

01 DE DICIEMBRE DE 1999

## Comprensión de proteínas que son clave en el síndrome frágil X

El síndrome frágil X, la forma de retardo mental que más comúnmente se hereda, es producido por una mutación que afecta la forma en que los mensajeros genéticos son transportados desde el núcleo de la célula hasta el aparato productor de proteínas presente en la misma. La identificación de tres nuevas moléculas que participan en el movimiento de proteínas entre las fracciones citoplasmática y particulada, tiene a los investigadores abocados al estudio de los mecanismos celulares que causan el síndrome frágil X, y que probablemente también sean la causa de otros tipos de retardo mental.

A pesar de que el síndrome frágil X tiene un nombre que lo hace parecer relativamente inofensivo, el síndrome frágil X puede causar una serie de efectos poderosos, que van desde dificultades en el aprendizaje e hiperactividad hasta severo retardo mental. Mutaciones en el gen FMR1 son la causa de la enfermedad y Stephen Warren, un investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Universidad Emory, ha estado estudiando este gen y la proteína que produce-llamada FMRP-desde 1991, año en el que junto con sus colegas los identificaron.

"Cuando identificamos a FMRP, vimos que no se parecía a ninguna otra proteína que hubiera sido identificada, por eso realmente no sabíamos qué hacía. Pero con el correr de los años fuimos lentamente desmenuzándola y, al igual que otros investigadores, hemos ido aprendiendo mucho acerca de ella", dijo Warren.

Por ejemplo, el grupo de Warren ha determinado que FMRP se une a las moléculas de ARN mensajero (ARNm) y forma un complejo llamado RNP (partícula ribonucleoproteica). También han observado que FMRP se mueve entre el núcleo de la célula y el citoplasma, visitando los ribosomas, lugar donde se traduce el código genético para construir proteínas. Esta evidencia sugirió a Warren y a sus colegas que FMRP está involucrada, de alguna manera, en el proceso de traducción.

Para entender mejor la función de FMRP en la célula, el grupo de Warren necesitaba identificar las otras proteínas presentes en el complejo RNP, una hazaña que había desafiado a las técnicas convencionales de purificación de proteínas. Para evitar los inconvenientes suscitados, los investigadores desarrollaron un grupo de anticuerpos que les permitió aislar no sólo a FMRP, sino también al ARN mensajero (ARNm) y al menos a otras seis

proteínas del complejo. Warren, junto con sus colegas Stephanie Ceman y Victoria Brown, publicaron estos resultados en el número de diciembre de 1999 de la revista *Molecular and Cellular Biology*.

Con estos elementos en la mano, los tres investigadores procedieron a identificar a tres de las proteínas del complejo. Dos de las proteínas, FXR1P y FXR2P, pertenecen a la misma familia de proteínas que FMRP.

Cuando el equipo del HHMI identificó a la tercer proteína, se encontró con la sorpresa de que la misma era nucleolina, una proteína que los científicos pensaban que permanecía estancada en el núcleo. La presencia de nucleolina en el complejo RNP sugiere que se mueve libremente en el citoplasma y que podría ayudar a regular la traducción.

Desde que el artículo de *Molecular and Cellular Biology* fue enviado a publicar, el grupo de Warren ha, tentativamente, identificado nuevas y más interesantes proteínas en el complejo RNP. Una de ellas es semejante a una proteína de levadura que ayuda a desenrollar al ARNm durante la traducción. Debido a que la traducción está gobernada, en parte, por cambios en la estructura del ARNm, esta proteína puede también tener un papel importante en la regulación de este proceso.

La identificación de las otras proteínas presentes en el complejo RNP es importante, dijo Warren, porque podrían estar involucradas en otros tipos de retardos mentales. "Los genes involucrados en la mayoría de los retardos mentales en humanos no han sido identificados. Ahora estamos identificando algunas de estas proteínas y el próximo paso será empezar a examinar a pacientes para ver si tienen los genes asociados".

El grupo de Warren también ha empezado a estudiar el ARNm presente en el complejo RNP. "El aislamiento del ARN que interacciona específicamente con el FMRP nos ayudará a contestar la pregunta más grande en toda esta área de investigación- cuáles son los mensajeros que están unidos a él", dijo Warren, quien espera identificar en el próximo año, a la mayoría de los mensajeros que se unen a FMRP. Con los mensajeros en mano, los investigadores podrían finalmente resolver la forma en que la mutante FMRP- la principal causa molecular del síndrome frágil X- causa el retardo mental.

Inicialmente, el grupo de Warren aisló las proteínas a partir de cultivo de células de tejido conectivo. A pesar de que las personas con el síndrome frágil X algunas veces presentan anomalías en el tejido conectivo, sus déficits mentales son la mayor preocupación, por lo tanto una pregunta obvia es si las mismas proteínas se encuentran en el cerebro. Al modificar su técnica, los investigadores también pudieron aislar a FMRP y a otras proteínas a partir de cerebros de ratones.

"Ahora hemos empezado a identificar los mensajeros del cerebro", dijo Warren, "y ello debiera darnos una comprensión del síndrome substancialmente mayor".