



Una propuesta de la biología de sistemas para el estudio de enfermedades raras

El grupo Bases Moleculares de la Proliferación Celular de la Universidad de Málaga estudia patologías muy poco convencionales. Su poca incidencia en la población -menos de cinco casos por cada 10 mil habitantes- las convierten hoy en un gran reto para la ciencia y la investigación.

>> **Francisca M. Sánchez Jiménez** / *Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular*

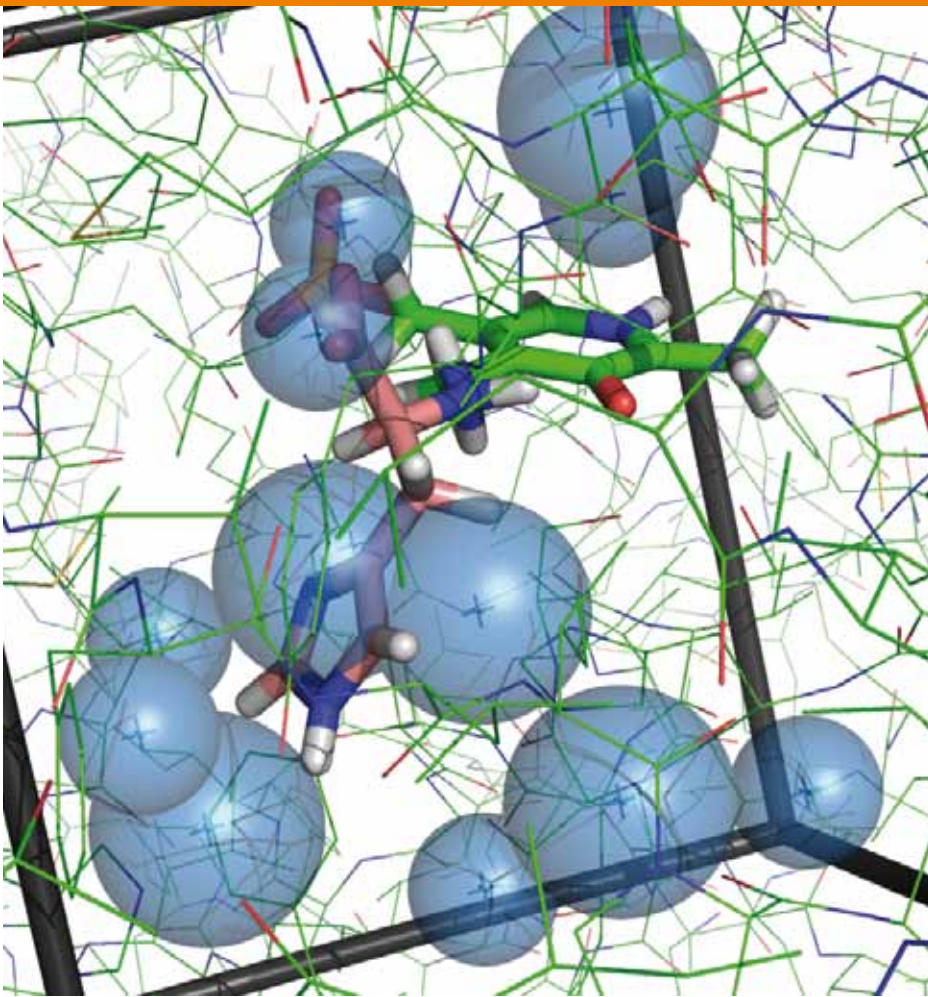
Según la definición de la Unión Europea (UE), enfermedades raras (ERs) o huérfanas son aquellas patologías con peligro de muerte o de invalidez crónica que tienen una prevalencia menor de cinco casos por cada 10.000 habitantes. Esta definición fue la adoptada por el Programa de Acción Comunitaria sobre Enfermedades Raras 1999-2003 y es utilizada también por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para la declaración de medicamentos huérfanos, así como por

la gran mayoría de los Estados miembros. Según el portal Orpha.net se estima que el número de ER podría oscilar entre 6.000 y 8.000. Por ello, a pesar de tratarse de enfermedades poco frecuentes de forma

Según el portal Orpha.net se estima que el número de enfermedades raras podría oscilar entre 6.000 y 8.000

aislada, en su conjunto son importantes ya que entre un 5 y un 7 por ciento de la población de los países desarrollados se ve afectada, lo que se traduce en una estimación de 29 millones de enfermos en la Unión Europea, de los que 3 millones se encuentran en España, donde sólo Andalucía aloja a cerca de 600 mil.

