

Variantes de ruptura de tráfico de ATP7B en la enfermedad de Wilson y presentación y curso de la enfermedad.

>Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, en Madrid.

El cobre es por su capacidad oxidoreductora esencial para la vida y a la vez altamente peligroso. Tomamos más cobre del que necesitamos con los alimentos y eliminamos el 95% del cobre que ingerimos. Nada más entrar en la célula el cobre es neutralizado por proteínas especializadas que lo almacenan o lo ceden a un amplio grupo de proteínas caracterizado por su diversidad funcional y por su dependencia del cobre. Entre estas proteínas se encuentran dos transportadores de cobre, ATP7A y ATP7B, cuya función es la de facilitar el paso del cobre a través de las membranas celulares y en último término su salida de la célula. Las mutaciones que suprimen o afectan el funcionamiento de ATP7A y ATP7B tienen efectos dispares y dramáticos para la salud. ATP7A funciona en el intestino facilitando el vertido del cobre ingerido a la sangre, mientras que en el hígado ATP7B facilita la eliminación del exceso de cobre por la bilis. Es, pues, su diferente localización en el organismo lo que explica que mientras la disfunción de ATP7A provoca la carencia de cobre que caracteriza la enfermedad de Menkes (EM), la de ATP7B causa la cuprotoxicosis conocida como enfermedad de Wilson (EW), dos enfermedades muy dispares.

La función de ATP7A y ATP7B en la célula depende de los niveles de cobre y de cómo estos condicionan su localización. Cuando el nivel de cobre en la célula se sitúa en niveles fisiológicos ambos transportadores son retenidos en el interior de la célula, en concreto en el aparato de Golgi donde facilitan el acceso del cobre a las proteínas que circulan por él antes de ser distribuidas entre los diferentes compartimentos celulares o ser secretadas. El aumento en los niveles de cobre en la célula provoca la salida de ambos transportadores del aparato de Golgi y su transporte a la superficie celular donde facilitan el paso del cobre a través de la membrana plasmática que envuelve la célula y su eliminación.

La Fundación Per Amor a L'Art, dentro de su programa enfermedad de Wilson, nos proporciona el apoyo económico necesario para contratar una doctora con larga experiencia en biología molecular y celular en el área del transporte de proteínas, apoyo que es esencial para continuar el estudio de la enfermedad a nivel celular y sistémico, así como la comunicación con médicos e investigadores empeñados en mejorar el diagnóstico temprano que es esencial para el tratamiento efectivo de la enfermedad, enfermedad que de forma general sigue siendo diagnosticada mal y con retraso.

Durante el primer año de colaboración con el programa Enfermedad de Wilson iniciado por la Señora Susana Lloret, nuestro laboratorio se ha esforzado en caracterizar los mecanismos responsables del tráfico y localización de ATP7B en el hepatocito por ser esenciales para el diagnóstico molecular de la enfermedad de Wilson, tanto en sus variedades canónicas hepática y cerebral como en las cuprotoxicosis más pleomórficas. La caracterización de los mecanismos de transporte de ATP7B pasa por caracterizar las señales de transporte que posee ATP7B y los mecanismos que las decodifican y funcionan en su transporte y localización. Parte de las señales

utilizadas por ATP7B han sido identificadas, pero este avance contrasta con la confusión que rodea la caracterización de sus vías de transporte en el hepatocito y la definición del sitio donde funciona en la eliminación del cobre. Siendo el cobre eliminado por la bilis y jugando el ATP7B un papel esencial en su eliminación existe una fuerte controversia sobre si ATP7B carga los lisosomas con cobre y estos se fusionan con la membrana del canalículo biliar, o si ATP7B funciona en la membrana del canalículo biliar. Nuestros últimos estudios apuntan a la membrana del canalículo biliar como lugar de la acción de ATP7B en la eliminación del cobre. Es más, apuntan a que tras salir del aparato de Golgi, tras aumentar el cobre en la célula, ATP7B es transportado a la membrana basolateral para ser posteriormente endocitado y transportado por transcitosis a la membrana del canalículo biliar. La caracterización del transporte de ATP7B es esencial para definir los genes que pueden ser diana de mutaciones que afecten su transporte en el contexto de la eliminación de cobre y para identificar que otras proteínas pueden ser afectadas por esas mutaciones, contribuyendo a la creación de síndromes pleomórficos que enmascaran el trastorno en la homeostasis del cobre. Es más, la definición de las vías de transporte y la caracterización de las señales de transporte contenidas en ATP7B son de gran importancia para predecir el efecto de las mutaciones sobre la localización de ATP7B y los diferentes síndromes que pueden causar las diferentes localizaciones.

En la actualidad estudiamos el transporte retrógrado de ATP7B desde el canalículo biliar al compartimento trans del Golgi en ausencia de cobre; el papel del complejo retrómero/CCC/SNX/WASH sobre el tráfico de ATP7B a través de los endosomas basolaterales y examinamos en hígado y cerebro la distribución de ATP7B en ratones con niveles altos y bajos de cobre.