulta del exceso de crecimiento de plaquetas sanguíneas. Y el tercero, la mielofibrosis con metaplasia mieloide, proviene del crecimiento anormal de células fibroblastos, lo que hace a la médula ósea anormalmente densa.

Los pacientes que tienen estos trastornos son generalmente de edad más avanzada y hay aproximadamente 100.000 en los Estados Unidos. En la actualidad, los pacientes con cualquiera de los tres trastornos reciben tratamientos con drogas empíricas similares a los que se solían utilizar para tratar la leucemia mielógena crónica (LMC).

Los tres trastornos sanguíneos pueden volverse formas peligrosas de leucemia del adulto. “Son técnicamente cánceres en sí mismos”, explicó Gilliland. Tienden a ser de crecimiento lento y se detectan a veces antes de que se presenten síntomas severos, al igual que lo que sucede con la LMC. Aunque son relativamente raros individualmente, juntos estos trastornos son aproximadamente cinco veces más comunes que la LMC, dijo Gilliland.

Los equipos de investigación esperan que sus resultados les ayuden a desarrollar terapias con drogas específicas para los tres trastornos, de forma similar a lo que ya se ha logrado en el caso de la LMC con la droga Gleevec.

En trabajos anteriores, Gilliland y otros tres equipos de investigadores encontraron que la mutación perjudicial en el gen para JAK2V617F ocurre más tarde en la vida -y se adquiere en lugar de heredarse-. Todavía no se sabe la razón por la que esta única mutación genética causa trastornos diferentes en distintos pacientes, pero muestra que esos trastornos tienen mucho en común. Se sabe que otras leucemias más agresivas resultan de distintos tipos de daños genéticos, tales como reordenamientos genéticos causados por la rotura cromosómica.

Los dos equipos de investigación de Harvard y del Instituto Whitehead estudiaron la mutación, que ocurre en un gen que hace una enzima llamada quinasa. Esta quinasa particular es un eslabón en una cadena -cascada de quinasas- que envía señales desde la superficie de la célula al núcleo, estimulando reacciones tales como la división celular.

La quinasa es presionada a entrar en acción por la llegada de una molécula que se acopla a un receptor específico que se encuentra en la superficie de la célula. La llegada de las señales exteriores, como si fueran huéspedes que tocan el timbre, desencadenan una cascada de acontecimientos dentro de la célula. El trabajo de la quinasa, una vez que ha sonado el timbre, es agregar un grupo fosfato a otra proteína. Esto envía un mensaje que eventualmente llega al núcleo y determina una cierta acción, tal como la división celular.

El problema es que una mutación estratégica puede cambiar todo. En estos tres trastornos sanguíneos, por ejemplo, el gen mutante hace que una quinasa anormal se comporte como un timbre defectuoso que no se apaga, y la quinasa transmite constantemente una señal a la cadena de comando, ya sea necesaria o no. Entonces, la señal activa una actividad anormal -y demasiado crecimiento causa un crecimiento excesivo de un tipo particular de célula sanguínea, lo que lleva a la leucemia-.

Los investigadores demostraron que la quinasa defectuosa sólo puede activar este crecimiento excesivo en células que tienen el receptor correspondiente. Dado que este receptor sólo se encuentra en ciertos tipos de células sanguíneas, su trabajo ayuda a explicar la razón por la que una mutación en *JAK2V617F* puede activar tres trastornos sanguíneos distintos -pero no se ha encontrado que esté asociada a trastornos que se originan en otros tipos de células sanguíneas-.

Aunque se requiere de más investigación, “estos estudios mejoran nuestra comprensión de la base de las enfermedades mieloproliferativas”, dijo Gilliland. “En última instancia esperamos que lleve a estrategias curativas”.