

18 DE AGOSTO DE 05

Investigadores descubren nuevo camino hacia la síntesis de hemoglobina

Unos investigadores que estudian peces cebras que mueren de anemia han descubierto una nueva vía para la síntesis del grupo hemo, molécula de intenso color rojo que contiene hierro y que es un componente de la hemoglobina y de la mioglobina. La investigación sugiere que defectos en esta vía podrían ser una causa de anemia en seres humanos que es pasada por alto.

Un equipo de investigación conducido por Leonard I. Zon, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en el Hospital de Niños de Boston y en la Facultad de Medicina de Harvard, publicó sus resultados en el número del 18 de agosto de 2005, de la revista *Nature*. Zon y sus colegas en Boston realizaron los estudios en colaboración con investigadores del Centro Médico de la Universidad de Rochester y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Utah.

Los investigadores comenzaron sus estudios con la esperanza de entender el motivo por el que un pez cebra mutante conocido como *shiraz* (*sir*) no podía producir hemoglobina. El pez cebra mutante *sir*, que fue aislado por primera vez por Zon y sus colegas en el Tübingen Screen Consortium en Alemania, llamó la atención de los investigadores porque mueren de anemia a causa de la falta de hemoglobina.

"Este es un descubrimiento muy interesante e inesperado de acuerdo a lo que se sabía antes y nuestros experimentos realmente han definido una nueva vía para la producción de hemoglobina."

- Leonard I. Zon

A lo largo de varios años, Zon y sus colegas han descubierto muchos peces cebras mutantes que no pueden hacer hemoglobina debido a defectos en el metabolismo de hierro. A medida que han examinado las causas de estos defectos, han aprendido que la vía bioquímica involucrada en la síntesis de la hemoglobina del pez cebra se ha conservado en gran parte por los más de 300 millones de años de evolución que existen entre peces y seres humanos. Según Zon, este pez que se manipula fácilmente constituye un organismo modelo excelente para estudiar la regulación de la formación del hemo.

En el estudio actual, los investigadores encontraron que el defecto de la hemoglobina se debe a un gen que codifica para una enzima conocida como glutaredoxina 5 (*grx5*). Pero los investigadores pronto encontraron que la enzima no estaba conectada directamente con la producción de hemoglobina. “Nadie antes había trabajado con este gen en vertebrados, pero encontramos en la literatura científica que este gen en levadura era requerido para la producción de conglomerados de sulfuro de hierro de las mitocondrias”, dijo Zon. Los conglomerados de sulfuro de hierro se incorporan en ciertas proteínas para permitirles sus funciones enzimáticas. En otros experimentos, los investigadores confirmaron que versiones de *grx5* en pez cebra, levadura, ratones y seres humanos son funcionalmente equivalentes.

“Parecía como si el proceso completo estuviera conservado evolutivamente”, dijo Zon. “Pero la diferencia es que la levadura no hace hemoglobina. Por lo tanto, necesitábamos descubrir un mecanismo que explicara la razón por la que estos peces que tienen problemas para hacer conglomerados de sulfuro de hierro no podían hacer hemoglobina”.

Los estudios de otros investigadores habían indicado que la presencia de los conglomerados de sulfuro de hierro en la célula es importante para controlar una enzima llamada proteína reguladora del hierro 1 (IRP1, por sus siglas en inglés). A su vez, IRP1 regula otra enzima llamada ALAS2 que cumple una función clave en la síntesis del hemo. En efecto, los experimentos de Zon y sus colegas demostraron que la pérdida de *grx5* en el pez cebra mutante activa inapropiadamente a IRP1, lo que bloquea la síntesis de ALAS2 y, por lo tanto, la producción de hemo. Por ejemplo, cuando restablecieron a ALAS2 inyectando en los mutantes *sir* una forma truncada de ALAS2 que carecía de la porción de la molécula sensible a IRP1, restauraron completamente la producción de hemoglobina del pez cebra mutante.

“Siempre se ha pensado que la síntesis de hemoglobina sólo requiere de suficiente hierro en la célula para que haya producción de hemo, que luego se adhiere a la proteína globina para formar la hemoglobina”, dijo Zon. “Ahora, hemos agregado un cuarto componente, conglomerados de sulfuro de hierro, que se requieren para la producción del hemo. Este es un descubrimiento muy interesante e inesperado de acuerdo a lo que se sabía antes y nuestros experimentos realmente han definido una nueva vía para la producción de hemoglobina”, dijo.

Zon dijo que los resultados podrían aplicarse al desarrollo de nuevos tratamientos para una forma rara de anemia, conocida como anemia sideroblástica, en la cual un exceso de actividad de IRP1 causa la deficiencia de ALAS2. En la mayoría de los casos, un aumento en IRP1 está causado probablemente por una mutación en un transportador para grupos de sulfuro de hierro que los atrapa en las mitocondrias, donde no pueden interactuar con IRP1 para controlarlo.

En búsqueda de tratamientos posibles para la anemia, Zon y sus colegas están explorando la maquinaria genética de la producción de hemoglobina en el pez cebra para blancos de ataque de drogas que puedan restaurar los niveles normales de los conglomerados de sulfuro de hierro. “La vía que hemos encontrado es muy sensible, por lo que nuestros resultados se podrían extender para permitir tratamientos de otras formas de anemia”, dijo Zon.