

14 DE JULIO DE 2000

Una proteína "controla el sarro" en las articulaciones

Los investigadores han identificado una proteína que actúa como una forma natural de control de sarro en las articulaciones. Las mutaciones en el gen que produce la proteína podrían causar una variedad de enfermedades artríticas en vertebrados, al permitir la acumulación inadecuada de minerales en las articulaciones.

La proteína parece gobernar el flujo del reductor de minerales, pirofosfato, a los tejidos de las articulaciones. El pirofosfato es la sustancia usada en pastas dentífricas para controlar la placa calcífera en la superficie de los dientes. Los investigadores creen que sus hallazgos podrían ofrecer una nueva y poderosa comprensión sobre los mecanismos básicos que subyacen a algunas formas de artritis, un grupo de enfermedades que afecta a la mitad de las personas de 65 años de edad y mayores, y que genera costos médicos y pérdidas de productividad por 100 mil millones de dólares al año.

"David M. Kingsley"

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes, David Kingsley, y sus colegas en la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford informaron el descubrimiento del gen, *ank*, en el número del 14 de julio de 2000, de la revista *Science*. "Se ha sabido por veinte años que las mutaciones en un gen de ratón llamado *anquilosis progresiva* (*ank*, por sus siglas en inglés) causaba artritis severa y progresiva en ratones", dijo Kingsley. "Esta artritis se caracteriza por la deposición mineral, tumores óseos, inflamación y destrucción de las articulaciones. Desde entonces, se han publicado muchos trabajos que describían esos rasgos, pero no se había realizado ningún trabajo para encontrar la mutación y para identificar al gen que controlaba la enfermedad".

Kingsley hizo notar que aunque la artritis que se observa en ratones comparte muchas de las características de la artritis humana, no imita perfectamente a ninguna forma específica de artritis humana. "El fenotipo de la anquilosis de ratón es bastante severo y afecta, en última instancia, a casi todas las articulaciones del cuerpo", dijo. "En contraste, la mayoría de las formas de artritis humana son más localizadas, ya que afectan a articulaciones específicas". Aunque la enfermedad de las articulaciones en los ratones es más severa y extensa que la observada en seres humanos, muchos de los

procesos patológicos implicados se asemejan a los vistos en las artritis humanas. "Estudiando una forma severa de la enfermedad en un modelo animal, esperábamos poder identificar los mecanismos moleculares básicos que también podrían aplicarse a formas más benignas de la enfermedad", dijo Kingsley.

Para identificar la localización del gen, Kingsley y sus colegas Andrew Ho y Michelle Johnson, realizaron extensos experimentos de cruza que sirvieron para mapear el gen en una pequeña región del cromosoma 15 de ratón. Al insertar fragmentos, correspondientes al segmento del cromosoma, en los ratones que tenían la mutación de *anquilosis progresiva* y al demostrar que el segmento de ADN insertado corregía el defecto de la anquilosis, confirmaron que el gen diana se ubica dentro de esta región. La secuenciación del ADN de este fragmento cromosómico condujo a la identificación de varios genes en la región correspondiente. Después de comparar las secuencias de versiones normales de estos genes con aquellas encontradas en los ratones afectados, identificaron una sola mutación puntual en uno de los genes que sólo fue vista en ratones con anquilosis progresiva. Esta mutación produjo un efecto obvio y desastroso sobre el producto del gen, causando una proteína truncada.

"El producto normal del gen *ank* resultó ser una proteína totalmente nueva", dijo Kingsley. "Es interesante que también parezca ser específica de los vertebrados. El gen *ank* está altamente conservado en vertebrados, incluyendo peces, polluelos, ratas y seres humanos. Sin embargo, no encontramos homólogos en ningún invertebrado, cuyos genomas han sido secuenciados. Esto sugiere que el gen podría controlar algún proceso específico de los vertebrados, como la función o mantenimiento de los cartílagos y de los huesos".

Estudios adicionales revelaron que el gen *ank* se expresa durante las primeras etapas del desarrollo, en las regiones que se convierten, en última instancia, en el cartílago de las articulaciones, y en tejidos adicionales en ratones adultos. "Ese patrón de expresión es particularmente interesante porque el cartílago articular es clave para la función normal de las articulaciones, y es normalmente una de las únicas regiones del esqueleto en la cual no se depositan los minerales. El cartílago articular, normalmente, proporciona una superficie uniforme, reluciente y lubricada para el movimiento de las articulaciones", dijo Kingsley. En contraste, en ratones con una mutación en *ank*, se encuentran depósitos minerales anormales en el cartílago articular y en el fluido lubricante, lo que conduce finalmente a la pérdida de movilidad, inflamación y destrucción de la articulación.

Cultivos de células adicionales, como también datos sobre familias humanas y otros ratones con mineralización genéticamente anormal, revelaron que el gen *ank* codifica para una proteína de la superficie de la célula, ANK, involucrada en el transporte del pirofosfato hacia afuera de las células y hacia el fluido articular, donde actúa para prevenir la acumulación de calcio.

"Nuestros estudios funcionales sugieren que la proteína ANK transporta o regula a un transportador del pirofosfato", concluyó Kingsley. "Se ha sabido

por mucho tiempo que el pirofosfato regula la calcificación y, de hecho, se agrega a las pastas dentífricas para prevenir la acumulación de sarro". Kingsley especula que este gen puede ayudar normalmente a asegurar que la deposición mineral esté bloqueada en el cartílago articular, y quizás en algunos tejidos blandos también. La versión humana del gen se ubica en una región del cromosoma que ya ha sido implicada en enfermedades de las articulaciones y en enfermedades de deposiciones de minerales, en varias familias humanas. Tales hallazgos, dijo Kingsley, sugieren que estudios adicionales del gen *ank* en animales y en seres humanos podrían ofrecer una nueva e importante comprensión sobre enfermedades artríticas, así como sobre trastornos de calcificación en tejidos blandos que no son parte de las articulaciones.