Estos datos justifican que el Plan de Salud Pública de la Unión Europea contemple la inclusión de las ERs como obje-



Screening virtual de fármacos. Mediante cálculos de dinámica molecular en grandes equipos de biocomputación se puede simular la unión de hasta millones de compuestos a una determinada proteína, con el objetivo de buscar nuevos fármacos más efectivos. En este caso se está buscando inhibidores de la producción de histamina.

Abajo, placas y medido del laboratorio CIBERER de la UMA.

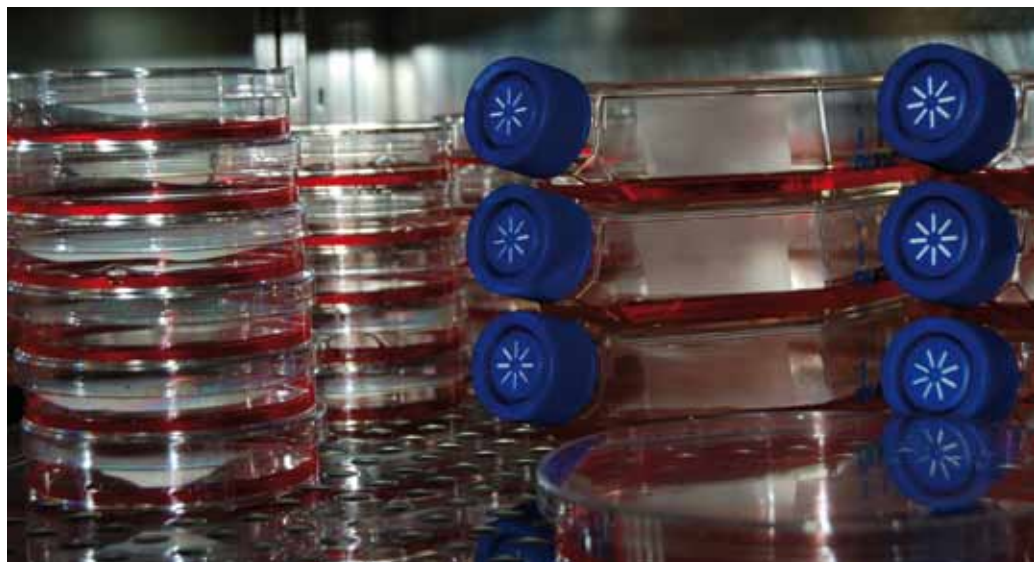
tivo prioritario de sus acciones, incluyendo la priorización y fomento de proyectos de investigación. A las normativas europeas se le han sumado en estos últimos años estrategias y planes de actuación, tanto de ámbito estatal como autonómico. Uno de ellos fue la creación en el año 2007 del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), incluido dentro del Instituto de Salud Carlos III. Según CIBERER, las ER plantean toda una serie de retos que requieren la aplicación de métodos novedosos en un esfuerzo multidisciplinar.

