

EL COLÁGENO, ¿UN CEMENTO BIOLÓGICO QUE MANTIENE LA ARQUITECTURA Y PLASTICIDAD TISULAR?

M.^a ANTONIA LIZARBE IRACHETA
Real Academia de Ciencias

INTRODUCCIÓN

La arquitectura, arte de encerrar el espacio, es la creación de espacios interiores que resultan confortables y adecuados para el uso al que están destinados. En cada época, en las obras arquitectónicas se detectan una serie de rasgos comunes, que les confieren una morfología propia. En ella influye el tipo de material utilizado, que se moldea o trabaja de forma distinta según sus características y en consonancia con los conocimientos técnicos del momento. Además, los estilos cambian o bien por las innovaciones técnicas o bien por la introducción de nuevos materiales, como el hierro en el siglo XX. Y, aunque el arte de un siglo no es superior al de los precedentes, lo es en el sentido técnico, ya que los medios de trabajo se perfeccionan constantemente. Por ejemplo, aunque la bóveda de crucería, por su manera de montar una estructura de piedra, supuso una revolución, en un edificio contemporáneo donde se utiliza hierro, acero y cemento, la descarga de fuerzas se consigue de forma diferente. El muro construido con sillares, el pilar, la columna y el arco de medio punto, que habían sido utilizados en siglos anteriores, son elementos de la arquitectura románica. Sin embargo, la construcción románica se somete a una métrica espacial: la longitud de la iglesia no es arbitraria, debe ser múltiplo del ancho de la nave central, y el ancho de las naves laterales debe reducirse a un submúltiplo de la anchura de la nave central. Con el mismo material, la piedra, las catedrales góticas estiran sus columnas y se remarca la verticalidad. Cabe resaltar que una de las características de la arquitectura gótica es el naturalismo, su aprendizaje de la naturaleza. Parece en parte inspirada en las nervaduras ligeras y resistentes de las plantas; los arbotantes y contrafuertes evocan animales que soportan su pesado cuerpo sobre unas versátiles y arqueadas patas. Al comparar un edificio románico y otro gótico, construidos básicamente con los mismos materiales, se puede observar que tanto los espacios generados como las sensaciones que percibimos son diferentes (figura 1).

La admiración que despiertan numerosas obras arquitectónicas no es comparable a la que debería suscitar la

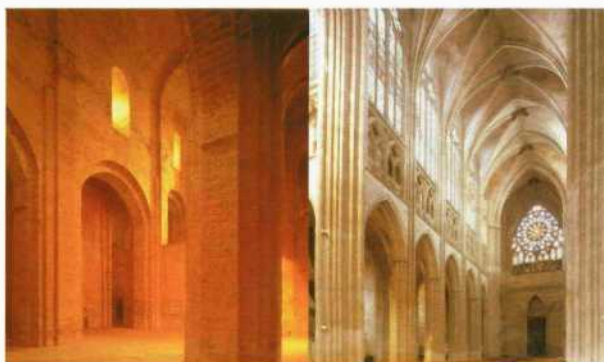


Fig. 1.— Arquitectura románica y gótica. Muro de la nave central de la iglesia de San Vicente de Cardona del siglo XI —izquierda—, e interior de la catedral de Saint-Étienne de Auxerre —derecha—, cuya construcción se inició en el siglo XIII y finalizó en el XV.

contemplación de las obras de la naturaleza. Ésta dispone de una gama incalculable de materiales, tal vez algunos aún inéditos para nosotros, que conjunta, moldea y utiliza de forma singular y específica para edificar los tejidos. Además, en este caso se dispone de todos los «conocimientos técnicos» imaginables, en los cuales se basan desde la arquitectura de las membranas celulares a la arquitectura tisular o corporal. La naturaleza también utiliza una métrica espacial y estilos que cambian con la utilización de materiales específicos, dotando a los tejidos corporales de una organización y morfología particular que les otorga propiedades adaptadas a los requerimientos funcionales propios o específicos de cada uno de ellos. Cuando se comparan cortes histológicos, por ejemplo de la córnea y del esófago (figura 2), se ponen de manifiesto diferentes estilos arquitectónicos naturales. El aspecto de la córnea, aparentemente simple y que carece de vasos sanguíneos, parece limitarse a las láminas de células epiteliales y endoteliales soportadas por membranas y separadas por una extensa capa de estroma entre ellas; en el estroma, o *substantia propria*, se pueden distinguir los núcleos de los fibroblastos. El esófago se muestra más sofisticado y complejo; diferentes tipos celulares, membranas y espacios de matriz se organizan de una forma singular para poder de-

