

16 DE ABRIL DE 2002

## El estudio de un raro trastorno de la visión lleva al descubrimiento de una nueva familia de canales iónicos

Estudios tendientes a entender la causa más común de pérdida de visión en millones de personas mayores han llevado al descubrimiento de una familia completamente nueva de los canales iónicos de cloruro que se encuentran en animales, yendo desde gusanos hasta seres humanos.

En 1998, unos investigadores demostraron que las mutaciones en un gen que codifica para la proteína bestrofina eran la causa de la distrofia macular de Best, que es un trastorno hereditario que ataca durante la niñez o adolescencia temprana y causa deterioro de la visión central. Hasta hace poco tiempo, la función de la bestrofina había sido un misterio. Actualmente, un equipo de colaboración de investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), en la Facultad de Medicina de la Universidad de Johns Hopkins, ha encontrado que la bestrofina es un canal iónico de cloruro, proteína que forma poros en las células a través de los cuales pueden pasar los iones cargados.

Además de demostrar que la bestrofina es un canal iónico, los científicos investigaron el genoma humano y las secuencias de ADN de otros organismos, y encontraron a por lo menos otros tres miembros de esta familia de canales iónicos de cloruro en seres humanos, cuatro en la mosca de la fruta y 24 en el gusano *Caenorhabditis elegans*. Previamente no se le había asignado ninguna función a las proteínas que encontraron.

El descubrimiento, publicado el 19 de marzo de 2002, en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences*, representa la primera vez que se describe un canal iónico de cloruro nuevo desde que se descubrió el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística, hace más de diez años. Las mutaciones en los canales iónicos de cloruro no sólo se han asociado con la fibrosis quística sino que también se han ligado a varios otros trastornos humanos, incluyendo enfermedades renales y musculares.

“Una de las razones por las que llevó tanto tiempo descubrir un nuevo canal iónico de cloruro es que los canales de cloruro son estructuralmente diversos, a diferencia de lo que ocurre con los canales de potasio, por ejemplo, en los cuales es posible reconocer en muchos casos a miembros lejanos de la familia a través de semejanzas [entre proteínas]”, dijo el investigador del HHMI,

Jeremy Nathans, quien junto a su colega en Hopkins, King-Wai Yau, que también es investigador del HHMI, son los autores seniors del estudio.

Dos grupos diferentes de científicos identificaron la proteína bestrofina en 1998, pero “no era claro qué podía hacer”, explicó Nathans. “El campo de investigación estaba trabado en ese aspecto”.

Nathans y el investigador asociado del HHMI, Hui Sun, quienes habían descubierto previamente la función de una proteína responsable de una forma distinta de distrofia macular hereditaria, decidieron intentar descifrar el misterio de la bestrofina.

“Cada vez que estudiamos una distrofia macular hereditaria, observamos la degeneración macular desde otro punto de partida en el mecanismo de la enfermedad”, dijo Nathans. Estudiando las formas hereditarias de la enfermedad, los científicos obtienen pistas que pueden ayudarles a comprender el trastorno más común que está relacionado con la edad, dijo Nathans. Por ejemplo, los oftalmólogos han notado que la degeneración macular parece comenzar por la acumulación de material en el epitelio pigmentario retinal (EPR), región exacta donde se localiza la proteína bestrofina.

“La retina es como un Ferrari”, dijo Nathans. “Es un tejido de alto rendimiento y de alto mantenimiento. El EPR es como el hígado y el riñón de la retina. Ayuda al funcionamiento de la retina. La enfermedad de Best nos enseña que los defectos en el EPR pueden iniciar la degeneración macular”.

Era inútil intentar adivinar la función de la proteína bestrofina basándose en su comparación con otras proteínas sobre las que se conoce su función, dijo Sun, porque no se parecía a ninguna otra proteína conocida. “Era una pesadilla de bioinformática”, dijo. “Cuando comenzamos, la dirección a tomar no estaba clara. Pero este rompecabezas nos cautivó. Nos preguntábamos qué era lo que estaba sucediendo”.

Estudiando lo que se sabía sobre la enfermedad de Best, los científicos concluyeron que la proteína bestrofina podía ser un canal iónico porque los pacientes con la enfermedad presentaban lecturas anormales en los electrooculogramas, pruebas que miden los movimientos iónicos en el ojo. Además, todas las personas que heredan una copia del gen mutado de la bestrofina y una copia normal del gen tienen la enfermedad. Este hecho llevó a los científicos a creer que cuando la proteína defectuosa está presente, evita activamente que la proteína normal funcione correctamente.

Para estudiar la proteína, los científicos produjeron la proteína bestrofina humana y estudiaron su capacidad para conducir iones cloruro a través de una membrana celular. Yau y el asociado al HHMI, Takashi Tsunenari, realizaron detallados estudios sobre la conductancia eléctrica de la proteína bestrofina, luego que ésta fue expresada en células embrionarias de riñón.

“Cuando un canal iónico se abre, tiene lugar un gran flujo de iones”, dijo Yau. “Es como si se abriera la compuerta de un dique. Mediante una

amplificación, es posible medir la corriente de una célula. Y del comportamiento de la corriente podemos obtener una identificación para cada canal”.

Esta información proporcionó evidencia de que la proteína era, de hecho, un canal iónico de cloruro. Pero Nathans señala que en el pasado muchos científicos se confundían cuando pensaban que habían encontrado un canal, dado que en realidad veían la actividad de la célula en estudio y no la actividad de la proteína iónica que estaban estudiando.

Para probar que habían encontrado un canal iónico, los científicos condujeron varios estudios adicionales en los cuales probaron miembros de la familia de la bestrofina provenientes de la mosca de la fruta y del gusano. Cada uno generó una “identificación” de canal iónico distinta”, dijo Yau. Además, cuando probaron la proteína bestrofina mutada junto con una proteína bestrofina normal, encontraron que la mutante inhibía la corriente eléctrica producida por la proteína normal. Estudios adicionales demostraron que la proteína bestrofina se ensambla formando grupos de cuatro o cinco unidades que forman el poro a través del cual pasan los iones cloruro. Cuando las proteínas mutadas se ensamblan junto a proteínas normales, el resultado es un canal menos eficaz. Esto explica por qué la enfermedad afecta a las personas con una copia del gen mutado y con una copia del gen normal, dijo Yau.

El descubrimiento de que existen muchos miembros de la familia de la proteína bestrofina en distintos animales sugiere que esta familia de canales iónicos de cloruro, recientemente descubierta, podría desempeñar funciones importantes en otros procesos celulares, dijo Nathans.