CIC bioGUNE
Biozientzietako Ikerkuntza Kooperatiboko Zentroa
Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias

NOTA DE PRENSA

Enfermedad rara asociada a trastornos cardiovasculares y mentales

Desvelan la estructura 3D de una proteína clave para luchar contra la Homocistinuria

- *Investigadores de CIC bioGUNE han descubierto la estructura tridimensional de una proteína –CBS- cuya disfunción provoca la enfermedad conocida como Homocistinuria, con una incidencia internacional que varía entre un caso entre 50.000 y uno entre 200.000 y un índice de mortalidad del 18% entes de los 30 años*

- *La investigación, dirigida por el Dr. Alfonso Martínez de la Cruz en la Unidad de Cristalografía de rayos X del centro, ha sido publicada en la prestigiosa revista estadounidense 'Proceedings of the National Academy of Sciences'*

- *El estudio permitirá utilizar dicha estructura como molde de alta resolución para diseñar fármacos que restauren la correcta funcionalidad de la enzima en aquellos pacientes en que se encuentra inutilizada a causa de alguna mutación*

(Bilbao, noviembre de 2013).- La homocistinuria es una enfermedad causada por la deficiencia o el funcionamiento anómalo de una proteína que genera graves consecuencias, como deformidades esqueléticas, trombosis vasculares e incluso retraso mental. Se trata de una enfermedad catalogada como 'rara', cuya incidencia varía entre un caso cada 50.000 personas y uno cada 200.000 personas, con un índice de mortalidad del 18% antes de los 30 años. La acumulación en el plasma de la sangre de la homocisteína, un metabolito tóxico, es la causante de esta enfermedad.

La clave para la lucha contra esta dolencia está en la proteína CBS, un proteína que resulta fundamental para regular la transsulfuración, el proceso que desarrolla nuestro

cuerpo para reciclar la homocisteína, en aminoácidos beneficiosos, como la metionina o la cisteína.

Ahora, la lucha contra la homocistinuria ha dado un decidido paso adelante gracias a una investigación de CIC bioGUNE, liderada por Luis-Alfonso Martínez de la Cruz, jefe de grupo en la Unidad de Cristalografía de rayos X del centro, que ha conseguido resolver la estructura tridimensional de la enzima clave, la CBS. La investigación, en la que Martínez Cruz ha trabajado codo con codo con los investigadores June Ereño e Iker Oyenarte, de CIC bioGUNE, y en colaboración con Jan Kraus y Tomas Majtan de la Universidad de Colorado, ha sido publicada recientemente en la revista de prestigio Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.

La estructura tridimensional de la enzima CBS

En condiciones normales, los niveles de homocisteína se mantienen dentro de un rango de concentración que está finamente regulado por la acción de varias enzimas (proteínas que catalizan reacciones químicas), que mantienen el equilibrio entre su producción y su degradación y evitan que resulte tóxica. La principal de las enzimas reguladoras es CBS (cistationina beta sintasa).

La deficiencia en la actividad de la enzima CBS está directamente asociada a mutaciones en el gen que la codifica y a una estructura tridimensional incorrecta de la proteína, lo que causa un incremento de los niveles de homocisteína en el plasma sanguíneo.

Esta situación se conoce como hiperhomocisteinemia o “homocistinuria”, y es un importante factor de riesgo para el desarrollo de algunos síndromes asociados a retrasos mentales, problemas de desarrollo en la infancia, trastornos visuales y episodios severos de trombosis en arterias y venas, que ocasionan infartos cerebrales y de miocardio antes de los 30 años.

De ahí la importancia de la investigación del laboratorio de Luis-Alfonso Martínez Cruz en CIC bioGUNE, ya que ha abierto una vía de lucha contra esta enfermedad gracias al descubrimiento de la estructura tridimensional de la proteína CBS, un molde tridimensional a resolución atómica, sobre el que diseñar fármacos moduladores de su actividad biológica. Su relevancia en el metabolismo humano la convierte en una atractiva diana terapéutica, por lo que se abre la puerta al futuro desarrollo de fármacos que regulen su actividad en aquellos casos en que su correcto funcionamiento se vea interrumpido por la presencia de mutaciones.

Nuevos fármacos

El desarrollo de dichos fármacos implica conocer la estructura tridimensional de esta proteína, para así poder intervenir en su regulación y en su modo de acción. La relevancia de haber resuelto dicha estructura tridimensional radica en dos aspectos: Por un lado, proporciona un mapa tridimensional de la localización exacta de las

mutaciones descritas hasta ahora en distintos pacientes, y por ello permite explicar por qué dichas mutaciones afectan al correcto funcionamiento de la enzima.

En segundo lugar, permitirá diseñar fármacos que restauren la correcta funcionalidad de la enzima en aquellos pacientes en que se encuentra inutilizada por el efecto de alguna mutación.

El descubrimiento de la estructura tridimensional de la CBS humana se ha resuelto empleando una técnica de Biología estructural conocida como Cristalografía de difracción de rayos X, que consiste en interpretar el patrón de difracción que se genera al hacer incidir un haz de rayos X sobre un cristal de la proteína cuya estructura se pretende determinar. CIC bioGUNE dispone de instalaciones de difracción de rayos X de última generación.