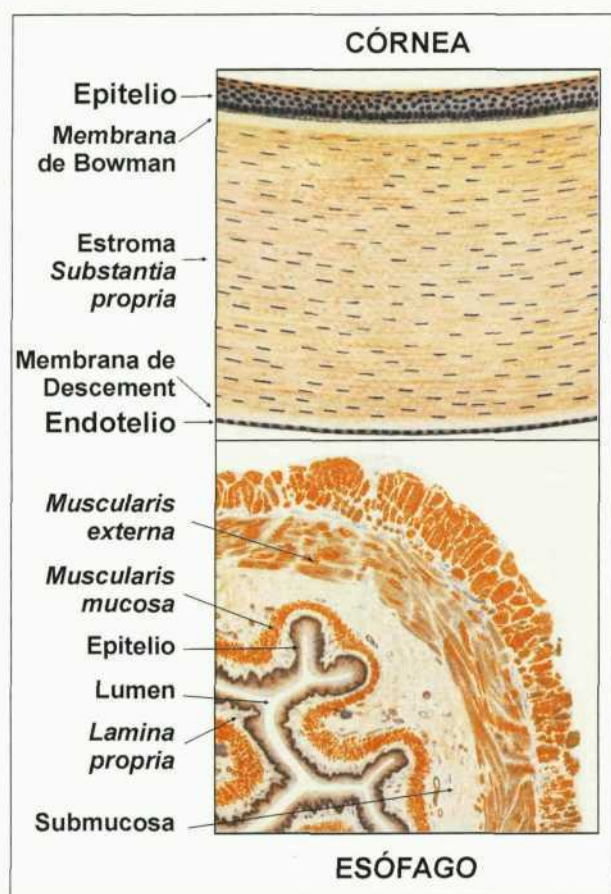


Fig. 2.— Sección de la córnea y del esófago. El diseño o la organización particular de los tipos y capas celulares, al igual que la de la matriz extracelular, confiere a los tejidos una arquitectura específica adaptada a los requerimientos funcionales. En la figura se recoge la composición de la córnea y del esófago.

sempeñar las funciones asignadas al aparato digestivo. En estos ejemplos queda patente la coexistencia de diferentes tipos celulares soportados o delimitados por membranas y un relleno y soporte, la matriz extracelular, que permite a las células quedar confinadas a regiones específicas.

Con las limitaciones que impone el espacio, y por la amplitud del tema, se deben considerar de forma muy resumida las características y composición de la matriz extracelular y restringir esta presentación al papel de uno de los componentes, el colágeno, en el mantenimiento de la arquitectura tisular.

La matriz extracelular

Las células están soportadas o embebidas en un cemento, pegamento biológico o almacén conocido como matriz extracelular, de la que depende la integridad tisular y que dota a los tejidos de ciertas propiedades mecánicas, como, por ejemplo, extensibilidad y elasticidad a la piel o rigidez al hueso. A mediados del siglo pasado se pensaba que la matriz extracelular desempeñaba sólo un *papel pasivo*, como soporte o almacén inerte del que dependía la inte-

gridad tisular. La matriz extracelular se puede definir como un entramado organizado o asociación de distintos tipos de macromoléculas, cada una de ellas con una función especializada, que constituye el entorno de las células eucariotas. Las proteínas de la matriz extracelular, frecuentemente multiméricas, se asocian entre sí generando estructuras especializadas y estables que difieren en su forma y propiedades. Además, muchas de las proteínas de la matriz son multifuncionales, pudiendo establecer interacciones con diferentes macromoléculas y ser reconocidas por las células. De esta forma, la matriz extracelular también influye en procesos como la adhesión y la motilidad celular y la adquisición de una morfología particular, y modula la proliferación y la diferenciación celular, desempeñando, por tanto, un *papel activo*.

