

03 DE JUNIO DE 2003

Defecto genético causa un trastorno semejante al Lupus

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han descubierto un nuevo tipo de malfuncionamiento genético que causa una enfermedad autoinmune en ratones, que es semejante al lupus eritematoso sistémico de los seres humanos.

Los resultados sugieren que las anomalías en una proteína llamada Ro 60-kDa podrían causar la enfermedad. El descubrimiento también sugiere que la proteína podría desempeñar normalmente una función protectora en el cuerpo al “esconder” del ataque del sistema inmune a los complejos defectuosos de ARN y proteína, que reciben el nombre de ribonucleoproteínas.

"Es muy sorprendente que al anular el autoantígeno Ro en ratón, se genere una enfermedad autoinmune que se asemeja al lupus sistémico en muchas formas."

— **Sanda L. Wolin**

El equipo de investigación, en el que se encuentran Sandra L. Wolin y Richard Flavell, ambos investigadores del HHMI en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, publicaron sus resultados en el número del 3 de junio de 2003, de la publicación adelantada en Internet de *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*.

Según Wolin, se ha sabido por mucho tiempo que Ro es un autoantígeno en pacientes con lupus. Los autoantígenos activan al sistema inmune para que produzca anticuerpos que atacan a los propios componentes del cuerpo, dando por resultado una enfermedad autoinmune. A pesar de la función conocida de Ro como autoantígeno, les ha resultado difícil a los investigadores determinar si los autoanticuerpos dirigidos contra Ro y otros autoantígenos causan enfermedades como el lupus. “Muchos reumatólogos piensan que los autoanticuerpos son un epifenómeno -fenómeno interesante pero que no está relacionado directamente con la causa del lupus-”, dijo Wolin.

No se comprendía bien la función normal de Ro aunque se sabía que la proteína se encuentra normalmente unida a pequeñas moléculas de ARN, llamadas ARN Y, cuya función sigue siendo algo misteriosa. Wolin y sus colegas habían comenzado a responder interrogantes sobre la función de Ro cuando sus primeros experimentos demostraron que la proteína Ro se unía a las moléculas pequeñas de ARN que son versiones plegadas inapropiadamente de aquellas que ayudan a producir los ribosomas de las células, que son las cadenas de montaje de las proteínas.

Para esclarecer la función de Ro y su posible función en el lupus, los investigadores generaron ratones knock-out que carecían del gen para la proteína Ro. “Inicialmente, estábamos decepcionados porque los ratones knock-out parecían estar bien”, dijo Wolin. “Y entonces notamos que una fracción significativa de ellos se estaba muriendo, mientras que los ratones de tipo salvaje no morían”.

Un estudio más profundo de los ratones knock-out para Ro reveló que tenían lesiones renales similares a las que se observan en pacientes con lupus. Análisis adicionales revelaron que los ratones generaban los autoanticuerpos específicos que también eran similares a los que se encuentran en pacientes con lupus. Y una tercera pista emergió de sus estudios: una cepa de ratones knock-out presentó sensibilidad a la luz solar -característica de los pacientes humanos con lupus que producen anticuerpos contra la proteína Ro-.

Estudios anteriores de Wolin y sus colegas ya habían demostrado que la bacteria *Deinococcus radiodurans* -que es el organismo más resistente a las radiaciones del mundo- posee la proteína Ro formando un complejo con un ARN que se asemeja a un ARN Y. El grupo encontró que la proteína Ro contribuye a la resistencia de la bacteria a la irradiación con luz ultravioleta. Ese descubrimiento sugirió que el complejo de Ro/ARN Y desempeña una función en la protección contra el daño por radiación ultravioleta y podría estar comprometido en pacientes con lupus. Wolin dijo que es importante que los estudios de los sistemas inmunes de los ratones knock-out indicaron que éstos eran normales, reduciendo la probabilidad de que un defecto primario en los sistemas inmunes de los animales estuviera causando la patología semejante al lupus.

A pesar de que hay muchos otros modelos de lupus en ratón, dijo Wolin, “no existe precedente que la anulación de una proteína intracelular de unión al ARN de lugar a enfermedad autoinmune”.

“Es muy sorprendente que al anular el autoantígeno Ro en ratón, se genere una enfermedad autoinmune que se asemeja al lupus sistémico en muchas formas”, dijo. “Aunque podría ser una coincidencia, el hecho de que la anulación del gen produzca trastornos semejantes a los observados en el lupus hace el gen de Ro sea un gen causal candidato, el cual ciertamente vale la pena estudiar en los pacientes”, dijo Wolin.

Los científicos especulan en su artículo de *PNAS* que “puede que el autoantígeno Ro no sea simplemente un blanco pasivo en la inmunorrespuesta del lupus sino, en cambio, puede que sea importante para la

prevención de la enfermedad autoinmune”.

Wolin dijo que los siguientes pasos son explorar la función celular normal de Ro. Si Ro está involucrado activamente en una vía de control de calidad, su malfuncionamiento podría contribuir al lupus al permitir que las células hagan las ribonucleoproteínas defectuosas, dijo. Si esto ocurre, las ribonucleoproteínas defectuosas estarían expuestas al sistema inmune durante el proceso normal de recambio celular. Esto podría potencialmente activar al sistema inmune para que produzca autoanticuerpos.