

16 DE NOVIEMBRE DE 01

## Se descubre “termostato” que regula la densidad ósea

En la búsqueda de la causa de un raro trastorno genético que causa debilidad ósea, unos investigadores descubrieron un “termostato” genético que parece controlar la acumulación de masa ósea durante el crecimiento. Los resultados podrían incrementar substancialmente la comprensión de por qué muchas personas no pueden alcanzar una masa ósea adecuada durante las primeras tres décadas de vida, factor de riesgo significativo para el desarrollo de osteoporosis.

La osteoporosis es la causa subyacente de más de 1.7 millones de fracturas de cadera al año en todo el mundo. Sólo en los Estados Unidos el costo del tratamiento de fracturas debidas a la osteoporosis es cerca de 15 mil millones de dólares al año.

En un artículo publicado en el número del 16 de noviembre de 2001, de la revista *Cell*, un consorcio internacional de 62 clínicos y científicos, liderados por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Matthew L. Warman, publicó el descubrimiento de la causa del trastorno hereditario, síndrome de osteoporosis pseudoglioma (OPPG, por sus siglas en inglés). Estudios de familias con OPPG llevaron a los investigadores a dar con mutaciones en un gen totalmente insospechado, llamado *proteína 5 relacionada con el receptor de LDL (LRP5)*, que codifica para una proteína cuya función celular precisa sigue siendo desconocida.

“Mi interés en esta enfermedad extremadamente rara comenzó en 1993, después de atender a tres pacientes afectados”, dijo Warman, quien se encuentra en Case Western Reserve University y en University Hospitals of Cleveland. “Los severos síntomas que consistían en huesos muy frágiles y ceguera progresiva nos convencieron de que ésta era una enfermedad importante de solucionar. Así que con la ayuda de mi mentor, el profesor Bjorn Olsen de la Facultad de Medicina de Harvard, formamos un grupo de colaboración de osteoporosis pseudoglioma para conseguir la colaboración de las familias afectadas y de sus médicos en el trabajo”.

Aunque los investigadores fueron capaces de identificar la región del genoma que aparentemente contenía la mutación genética responsable del OPPG, no pudieron encontrar el gen responsable hasta que estuvo disponible un buen

bosquejo de la secuencia del genoma humano. Esto hizo que el equipo de investigación diera con *LRP5*.

Según Warman, los estudios genéticos en varias familias revelaron distintos tipos de mutaciones que eliminaban la función de la proteína producida por *LRP5*. Entonces, los científicos demostraron en ratones que el gen *Lrp5* se expresaba en las células que forman el hueso, llamadas osteoblastos, y que la actividad del gen parecía aumentar durante la diferenciación de las células en osteoblastos, durante la formación del hueso.

A pesar de la obtención de estos resultados, todavía faltaba una porción importante de información. “Necesitábamos saber qué camino de señalización era afectado por la pérdida de la proteína LRP5”, dijo Warman. Surgió una pista del hecho de que se había demostrado que un pariente de LRP5, llamado LRP6, funcionaba en una vía de señalización que involucraba a una proteína llamada Wnt.

“Se sabía que la familia Wnt de factores de crecimiento estaba involucrada en muchos de los distintos procesos del desarrollo, tales como la morfogénesis del cerebro y de los miembros”, dijo Warman. “Pero no creo que alguien haya involucrado directamente a Wnts en la determinación de la cantidad de hueso que se forma”.

Además de involucrar a LRP5 en la densidad ósea, “una segunda sorpresa fue que los portadores de una única mutación en *LRP5* quienes tienen la mitad del complemento normal de los genes *LRP5* funcionales también presentaron una masa ósea reducida cuando fueron comparados con individuos normales. Así que LRP5 parece ser algo así como un ‘termostato’ del hueso que controla el nivel de mineralización del mismo”, dijo Warman.

Estos resultados sugieren que el mejorar la función de la vía de señalización de *LRP5* podría aumentar la densidad ósea, no sólo en personas con trastornos óseos raros y severos, tales como el OPPG, sino también en personas con deficiencias en la masa ósea más sutiles.

“Estos resultados sugieren que los pacientes con OPPG no necesariamente producen un hueso defectuoso; sólo producen poco hueso”, dijo Warman. “Así que si podemos descubrir tratamientos que eviten la cascada de señalización de LRP5, para lograr que estos pacientes hagan más hueso, podemos curar su enfermedad ósea”, dijo.

“Y para la población en general, los descubrimientos de un efecto de la dosificación sugieren que la variación genética normal de este gen podría contribuir a la variación normal en la fuerza ósea de la población. Lo que es aún más interesante es que estos resultados indican que si se encuentra una forma farmacológica de manipulación o regulación de este gen, o de la vía en la cual actúa, se podría manipular la densidad mineral del hueso de todas las personas. Si esto se puede lograr, tendríamos una herramienta muy poderosa

para prevenir la osteoporosis”, dijo Warman.

Warman y los investigadores del consorcio ahora se dedicarán a explorar el efecto de las variantes genéticas de *LRP5* en otras poblaciones de pacientes con trastornos óseos. Además, dijo, los grupos de investigación, incluido el suyo, han desarrollado ratones con genes *Lrp5* alterados, que permitirán una comprensión más detallada de la vía de señalización que involucra a *Lrp5* y a *Wnt*. También existe evidencia de que una característica genética de los seres humanos que causa una densidad ósea más alta de lo normal, mapea en la misma región genómica que contiene a *LRP5*, lo que sugiere que otras mutaciones en *LRP5* podrían mejorar el crecimiento óseo, dijo Warman.