

04 DE MAYO DE 2001

Cada vez más cerca de entender la esclerosis tuberosa

Investigadores tienen nuevas evidencias que pueden ayudar a explicar cómo dos genes que se encuentran mutados en pacientes con esclerosis tuberosa, un trastorno genético que produce tumores benignos que se extienden al cerebro, la piel, los pulmones y los riñones, contribuyen al crecimiento celular y a la regulación del tamaño de los órganos.

En un artículo publicado en el número del 4 de mayo de 2001, de la revista *Cell*, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Tian Xu y sus colegas en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale publicaron que la proteína Tsc1 de la mosca de la fruta es la responsable de mantener el tamaño normal de las células. La proteína de la mosca es homóloga a TSC1, que es una de las dos proteínas humanas que no funcionan correctamente en pacientes que tienen esclerosis tuberosa.

"En un intento de comprender la tumorigénesis, se ha prestado mucha atención a la proliferación celular como causa subyacente a la misma. Pero nuestros estudios sobre estas proteínas reguladoras sugieren que la desregulación del tamaño de los órganos puede ser otro paso importante en tumorigénesis."

— Tian Xu

Xu y los colegas Christopher J. Potter y He Huang también demostraron que Tsc1 y Tsc2 interactúan y que probablemente son parte de la vía de señalización de la insulina. Los descubrimientos proponen nuevos blancos moleculares de ataque para terapias diseñadas para tratar la esclerosis tuberosa. Además, dado que las proteínas también son parte de la vía de señalización de la insulina, pueden ser blancos de ataque atractivos para terapias nuevas contra la diabetes tipo 2, dijo Xu.

"Los investigadores han sabido por mucho tiempo que mutaciones en los genes para TSC1 o TSC2 en seres humanos causan este trastorno hereditario dominante", dijo Xu. "Y han sabido que normalmente las dos proteínas se

unen mutuamente en un proceso regulador. A pesar de que se sabía que varias proteínas mutantes estaban truncadas y no se unían unas con otras, no se sabía cómo la ausencia de la unión causaba esclerosis tuberosa y cómo se podría tratar el trastorno”.

Xu y sus colegas comenzaron sus estudios creando mosaicos genéticos de moscas. Los mosaicos genéticos de moscas fueron desarrollados originalmente para realizar una búsqueda de mutaciones génicas que afectaran el crecimiento. La creación de las moscas mosaico le permitió a los investigadores identificar las mutaciones génicas que se perderían si las mutaciones dan lugar a una mortalidad temprana. Para generar las moscas mosaico, los investigadores primero utilizan productos químicos para inducir mutaciones genéticas en las moscas. Después examinan el bien conocido y ordenado patrón de células oculares de las moscas, para encontrar indicadores de crecimiento excesivo que puedan caracterizar las mutaciones en los genes que controlan el crecimiento celular.

“Esta técnica mimetiza el proceso tumorigénico en seres humanos, porque estas moscas son quimeras al igual que los seres humanos sólo tienen algunas células somáticas con genes supresores de tumores mutados, u oncogenes”, dijo Xu.

Al realizar la búsqueda genética de las mutaciones en las moscas mosaico, Xu y sus colegas descubrieron una mutante que presentó un crecimiento de células oculares anormal, que se asemejaba al aumento de tamaño celular observado en pacientes con esclerosis tuberosa. En seres humanos y moscas, estas células crecen hasta alcanzar unas tres veces su tamaño normal, lo que causa un aumento en el tamaño de los órganos y desarrollo tumoral.

En estas células oculares sobrecrecidas, los científicos encontraron el mismo tipo de mutación en *Tsc1* que se encuentra en los pacientes que tienen esclerosis tuberosa. Como en los seres humanos, la mutación en el gen *Tsc1* de la mosca causó un mayor crecimiento celular, mayor proliferación celular y aumento del tamaño de los órganos.

En experimentos adicionales, los investigadores también demostraron que las proteínas de mosca *Tsc1* y *Tsc2* se unen entre sí y actúan conjuntamente tal cual lo hacen en los seres humanos. “A pesar de que era importante demostrar que el sistema de la mosca era como el de los seres humanos, la contribución más crítica de este estudio consistió en la identificación de la vía metabólica que estas proteínas afectaban”, dijo Xu. Estudios anteriores de los científicos habían demostrado que mutaciones en la molécula *dPTEN* regulan negativamente a la vía de señalización de la insulina, vía que otros investigadores habían demostrado que también es crítica en mamíferos para la regulación del tamaño celular, el número de células y el tamaño de los órganos.

Sin embargo, Xu y sus colegas también encontraron que la mutante *Tsc1* produjo la misma sobreactivación de la vía de la insulina, lo que dio lugar a células agrandadas como las que se observan en mutantes en *dPTEN*.

Una variedad de detalladas manipulaciones experimentales de proteínas reguladoras de la vía de la insulina, reveló que las proteínas Tsc1 y Tsc2 encajaban en esa vía descubrimiento que puede tener implicancias para terapias. En particular, dijo Xu, sus experimentos demostraron que una enzima llamada quinasa S6, que es parte de la vía de señalización de la insulina, podría ser un blanco de ataque muy prometedor para drogas tendientes a tratar la esclerosis tuberosa.

“La delineación de esta vía ha sugerido que la utilización de la quinasa S6, que funciona en pasos posteriores que Tsc1 y de Tsc2, como blanco de ataque puede ser una nueva terapia potencial para la esclerosis tuberosa”, explicó Xu. “Previamente no teníamos ninguna pista sobre la vía afectada y de repente sabemos hacia dónde dirigir las drogas para este trastorno”.

Otro subproducto del trabajo, dijo Xu, es que podría ayudar a pacientes con diabetes tipo 2. Las personas que tienen diabetes tipo 2 generalmente no producen suficiente insulina para metabolizar correctamente la glucosa. En seres humanos, TSC1 y TSC2 regulan negativamente la señalización de la insulina, así que la interrupción de su función podría resultar ser un tratamiento útil para la diabetes tipo 2, dijo Xu. “La vía de señalización de la insulina está conservada entre moscas y seres humanos, así que estos estudios sugieren que en pacientes con diabetes tipo 2, el complejo entre TSC1 y TSC2 podría ser un blanco de ataque para drogas terapéuticas”, dijo Xu. Utilizando drogas que eviten selectivamente la unión entre las dos proteínas, explicó Xu, se debiera poder activar la vía de señalización de la insulina, sin producir los síntomas de la esclerosis tuberosa como efecto secundario.

Finalmente, dijo Xu, el descubrimiento de mutaciones en Tsc1 que afecten el crecimiento de los órganos podría tener implicancias para entender aspectos fundamentales del crecimiento tumoral. “En un intento de comprender la tumorigénesis, se ha prestado mucha atención a la proliferación celular como causa subyacente a la misma”, dijo Xu. “Pero nuestros estudios sobre estas proteínas reguladoras sugieren que la desregulación del tamaño de los órganos puede ser otro paso importante en tumorigénesis”.