

19 DE MARZO DE 2004

## Trabajo de investigación sobre trastornos oculares hereditarios revela nueva información sobre la formación de vasos sanguíneos

Unos investigadores han descubierto que mutaciones genéticas que subyacen a dos trastornos oculares hereditarios afectan diferentes componentes de una única vía de señalización intracelular que es responsable del desarrollo de vasos sanguíneos en el ojo.

Una mayor comprensión de la forma en la que funciona esta vía podría proveer de información útil para el desarrollo de drogas para tratar las dos enfermedades. Esa información también podría ayudar a comprender los trastornos de los vasos sanguíneos retinales asociados a la diabetes, a la degeneración macular y al nacimiento prematuro.

---

"El motivo por el cual la naturaleza se tomó el trabajo de desarrollar una vía específica plantea un interrogante fascinante y provocativo."

— **Jeremy Nathans**

---

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), Jeremy Nathans, quien se encuentra en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, lideró el equipo de investigación, el cual publicó sus resultados en el número del 19 de marzo, de 2004, de la revista *Cell*. Los dos autores principales del artículo fueron el asociado del HHMI, Qiang Xu, y el especialista de investigación del HHMI, Yanshu Wang. Otros autores son del Instituto Nacional de la Sordera y Otros Trastornos de la Comunicación, de la Universidad de Utah y del Hospital Wills del Ojo, en Filadelfia.

Los investigadores estudiaron dos trastornos hereditarios, la enfermedad de Norrie y la vitreorretinopatía exudativa familiar (FEVR, por sus siglas en inglés), cuyos defectos genéticos subyacentes ya se conocían, pero no se conocía su relación mecanística. La enfermedad de Norrie, que es causada por un defecto en el gen para la proteína Norrina, produce ceguera congénita y una sordera progresiva, debido a una malformación de vasos sanguíneos en el oído interno. "Casi ciertamente la secuencia de eventos que ocurren en el

ojo consiste en problemas en el desarrollo vascular, crecimiento compensatorio de vasos sanguíneos y filtración de esos vasos sanguíneos, lo que deja una herida y en última instancia produce ceguera”, dijo Nathans. No se conocía la función de la proteína Norrina antes de este nuevo trabajo, dijo.

El segundo trastorno que estudiaron los investigadores, FEVR, “tiende a ser más leve y con un rango de severidad que va desde una moderada anomalía de la vasculatura que no deteriora en absoluto la visión hasta una herida severa que elimina la visión completamente”, dijo Nathans. Se sabe que FEVR surge de defectos en un gen conocido como *Frizzled-4*, el cual codifica para una proteína receptora (Fz4). A pesar de que Nathans y sus colegas habían estudiado el gen *Frizzled-4* y la proteína Fz4, no sabían cuál era esa señal externa, dijo.

Las primeras pistas de que las dos enfermedades podrían estar relacionadas en su función surgieron cuando los investigadores observaron similitudes intrigantes en los defectos de los vasos sanguíneos de los dos trastornos en ratones que carecían de los genes responsables. Estas patologías en los vasos ocurrían en el ojo y en el oído interno.

“A pesar de que había una similitud clínica, los dos trastornos no eran para nada iguales, porque los pacientes con FEVR tienen una versión mucho más leve del problema”, dijo Nathans. Además, dijo, las personas con la enfermedad de Norrie presentan sordera progresiva, mientras que no lo hacen los que tienen FEVR. “Al especular sobre la forma en la que las piezas del rompecabezas de las dos enfermedades podrían encajar, pensamos que la idea de una relación directa parecía un poco loca -pero no demasiado-. Por eso, decidimos intentar unos pocos experimentos que podrían revelar esa relación. En un mes obtuvimos una respuesta”.

Los investigadores realizaron experimentos con cultivos de células utilizando técnicas para rastrear la interacción de las proteínas, las cuales revelaron que las proteínas Norrina y Fz4 activan en forma conjunta una vía de desarrollo clave llamada la vía Wnt. Los dos componentes también requerían de un tercer correceptor llamado Lrp5, el cual se sabe es clave para la señalización de Wnt, dijo Nathans.

Los experimentos con cultivos de células también revelaron que la proteína Norrina era un activador clave del receptor Fz4, que se une selectivamente a él y lo activa. “Es importante el descubrimiento de que ésta era una unión de gran afinidad y especificidad”, hizo notar Nathans.

Además, los investigadores estudiaron dos formas humanas de FEVR, encontrando que en pacientes con este trastorno, las mutaciones en el gen *Frizzled-4* interferían con la señalización dependiente de Norrina.

Si la reducción de la actividad de la vía de señalización de Norrina es en efecto la causa subyacente a los dos trastornos, dijo Nathans, una droga que aumente esa actividad podría ser útil. Tal droga podría también ser eficaz para tratar enfermedades que ocurran en períodos tardíos de la vida, en los cuales el sistema Norrina-Fz4 podría cumplir alguna función, tal cual ocurre

en la diabetes y en la degeneración macular relacionada a la edad, dijo Nathans. De igual forma, también se podría ver beneficiada una condición conocida como retinopatía de la premadurez, en la cual los bebés prematuros que son tratados con altos niveles de oxígeno debido a que sus pulmones no están completamente desarrollados sufren de un desarrollo vascular retinal anormal.

Dado que la vía Norrina-Fz4 es específica del ojo, una droga que manipule ese sistema podría ser capaz de tratar estos trastornos sin muchos efectos secundarios, una mejora significativa con respecto a drogas que afectan de forma más general el crecimiento vascular, dijo Nathans.

Sin embargo, enfatizó Nathans, se deben realizar muchos más trabajos para comprender la función de la vía Norrina-Fz4 en el desarrollo vascular. “No estamos seguros cuán generalizada es esta vía”, dijo. “De hecho, no sabemos mucho sobre el desarrollo vascular en general. El motivo por el cual la naturaleza se tomó el trabajo de desarrollar una vía específica sólo para construir estos vasos en el ojo y en el oído interno plantea un interrogante fascinante y provocativo. Esto sugiere que pueden existir otros sistemas de desarrollo vasculares especializados en otros tejidos y órganos”.