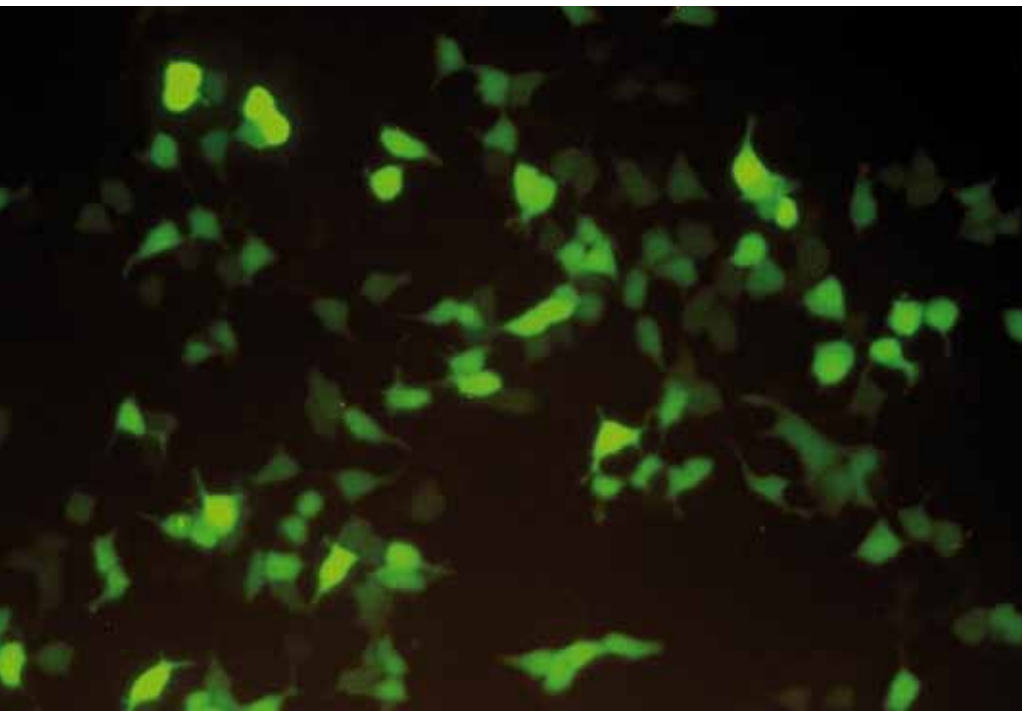
El 80 por ciento de las ERs son de origen genético. La identificación de los genes y mutaciones responsables de estas enfermedades es fundamental para establecer el conocimiento de las bases fisiológicas y para avanzar en el desarrollo de nuevas formas de tratamiento. Las enfermedades hereditarias en humanos son producidas generalmente, no por la mutación de solamente un gen, sino por la combinación de mutaciones en varios genes diferentes. Muchas de estas proteínas alteradas son enzimas (biocatalizadores), por lo que estas enfermedades conducen generalmente a un estado de desregulación metabólica por la acumulación, o la falta de disponibilidad, de ciertos meta-

bolitos en el complejo entramado que es el metabolismo celular. En la mayoría de las patologías metabólicas no se conoce a nivel molecular los detalles que desencadenan todos sus síntomas. En el caso de las enfermedades raras el estudio es aún más complejo debido al restringido acceso a las muestras, por lo que se imposibilita un abordaje experimental para un estudio molecular exhaustivo. Estas circunstancias dificultan la planificación de estrategias para luchar contra ellas con tratamientos eficientes.

La identificación de los genes y mutaciones responsables es fundamental para el desarrollo de nuevos tratamientos

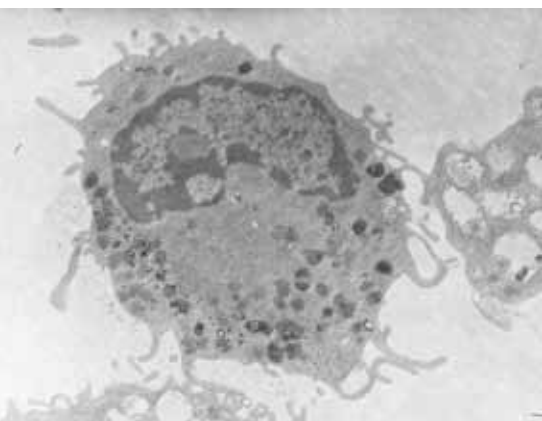
Por lo tanto, se necesitan nuevas estrategias para abordar este problema, siendo unas excelentes alternativas aquellas que se encuadran dentro de las líneas de acción propuestas por la biología de sistemas. ¿Qué es la biología de sistemas?





Los genes asociados a este tipo de patologías suelen ser dianas escurridizas para los métodos experimentales de la actualidad

Expresado brevemente y de forma sencilla, podemos decir que es un campo de estudio multidisciplinar que trata de generar modelos de comportamiento de las interacciones de sistemas biológicos complejos desde una óptica completa y



Mastocito en diferenciación: es una micrografía a microscopio electrónico de un mastocito en cultivo en proceso de diferenciación. Las anomalías en la diferenciación de mastocitos tienen consecuencias importantes sobre el sistema inmune y están relacionadas con múltiples ERs.

general con el objetivo de poder descifrar propiedades emergentes del sistema en su conjunto y predecir su comportamiento.

