UAB DIVULGA
BARCELONA RECERCA I INNOVACIÓ

27/02/2024

Las condiciones del medio de cultivo celular son clave para el estudio de la enfermedad neurológica de Lesch-Nyhan

Ludwing Feuerbach, filósofo y antropólogo alemán, dijo a mediados del siglo XIX: “Si se quiere mejorar el pueblo, en lugar de discursos contra los pecados, denles mejores alimentos. El hombre es lo que come”. Hoy sabemos que el exceso o deficiencia de nutrientes en la dieta produce enfermedades. Entonces, ¿por qué los investigadores mantienen las células que estudian en un medio con exceso de nutrientes? ¿No estarán obteniendo conclusiones erróneas en sus experimentos?

En el grupo de investigación coordinado por el Dr. Jose Manuel López Blanco, del Institut de Neurociències de la UAB, hace tiempo que investigamos la enfermedad de Lesch-Nyhan. Se trata de una enfermedad hereditaria, en la que una proteína implicada en el metabolismo de las purinas no funciona correctamente. En los casos más leves, se observa una acumulación de ácido úrico que puede tratarse con alopurinol, pero los casos graves también presentan síntomas neurológicos muy agudos, que incluyen comportamientos autolesivos, y una reducción importante de la esperanza de vida de los pacientes. Lamentablemente, a día de hoy, todavía no existe ningún tratamiento para estas afectaciones neurológicas.

Para estudiar la enfermedad en el laboratorio, nuestro grupo de investigación recibe muestras de fibroblastos (células de la piel) de pacientes, provenientes de la Universidad de Emory (Atlanta), las cultivamos en placas y analizamos a través de distintas técnicas de biología molecular. Pero las primeras veces que lo hacíamos, nos encontramos con la sorpresa de ver que las células cultivadas no reproducían las problemáticas que esperábamos. Los fibroblastos de los enfermos de Lesch-Nyhan no acumulaban uno de los intermediarios claves de la vía metabólica de purinas, a diferencia de los pacientes, que sí acumulan ese metabolito en la sangre, o uno de sus derivados en la orina. Es decir, en este aspecto, los fibroblastos de los enfermos se comportaban como las células controles.

Para entender lo que ocurría, hay que tener en cuenta que cuando se cultivan las células en las placas, se les añade lo que se llama medio de cultivo: un cóctel de nutrientes que alimenta a las células para que crezcan y se reproduzcan. En la mayoría de medios comerciales, los componentes no se encuentran en las concentraciones de nuestro cuerpo, sino que están sobrerrepresentados para asegurar el correcto crecimiento de las células. Esto puede llevar a conclusiones poco precisas, ya que no es representativo de lo que ocurre en el individuo.

Este problema ha empezado a tenerse en cuenta en los últimos años, y los grupos de investigación ya trabajan con medios de cultivo que contienen los nutrientes mayoritarios con las mismas concentraciones que existen en el plasma de nuestro cuerpo. Sin embargo, las vitaminas siguen estando sobrerrepresentadas. Las vitaminas, a pesar de no ser componentes mayoritarios del plasma, están implicadas en las vías metabólicas de las células, por lo que tienen un papel crucial para su funcionamiento. Nuestro grupo de investigación ya mostró en un artículo previo, publicado en 2020 en la revista *PNAS*, la importancia de las concentraciones de ácido fólico, una vitamina crucial en la síntesis de purinas, en el estudio de la enfermedad de Lesch-Nyhan.

Ahora, en una publicación en la revista *Molecular Medicine*, hemos descrito las que consideramos que son las condiciones de cultivos celular óptimas para el estudio de esta enfermedad con fibroblastos: presentamos el medio de cultivo Plasmax-PV (Plasmax-Physiological Vitamins), al que añadimos las vitaminas necesarias para imitar las cantidades del plasma. Utilizando este medio, hemos visto que en los fibroblastos de los pacientes con Lesch-Nyhan hay cambios en las mitocondrias (disminuye su potencial de membrana), un aumento en la cantidad de transportadores de folatos y dificultades en la migración, entre otros problemas. Todas estas alteraciones no se podían observar cuando el ácido fólico se encontraba en elevadas concentraciones en el medio de cultivo, lo que sugiere que los suplementos con ácido fólico podrían ser una posible terapia para esta enfermedad.

Consideramos que nuestro estudio no sólo es un avance para entender mejor la enfermedad de Lesch-Nyhan, sino también un buen ejemplo para reflexionar sobre si las condiciones de cultivos celulares que utilizamos muchos investigadores para el estudio de una enfermedad son las óptimas y no enmascaran lo que realmente está pasando.

Paula Escudero Ferruz, José Manuel López Blanco
Institut de Neurociències (INc) y Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Universitat Autònoma de Barcelona
escuderoferruz.paula@gmail.com, josemanuel.lopez@uab.cat

Referencias

Escudero-Ferruz P, Ontiveros N, Cano-Estrada C, Sutcliffe DJ, Jinnah HA, Torres RJ, López JM. **A new physiological medium uncovers biochemical and cellular alterations in Lesch-Nyhan disease fibroblasts**. *Mol Med*. 2024 Jan 3;30(1):3. Doi: 10.1186/s10020-023-00774-8. PMID: 38172668; PMCID: PMC10765874.

López JM, Outtrim EL, Fu R, Sutcliffe DJ, Torres RJ, Jinnah HA. **Physiological levels of folic acid reveal purine alterations in Lesch-Nyhan disease**. *Proc Natl Acad Sci* U S A. 2020 Jun 2;117(22):12071-12079. Doi: 10.1073/pnas.2003475117. Epub 2020 May 19. PMID: 32430324; PMCID: PMC7275668.

View low-bandwidth version