

30 DE ENERO DE 01

Nueva vía en ratones para una enfermedad semejante al lupus

Unos investigadores han anulado un gen que codifica para una enzima involucrada en la modificación de las moléculas de azúcar, que se encuentran en la superficie de las células, lo que produce un trastorno en ratones que se asemeja a la enfermedad humana, lupus eritematoso sistémico.

Con este descubrimiento se ha relacionado por primera vez a una enfermedad autoinmune con defectos en los glicanos, cadenas de carbohidratos de las superficies celulares. Según los investigadores, su trabajo sugiere que deficiencias en la construcción de glicanos pueden desempeñar una función en el inicio de enfermedades autoinmunes humanas, tales como el lupus. Los trastornos autoinmunes, que tienen lugar cuando el sistema inmune del cuerpo ataca a sus propios tejidos, afectan a cerca del cinco por ciento de la población mundial.

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, [Jamey D. Marth](#), quien se encuentra en la Universidad de California, en San Diego, publicaron sus resultados en el número del 30 de enero de 2001, de *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

"No sabemos si existen ejemplos de enfermedades autoinmunes sistémicas humanas y lupus que puedan ser causadas por mutaciones en este gen. Pero lo que nos preocupa es que actualmente hay muy pocos diagnósticos clínicos para enfermedades debidas a trastornos en los carbohidratos."

- Jamey D. Marth

"Hasta ahora, sólo se sabía por asociación que varios síndromes autoinmunes estaban relacionados con cambios en la glicosilación", dijo Marth. Mencionó, por ejemplo, que los anticuerpos que reconocen glicanos son una parte

central de la capacidad del sistema inmune para "ver" a los invasores extraños. "Sin embargo, no se sabía si los cambios en la glicosilación causaban los trastornos autoinmunes", dijo Marth.

Trabajos anteriores tendientes a modelar enfermedades autoinmunes sistémicas en animales-por ejemplo, alterando genéticamente los glóbulos blancos sanguíneos-no habían podido imitar el trastorno humano. "En cambio, las enfermedades autoinmunes humanas son a menudo una aflicción a largo plazo o crónica y no parecen estar asociadas a linfocitos hiperactivos", dijo Marth. "Los pacientes pueden vivir muchos años con la enfermedad y algunos lo hacen bastante bien, pero la enfermedad es recurrente. Y en el caso del lupus humano, no parece haber defectos intrínsecos en el sistema inmune, tales como la presencia de linfocitos disfuncionales".

Para determinar si los defectos en la glicosilación participan en las respuestas autoinmunes, Marth y sus colegas anularon al gen que produce α -manosidasa II en ratones, enzima que poda los azúcares manosa, evitando el crecimiento de las cadenas de glicanos de las superficies celulares. La poda permite un crecimiento más complejo por glicosilación-de la misma forma en que la poda de un árbol altera su estructura de crecimiento. Sin la enzima, las células presentan una formación anormal de la superficie de glicanos. En estudios anteriores realizados con ratones, Marth y sus colegas habían observado las anomalías, lo que sugirió que la enzima podía estar involucrada en una reacción autoinmune.

Aunque los ratones knock-out no presentaron síntomas agudos del trastorno inmune a medida que envejecieron, desarrollaron riñones inflamados y dañados, y anticuerpos autorreactivos, que son indicativos de anomalías semejantes a las del lupus en humanos. "La enfermedad producida en estos ratones era crónica o a largo plazo y recurrente", dijo Marth. "Y no parece ser causada por defectos intrínsecos al desarrollo o a la activación del linfocito, dado que esos parámetros eran normales".

"Al igual que en los seres humanos con estos trastornos, los animales tienen una expectativa de vida variada", dijo Marth. "Pueden vivir el equivalente humano de sesenta o setenta años, a pesar de que su función renal varía y algunos de ellos mueren mucho más jóvenes debido a insuficiencia renal".

También resultaba curioso, dijo Marth, que la producción de glicanos en algunos tejidos parecía llevarse a cabo a través de una vía que no requería de la enzima α -manosidasa II. La exploración de vías diferentes en tejidos diferentes debería brindarnos más información sobre la función y la maquinaria de glicosilación, dijo. Marth dijo que no son claras las implicancias clínicas del descubrimiento de los efectos de la anulación del gen de la α -manosidasa II.

"No sabemos si existen ejemplos de enfermedad autoinmune sistémica humana y lupus que puedan ser causadas por mutaciones en este gen", dijo. "Pero lo que nos preocupa particularmente es que actualmente hay muy pocos diagnósticos clínicos para enfermedades debidas a trastornos en los carbohidratos. Tales síndromes han sido descubiertos hace tan sólo cinco años. Y fueron detectados por casualidad, gracias a un análisis de alcoholismo que detecta la glicosilación anormal en el hígado, debido a la ingesta de alcohol", dijo.

Marth acentuó que no se conocerá el papel que desempeñan los defectos en la glicosilación en la enfermedad autoinmune, hasta que las clínicas inicien análisis rutinarios para estos trastornos, especialmente en el 50 por ciento de los niños que presentan síntomas de enfermedades metabólicas hereditarias y desconocidas.

Se necesitan estudios adicionales para entender cómo una enfermedad autoinmune produce la inactivación de α -manosidasa II, dijo. Los glicanos anormales podrían activar directamente el sistema inmune, o podría ser que causen indirectamente el malfuncionamiento de la célula y su muerte, lo que hiperactivaría al sistema inmune, creando una inflamación crónica, dijo Marth.

También destacó que se ha demostrado que los compuestos que inhiben α -manosidasa II tienen un efecto terapéutico como drogas anticancerígenas. "En estudios realizados en animales, estos compuestos han inhibido el crecimiento tumoral y la metástasis", dijo Marth. "Estos resultados ofrecen la posibilidad de que la inhibición de la enzima pueda modular el umbral entre inmunidad y autoinmunidad, lo que serviría para ajustar el reóstato de forma tal que se induzca al sistema inmune para que suprima el crecimiento tumoral", dijo.