En los últimos cuatro años se ha producido un gran desarrollo de modelos de redes de interacción en el estudio de enfermedades genéticas, que ha permitido descubrir características comunes a muchas enfermedades y han alumbrado muchos proyectos de tecnologías experimentales de alto rendimiento (post-genómicas). De este modo se ha podido saber que los genes implicados en enfermedades hereditarias, al contrario de los responsables de enfermedades somáticas como el cáncer, no suelen corresponder a conectores esenciales de la red metabólica, sino a nodos de módulos generalmente periféricos.

El hecho de que los genes asociados a muchas ERs ocupen un nicho funcional de mediana esencialidad en la fisiología celular, así como del organismo completo, los convierten en dianas escurridizas para los métodos experimentales actuales, además de dificultar aún más su carácter de “huérfanos” en cuanto a la atención que la industria farmacéutica dedica a la generación de fármacos específicos contra ellas. Este abordaje sistémico que combina el modelado predictivo (generación de hipótesis dirigidas) con la ineludible validación mediante la experimentación,

Células transfectadas: Son células embriónicas humanas (de riñón) modificadas genéticamente para expresar un gen determinado (el color verde atestigüa esta expresión). De este modo observamos los efectos de un gen aberrante en un entorno celular.

En la página siguiente, una red de interacción, **interactoma**, entre proteínas relacionadas con la angiogénesis que puede dar información emergente sobre conexiones entre diferentes síntomas que afectan a pacientes con una angiogénesis alterada.

supone un ahorro de muestras biológicas muy importante y absolutamente beneficioso para el avance del conocimiento en las ERs para las que el número de muestras humanas es muy limitado.

La unidad 741 del CIBERER (cuyos miembros pertenecen al grupo BIO267 del PAIDI) ha participado y contribuido significativamente a la implantación de tecnologías propias de la biología de sistemas (tanto bajo simulación informática como de forma experimental) en el estudio de las ERs y otras enfermedades emergentes, a través de distintos proyectos financiados por diversas instituciones públicas y privadas regionales, nacionales e internacionales, incluido el propio CIBERER. Entre otras contribuciones, destacamos la generación de varias herramientas biocomputacionales: AMMO-Prot, SBMM Assistant y Protopia, que permiten la integración de información sobre la estructura y la interacción de proteínas, las actividades catalíticas y moduladores metabólicos, y la participación en una base de datos de genes/proteínas

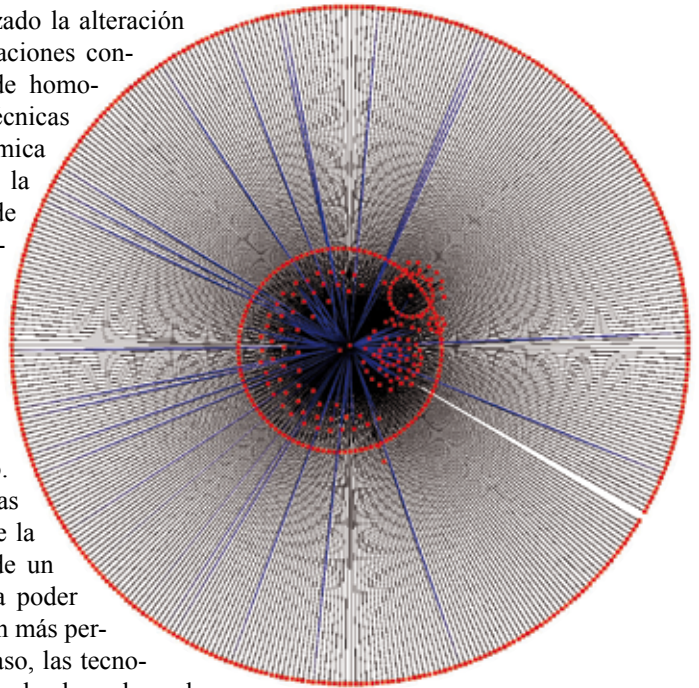
El grupo ha participado en la implantación de tecnologías propias de la biología de sistemas en el estudio de ERs

