

22 DE OCTUBRE DE 04

Único defecto genético relaciona muchos factores de riesgo de enfermedades cardíacas y apoplejía

Un solo cambio en el ADN de una persona puede contribuir a un conjunto de factores de riesgo que acortan la vida, entre los que se incluyen la presión arterial alta, el colesterol alto y otros trastornos metabólicos. Una mujer con hipertensión, niveles de magnesio bajos y una familia muy cooperativa ayudó a que unos científicos identifiquen la mutación que afecta genes mitocondriales -las mitocondrias son las centrales productoras de energía que se transmiten de madre a hijo-.

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Richard P. Lifton, quien se encuentra en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, publicaron sus resultados el 22 de octubre de 2004, en *Science Express*, componente de Internet de la revista *Science*. Gerald I. Shulman, otro investigador del HHMI que se encuentra en la Facultad de Medicina de Yale, también fue autor del artículo. Los investigadores esperan que su descubrimiento pueda ayudar a desentrañar los complejos factores genéticos y ambientales que causan una variedad de trastornos metabólicos.

“Estudios epidemiológicos realizados durante los últimos 20 años han demostrado que la hipertensión, el colesterol alto, los triglicéridos altos, el magnesio bajo, la diabetes, la resistencia a la insulina y la obesidad tienden agruparse entre sí, pero no de forma simple”, dijo Lifton. “No todas las personas que tienen uno de estos rasgos tienen todos los otros. El patrón de herencia es complicado y no se comprende claramente qué es lo que impulsa esta relación”.

"Cuando observamos el patrón de estas patologías, encontramos que había un exceso enorme de individuos afectados en el linaje materno."

- Richard P. Lifton

Varias combinaciones de estas anomalías afectan hasta un cuarto de la población de los Estados Unidos, y están contribuyendo a una epidemia de salud pública de enfermedades cardíacas y apoplejía.

Lifton dijo que la mujer con hipertensión y niveles bajos de magnesio en sangre resultó ser la clave para rastrear la causa genética del conjunto de patologías. Dado que el magnesio bajo no es frecuente en la población general, los investigadores buscaron en ella mutaciones conocidas que ya habían asociado con ese rasgo.

“Cuando hablamos con ella, lo que resaltó fue que dijo que muchos otros miembros de su familia también tenían magnesio bajo”, dijo Lifton. “Eso sugirió que ella podía tener una enfermedad nueva, porque todas las causas genéticas conocidas del magnesio bajo eran autosómicas recesivas, por lo que no se presentan tan ampliamente”.

La mujer les dijo a los investigadores que muchas de sus familiares mujeres tenían el mismo problema. Estudios adicionales de la familia revelaron una alta frecuencia de presión arterial alta y de colesterol alto.

“Fue entonces cuando comenzó la verdadera odisea”, dijo Lifton. “La familia fue extraordinariamente cooperativa y eventualmente estudiamos a 142 parientes. Cuando observamos el patrón de estas patologías, encontramos que había un exceso enorme de individuos afectados en el linaje materno”.

Tal patrón sugirió inmediatamente un defecto en el genoma mitocondrial, porque esos genes se pasan únicamente de madre a hijo, a diferencia del resto del genoma de la célula, que se encuentra en el núcleo.

La secuenciación detallada de los genomas mitocondriales de los miembros de la familia reveló una mutación específica en todas las personas afectadas. Ese defecto consistía en la sustitución de una sola unidad de ADN, o base, en el gen que codifica para un ARN de transferencia (ARNt) específico de las mitocondrias.

Los ARNs de transferencia son las moléculas portadoras críticas que transportan los aminoácidos durante la construcción de proteínas en la célula. Durante la traducción del material genético a proteína, un ARNt se une a un aminoácido específico para el cual está diseñado para transportar y lo lleva al sitio de síntesis de proteínas. Allí, se acopla con precisión al ARN mensajero que representa el templado de la proteína y descarga su contenido de aminoácidos, que se puede entonces incorporar a la cadena de proteínas en extensión.

La base defectuosa que identificaron los investigadores estaba en el gen para el ARNt que transporta el aminoácido isoleucina. Ese defecto distorsiona la

región de acoplamiento del ARNt, evitando que reconozca y se una al ARN mensajero para depositar su contenido de isoleucinas. De este modo, el ARNt defectuoso podría llevar a defectos en un gran conjunto de proteínas que normalmente contienen isoleucina, contribuyendo de tal modo a una amplia gama de malfuncionamientos celulares.

Una vez que los investigadores determinaron que un defecto mitocondrial causaba los distintos rasgos, reexaminaron a los miembros de la familia en busca de otros problemas que se sabe están relacionados con el malfuncionamiento mitocondrial. En efecto, encontraron un predominio creciente de pérdida de audición, migrañas y músculo cardíaco debilitado, los cuales se sabe están todos asociados con mutaciones genéticas en las mitocondrias.

“Lo particular de este estudio y de esta familia es que nunca antes había habido un informe de una relación genética común entre alguno de los tres rasgos que encontramos -magnesio bajo, hipertensión y colesterol alto-”, dijo Lifton. “Esto plantea el interrogante general de si las formas más comunes de estos rasgos también podrían presentarse debido a una función mitocondrial anormal”.

Lifton observó que aunque cerca de la mitad de los miembros de la familia tenían cada uno de los tres rasgos, “éstos tenían lugar de forma aleatoria en los miembros de la familia, a pesar del hecho de que todos tienen la misma mutación. Así que sospechamos que existen modificadores genéticos o ambientales que determinan las consecuencias específicas que resultarán de la mutación”, dijo. “Pero fue particularmente sorprendente que el complejo patrón de agrupamiento que vimos surgir a partir de esta única mutación tiene muchas de las características de los tipos de agrupamiento que observamos en la población en general”.

El descubrimiento del defecto genético podría abrir nuevos caminos para la investigación básica y el tratamiento, dijo Lifton, y podría ayudar a explicar el motivo por el cual problemas tales como la hipertensión aumentan con la edad. La mutación podría, por ejemplo, relacionar la hipertensión con la declinación de la función mitocondrial relacionada con la edad, que fue identificada por Shulman. El trabajo de Shulman ha mostrado que esta declinación puede llevar a la resistencia a la insulina, contribuyente principal de la diabetes tipo 2.

Lifton no espera que la determinación de los mecanismos subyacentes a tales relaciones sea fácil. “Hemos identificado este defecto y lo hemos relacionado con estos rasgos, pero sigue siendo una compleja caja negra”, dijo. “No conocemos el mecanismo que relaciona a los dos”.

Una mejor comprensión de este mecanismo podría producir nuevos tratamientos, dijo Lifton. Especuló que el defecto genético podría producir patologías clínicas al debilitar la capacidad de producción de energía de las

mitocondrias. Alternativamente, podría aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno que causan desgaste y roturas en los vasos sanguíneos, lo que contribuye a la presión arterial alta y a otros problemas.

Dijo que la distinción entre las dos posibilidades es importante porque cada una sugerirá una metodología terapéutica muy diferente. “Si resultara ser el primer mecanismo, se requerirán tratamientos para intentar acelerar la producción energética mitocondrial”, dijo Lifton. “Si fuera el segundo, los tratamientos podrían tener el objetivo de utilizar antioxidantes para evitar el daño causado por las especies reactivas de oxígeno”.