

10 DE AGOSTO DE 01

Investigadores descubren un nuevo camino hacia la presión sanguínea alta

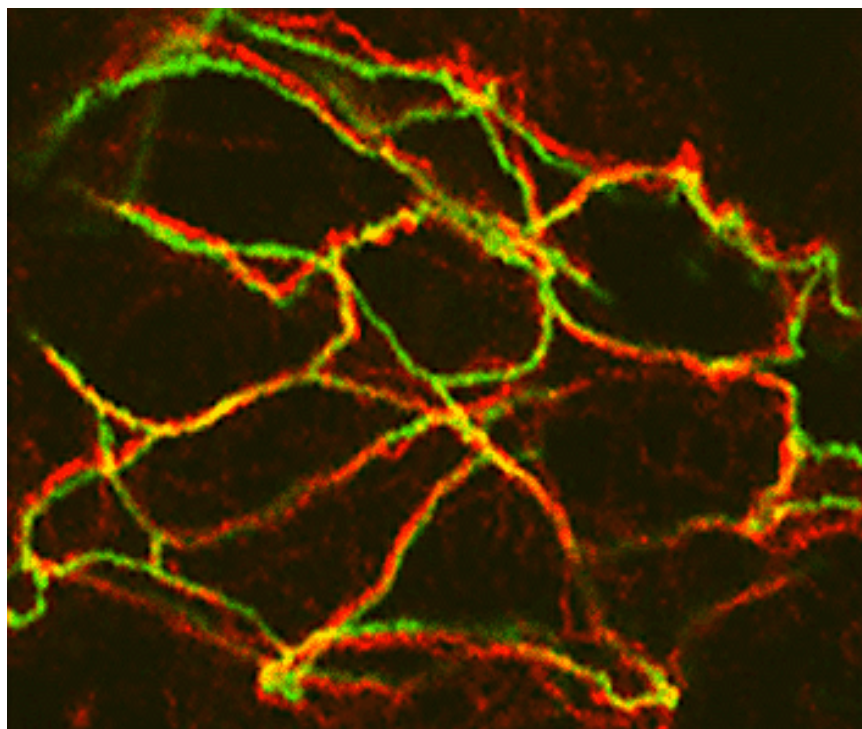


Image Title: Imagen confocal compuesta de células del túbulo contorneado distal del riñón muestra a WNK4 teñida con anticuerpos (rojo) y a la proteína de las uniones herméticas ZO-1 (verde). Las dos proteínas colocalizan, estableciendo que WNK4 es un componente de las uniones herméticas. - Keith Choate and Richard P. Lifton

Después de años de detallados análisis genéticos, unos investigadores han descubierto dos genes que son la base de una nueva vía metabólica que gobierna la presión sanguínea en seres humanos. Estos resultados podían ofrecer nuevos blancos de ataques moleculares para nuevos medicamentos que combatan la presión sanguínea.

La presión sanguínea alta afecta a cerca de un cuarto de los adultos del mundo y es un factor de riesgo importante en la muerte por apoplejía, en

enfermedades cardíacas, como la insuficiencia cardíaca congestiva, y en la insuficiencia renal. En un artículo publicado en el número del 10 de agosto de 2001, de la revista *Science*, un equipo de investigación internacional conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes [Richard P. Lifton](#), de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale publicó que identificó dos genes que causan pseudohipoaldosteronismo tipo II (PHAI, por sus siglas en inglés). Este trastorno lleva a la hipertensión a causa de un incremento en la reabsorción de sal por parte de los riñones y a una disminución en la secreción de los iones potasio e hidrógeno.

El trastorno parecía deberse a una causa de hipertensión previamente desconocida, dijo Lifton, y resultó difícil rastrear las raíces genéticas en las familias afectadas. “A diferencia de lo que ocurrió con otras formas de presión sanguínea alta debidas a un único gen, previamente estudiadas, el PHAI fue complicado”, dijo. “Los pacientes con el trastorno adquieren hipertensión de adultos en lugar de hacerlo durante la infancia como la mayoría de las personas con hipertensión, y los niveles anormales de potasio y de acidez son variables. Esto complicó el desentrañamiento de la genética de la enfermedad”.

Después de procurar rastrear la genética de la enfermedad en numerosas familias afectadas, Lifton y sus colegas identificaron dos tipos de familias una con una mutación genética en el cromosoma 12 y la otra con una mutación en el cromosoma 17. Esto proporcionó la información que los investigadores necesitaban para concentrar sus esfuerzos en la localización genómica de los genes mutados.