Las biocomputación ha ahorrado la necesidad de tener que contar con suficiente tejido del paciente para la experimentación

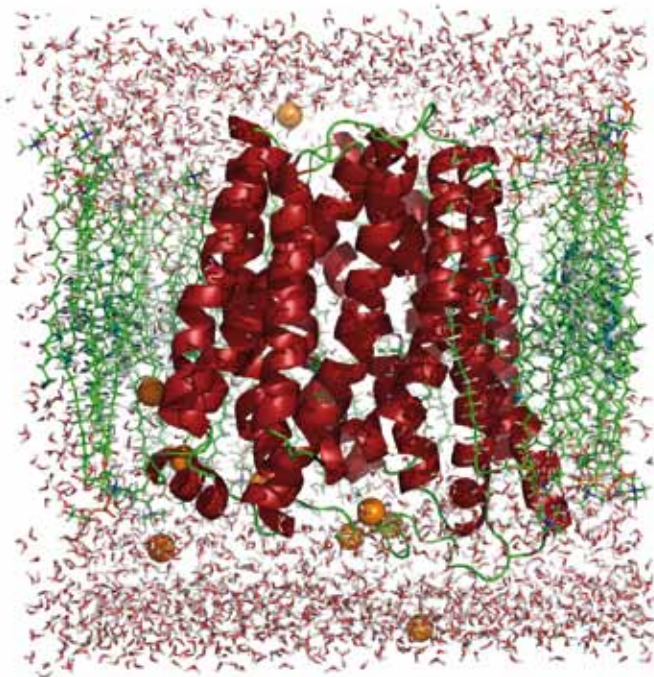
(y enfermedades) relacionadas con el peroxisoma. A esto se une la implantación de tecnologías propias de la biología molecular y celular, la biotecnología y la tecnología post-genómica experimental de alto rendimiento.

La mayoría de las ERs estudiadas por el equipo malagueño están relacionadas con el metabolismo de aminoácidos y la proliferación y la diferenciación de ciertos tipos celulares como el endotelio (angiogénesis), el sistema inmune (mastocitosis) y diversos tipos de neoplasias (crecimiento anormal de las células). En uno de estos trabajos recientes, realizado en colaboración con otros grupos del CIBE-

RER, se ha caracterizado la alteración funcional de las mutaciones concretas de pacientes de homocistinuria mediante técnicas de modelado y dinámica molecular. Esta ER, la homocistinuria, puede estar causada por diferentes deficiencias en proteínas implicadas en metilación celular, lo que les ocasiona severos problemas vasculares, neurológicos y de desarrollo. Sin duda, conocer las causas moleculares de la disfunción concreta de un paciente nos acerca a poder encontrar una solución más personalizada. En este caso, las tecnologías biocomputacionales han ahorrado la necesidad (frecuentemente inviable) de tener que contar con suficiente tejido del



paciente como para caracterizar experimentalmente la disfunción.



Modelado de proteínas y su entorno: en este caso se ha modelado el transportador MCT8, mimetizando el entorno lipídico (de la membrana) y el entorno acuoso del interior y exterior celular. Se trata de modelar la disfunción de la unión a un receptor mutante muy frecuente en pacientes de esta ER.

Asimismo, algunos proyectos del CIBERER en los que la UMA participa tienen como objetivos, entre otros, caracterizar el transportador neuronal de hormonas tiroideas, MCT8, cuya deficiencia funcional origina un síndrome neurológico que va unido a retrasos psicomotores. Asimismo, entre otras ERs, se tratan diversos aspectos moleculares de las proteínas responsables de los síndromes Niemann-Pick, caracterizados por el paulatino deterioro de las funciones vitales del organismo; la enfermedad de Sanfilippo que, entre otros síntomas, suele cursar con retraso en el desarrollo mental, cardiopatías y/o la destrucción neuronal progresiva o la Gangliosidosis GM1, en la que el afectado sufre trastornos neurológicos, deformidades óseas o sordera.

Todas estas actividades y su producción están accesibles a través de la web del grupo (www.bmbq.uma.es/procel), y se aplican a diferentes proyectos que implican una larga lista de enfermedades raras y emergentes. ●