

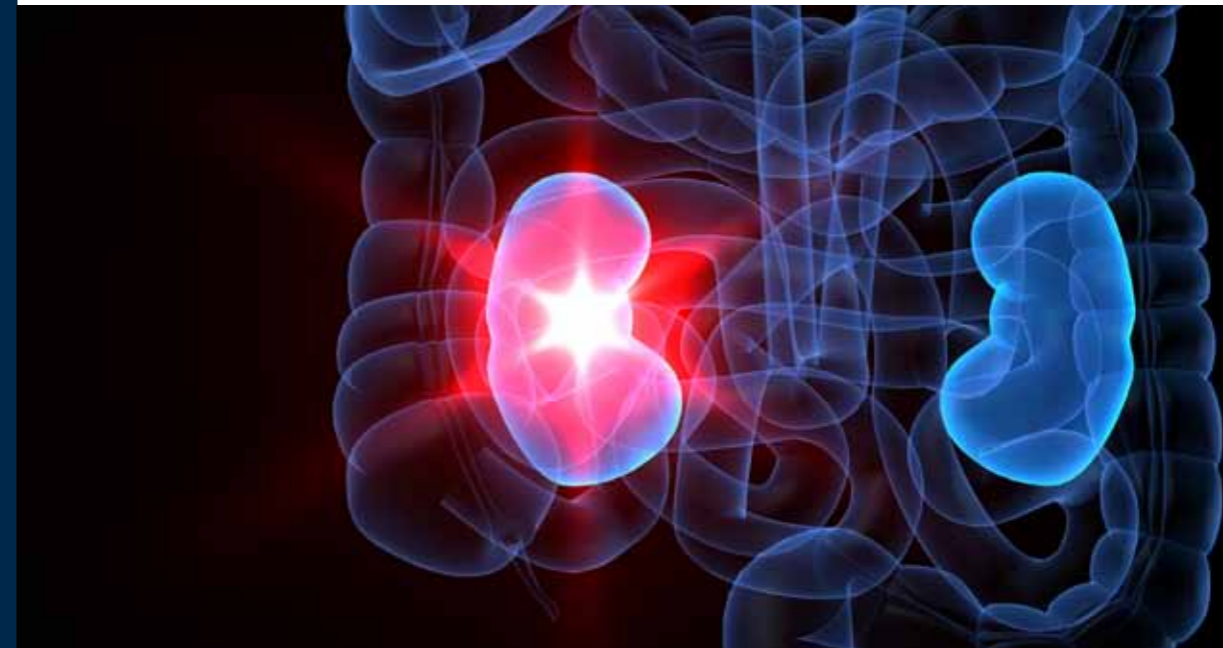
Las Chaperonas, por fin un tratamiento novedoso

Para buscar nuevos tratamientos es fundamental que previamente se conozcan los mecanismos patológicos que dan lugar a la enfermedad con sus manifestaciones clínicas. En las enfermedades renales hereditarias estas alteraciones suceden a nivel intracelular, debido en muchos de los casos, a proteínas malfuncionantes, ya que se han codificado a partir de una mutación del ADN.

Una de las principales funciones de la célula es la síntesis de proteínas a partir de un gen determinado. La biosíntesis de proteínas se inicia en el núcleo, se copia una cadena complementaria de ARN sobre una determinada secuencia del ADN, llamada gen. El ARN viaja al citoplasma hasta los ribosomas, donde esta información se traduce

en una larga hebra de aminoácidos que formará la proteína. Los ribosomas están adosados al **retículo endoplasmático** que es un orgánulo intracelular capaz de modular el tráfico de las proteínas creadas, plegarlas dándoles su estructura definitiva, así como facilitar su transporte hasta el lugar donde van a desarrollar su función. Sin el retículo endoplasmático la proteína no adopta su posición tridimensional y no es útil. Por tanto, el retículo endoplasmático, sería como un sastre que sobre un tela ya cortada crea un vestido y lo lleva a casa de su clienta.

Cuando se produce una **mutación en un gen**, como sucede en las enfermedades renales hereditarias, la proteína codificada estará alterada. Dependiendo de cada mutación, esta proteína podría llegar a sin-



tetizarse en los ribosomas pero el cambio de algún aminoácido hará imposible que el retículo endoplasmático moldee su plegamiento definitivo, acumulándose en dicho orgánulo sin poder ser transportada. **El retículo actuaría como una fábrica de coches donde tras crear la carrocería, ruedas y volante hay que ensamblar el coche, pero debido a un error al leer los planos de construcción no se pueden ensamblar las ruedas, por lo que los coches no se pueden mover y empezarán a acumularse en el taller, conforme se van fabricando.**

Este proceso genera un estrés en el retículo endoplasmático que a través de señales bioquímicas produce una respuesta para intentar solucionar el problema, conocida como UPR (unfolded protein

response). Inicialmente esta respuesta es necesaria para la supervivencia celular, llamada **UPR adaptativa**, que a través de un complejo mecanismo molecular es capaz de activar los genes para la síntesis de chaperonas. **Las chaperonas son moléculas capaces de plegar las proteínas anómalas que lograrían recuperar su función, al restablecer la estructura tridimensional de la proteína.** Siguiendo con nuestro ejemplo, las chaperonas serían como ingenieros altamente cualificados que unirían las ruedas sueltas de nuestro coche para que pueda salir del taller.