Al analizar los datos genéticos de una familia con una mutación en el cromosoma 12, los investigadores determinaron que el trastorno parecía deberse a una delección de un segmento de ADN en una región grande del cromosoma. Afortunadamente, dijo Lifton, el análisis realizado en Yale por Frederick H. Wilson, autor principal del artículo de *Science*, proporcionó una pista crítica que ayudó a los investigadores a identificar al gen.

“Uno de los marcadores genéticos que él utilizaba estaba totalmente ausente en el cromosoma 12 del gen relacionado con la enfermedad, pero se encontraba presente en los genes normales”, dijo Lifton. “Ese fue un golpe de suerte increíblemente afortunado, sin el cual todavía estaríamos realizando la búsqueda”.

La búsqueda en una base de datos del genoma humano reveló que la delección que causa la enfermedad se encontraba dentro de un gen llamado *WNK1*, que está altamente expresado en riñón, corazón y músculo esquelético. El gen *WNK1* codifica para un tipo de enzima, llamada serina treonina quinasa, que a menudo actúa como un interruptor que activa el metabolismo en las células.

La función de *WNK1* en el PHAI se confirmó cuando los investigadores descubrieron una delección en *WNK1* superpuesta, pero diferente, en

miembros de otra familia con PHAII relacionado con el cromosoma 12. Para comprender cómo la delección pudo producir PHAII, los científicos posteriormente estudiaron la función del gen *WNK1* mutado en los miembros afectados de la familia. Encontraron que el gen mutado se expresaba cinco veces más en los miembros afectados de la familia.

“Por lo tanto, creemos que el PHAII en estas familias es causado por la sobreexpresión de *WNK1*”, dijo Lifton. El descubrimiento del defecto en el gen *WNK1*, les dio a los científicos una pista vital para descubrir la posible identidad del gen causante de la enfermedad, en las familias cuyos miembros afectados tenían una mutación en el gen del cromosoma 17.

“Aunque en esas familias habíamos mapeado al gen para el PHAII en el cromosoma 17, no habíamos podido reducir el mapeo hasta llegar al segmento que contenía al gen”, dijo Lifton. “Así que todavía estábamos buscando en una inmensidad de cerca de quince millones de pares bases de ADN genómico”.

Buscando en la base de datos del genoma humano a los genes presentes en el cromosoma 17 y relacionados con *WNK1*, los científicos encontraron a uno llamado *WNK4*, que estaba justo en el medio de la región que contenía al gen del PHAII. Luego de realizar los estudios genéticos en las familias afectadas, para encontrar mutaciones en *WNK4*, los científicos encontraron a cuatro familias cuyos miembros afectados presentaban distintas mutaciones, pero las mismas eran mutaciones “missense” en *WNK4* que estaban muy relacionadas. Los científicos teorizaron que las mutaciones en *WNK4* también aumentaban la actividad del gen o de su enzima, dijo Lifton.

Usando anticuerpos marcadores, los investigadores ubicaron la localización las enzimas WNK1 y WNK4 en el riñón. Encontraron que ambas enzimas aparecían en las regiones del riñón involucradas en la regulación de la reabsorción o de la secreción de sal, iones potasio e hidrógeno. A pesar de que la enzima WNK1 aparecía en el citoplasma de las células renales, WNK4 aparecía en las “uniones herméticas” interfaces entre las células que se piensa son importantes en la regulación del pasaje de iones, tales como el cloruro, en el riñón y otros tejidos. Según Lifton, los estudios de localización sugieren que las enzimas podrían ser importantes en una vía reguladora por la cual el riñón “decide” la reabsorción de los iones sodio, cloruro, potasio e hidrógeno. La hiperactividad de las enzimas podría aumentar la reabsorción, expandir el volumen sanguíneo y elevar la presión sanguínea.

Estudios adicionales de la nueva vía de regulación de la presión sanguínea, basados en las mutaciones en *WNK1* y *WNK4*, podrían llevar a la obtención de nuevas drogas antihipertensivas, dijo Lifton. Es intrigante, dijo, que el gen *WNK4* mapee en la misma región que el gen relacionado con la regulación de la presión sanguínea en el largo estudio cardíaco Framingham, durante el cual se siguió la salud de un gran grupo de personas durante muchas décadas.

“Dado que ésta ha demostrado ser una nueva vía que afecta la presión sanguínea, antagonistas de esta vía podrían resultar ser nuevos medicamentos útiles”, dijo Lifton.