El proceso de UPR adaptativo se inicia al activarse la molécula **GRP78** que en condiciones normales está unida a la pared del retículo, pero si detecta proteínas anómalas, se libera y logra acti-

Una de las principales funciones de la célula es la síntesis de proteínas a partir de un gen determinado.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Reiko Inagi: Endoplasmic reticulum stress as a progression factor for kidney injury. *Current Opinion in Pharmacology* 2010, 10:156-165.
2. Xiao Li Liu, Stefania Cotta Doné, Kunimasa Yan, Pekka Kilpelainen, Timo Pikkarainen and Karl Tryggvason: Defective Trafficking of Nephhrin Missense Mutants Rescued by a Chemical Chaperone. *J Am Soc Nephrol* 15: 1731-1738, 2004.
3. Xiao Li Liu, Stefania Cotta Doné, Kunimasa Yan, Pekka Kilpelainen, Timo Pikkarainen and Karl Tryggvason: Defective Trafficking of Nephhrin Missense Mutants Rescued by a Chemical Chaperone. *J Am Soc Nephrol* 15: 1731-1738, 2004.

Se están investigando nuevos tratamientos, que actuando sobre el sistema UPR, protejan a la célula para que no induzca su apoptosis.

var diferentes vías: IRE, PERK y ATF6. Estos mecanismos son capaces de restablecer el orden celular debido a la síntesis de nuevas chaperonas (que restaurarían la estructura normal de la proteína), impedir que se sigan fabricando proteínas anómalas y destruir las ya existentes.

En el caso de las enfermedades renales hereditarias el estrés generado al retículo endoplasmático es continuo y la UPR no puede restablecer el equilibrio, ya que la proteína anómala se sintetiza continuamente debido a una mutación en el ADN. **Llega un momento en que la célula entiende que la batalla está perdida y es inútil seguir consumiendo energía para nada.** Se pasa de un sistema de protección a un sistema de destrucción, es una **UPR maladaptativa** que estimula otras vías: CHOP, factor de necrosis tumoral que activa la caspasa 12 y la entrada masiva de calcio en la mitocondria con la liberación de radicales libres. Todo estos procesos

conducen a la apoptosis o suicidio celular. Esta muerte programada de las células renales clínicamente se manifiesta como una pérdida progresiva de la función renal.

Se están investigando **nuevos tratamientos**, que actuando sobre el sistema UPR, protejan a la célula para que no induzca su apoptosis. Hoy en día, ya es una realidad el uso de chaperonas artificiales con esta finalidad, tal es el caso de la enfermedad de Fabry. **La enfermedad de Fabry es una enfermedad renal hereditaria ligada a X con déficit de la síntesis de la enzima alfa-galactosidasa, que produce un acúmulo de glicoesfingolípidos en muchos órganos, entre ellos el riñón.** El tratamiento consiste en reponer artificialmente la enzima. Otro tratamiento útil son las chaperonas artificiales, aunque debe haber una síntesis residual de al menos el 10% de la enzima alterada. **Son capaces de estabilizar la enzima mutada, frenando la progresión de la enfermedad.** Las chaperonas tienen ventajas sobre reponer la enzima, ya que al ser moléculas muy pequeñas se distribuyen por todas las células, siendo capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (alcanzando el sistema nervioso central) y se puede dar por vía oral (la enzima es intravenosa).

Actualmente están en investigación el uso de chaperonas en el **síndrome nefrótico congénito.**



El podocito es una célula del glomérulo renal que sintetiza la proteína nefrina, localizada en el diafragma de filtración, fundamental para el filtrado glomerular. Si hay una mutación de la nefrina, esta se acumula en el retículo endoplasmático sin poder llegar a la membrana basal, alterando el filtro renal. Esto provoca que las proteínas se escapen por la orina, originando un síndrome nefrótico en el niño de muy difícil solución. Las chaperonas, restableciendo la estructura normal de la nefrina alterada, podrían ser una opción terapéutica.

Además de las proteínas alteradas (que se sintetizan en las enfermedades renales hereditarias) recientemente se ha descubierto que la hipoxia, el estrés oxidativo y la inflamación crónica son otras causas que activarían el estrés del retículo endoplasmático. En artículos recientes se explica que también la patogenia de enfermedades renales no genéticas tan frecuentes como las glomerulonefritis, debido a una inflamación crónica, o la nefropatía diabética (primera causa de iniciar diálisis), a través de los productos de glicosilación avanzada conllevarían a una UPR maladaptativa que acabaría con la apoptosis de la célula. Por tanto, una nueva línea de investigación en estas patologías, podrían ser las chaperonas.