A mediados del siglo XX se consideraba a la matriz extracelular como un conjunto de fibras de colágeno embebidas en una sustancia coloidal. Sin embargo, con una composición tan sencilla no se puede explicar la diversidad de las funciones tisulares, que debe fundamentarse en una composición compleja y una organización variada. La matriz extracelular está compuesta por diferentes macromoléculas que pertenecen a las familias de los colágenos, los proteoglicanos y las glicoproteínas no colagenosas, apareciendo también, en algunos tejidos, las elastinas. La heterogeneidad funcional está claramente asociada a una heterogeneidad estructural, ya que no son sólo cuatro tipos de moléculas diferentes, son familias de moléculas, y más de una treintena de genes codifican las cadenas polipeptídicas que forman las moléculas de los colágenos de vertebrados. De igual modo, el número de miembros de las familias de los proteoglicanos y de las glicoproteínas no colagenosas se cifran en varias decenas. Además, la composición de la matriz extracelular, supeditada a la función tisular, puede variar de una forma drástica de un tejido a otro y la especificidad funcional se puede incrementar con la microheterogeneidad estructural detectada en algún componente.

Las propiedades de la matriz extracelular dependen de las moléculas que la forman, del porcentaje relativo de cada una de ellas y de las interacciones que se establezcan entre los diferentes componentes. En general, se pueden distinguir dos tipos principales de matrices extracelulares. La más ubicua es la matriz intersticial o estroma, donde las células están embebidas y cuyos componentes mayoritarios son los colágenos que forman fibras, la glicoproteína fibronectina y proteoglicanos del tipo condroitín y dermatán sulfato. Los basamentos membranosos, que forman láminas sobre las que se sustentan las células, constituyen una matriz acelular que funciona como barrera de permeabilidad selectiva. Están compuestos principalmente por colágeno de tipo IV, la glicoproteína laminina y proteoglicanos del tipo heparán sulfato. Los basamentos membranosos se localizan separando células de la matriz intersticial, como soporte para las células de epitelio o de endotelio, o rodeando haces de células musculares, adipocitos o células nerviosas.

LA SUPERFAMILIA DE LOS COLÁGENOS

Los colágenos son las proteínas más abundantes en los mamíferos, y llegan a constituir hasta una tercera parte del contenido proteico de un animal. En el cuerpo humano son el principal constituyente de muchos tejidos, como la piel (74 %), los tendones y ligamentos (90 %), la córnea (64 %), el cartílago (50 %), el hueso cortical (23 %), la aorta (12-14 %), el pulmón (10 %) y el hígado (4 %). Son los principales elementos estructurales de la matriz extracelular, proporcionando la forma y dotando de fuerza y flexibilidad a los tejidos. También están relacionados con otros procesos: transmisión de fuerzas (tendones), lubricación (cartílago), transmisión de luz (cristalino) o generación de barreras (filtración o separación de tipos celulares). El tipo de colágeno presente en una matriz extracelular condiciona sus propiedades físicas y biomecánicas. Los primeros colágenos conocidos, mayoritarios en los tejidos, forman fibras; por ello, el término colágeno ha sido sinónimo de proteína fibrosa. Éste es el caso del colágeno de tipo I, que constituye el 90 % del colágeno corporal. Su estructura, una triple hélice rígida que se asocia formando fibras que pueden ser visualizadas por microscopía electrónica, ha sido durante años el modelo de esta molécula. Los tejidos que requieren soportar fuerzas mecánicas, como la piel, el tendón y el hueso, son ricos en colágenos fibrilares y colágenos asociados a fibras. El colágeno de tipo I, que proporciona elasticidad a la piel, es también crucial para la interacción con los cristales de hidroxapatito en la formación de la matriz ósea. Sin embargo, las propiedades lubricantes del cartílago se deben a las fibras de colágeno de tipo II, que forman un soporte básico al cual se anclan los proteoglicanos. Resulta interesante señalar que la identificación de otros colágenos ha permitido concluir que la formación de fibras es una característica de un número limitado de ellos. Así, las redes de colágeno de tipo IV proporcionan estabilidad mecánica a los basamentos membranosos.

Estructura y características

Los colágenos son moléculas, homo y heterotriméricas, compuestas por tres cadenas polipeptídicas denominadas cadenas α . El término genérico «colágeno» engloba a una superfamilia de proteínas que, en vertebrados, está constituida por una veintena de moléculas diferentes o más de una treintena de cadenas polipeptídicas genéticamente distintas (figura 3). Cada una de las cadenas α que forman la molécula de colágeno se encuentran formando una hélice levógira. Tres cadenas α se asocian entre sí formando una superestructura básica consistente en una triple hélice dextrógira, regular y rígida: *la triple hélice de colágeno* (figura 4).

La secuencia de aminoácidos de las cadenas α es singular, ya que la característica común de las regiones en triple hélice, conocidas como dominios colagenosos (COL), es la repetición del triplete glicocola-X-Y (figura 4). Estas

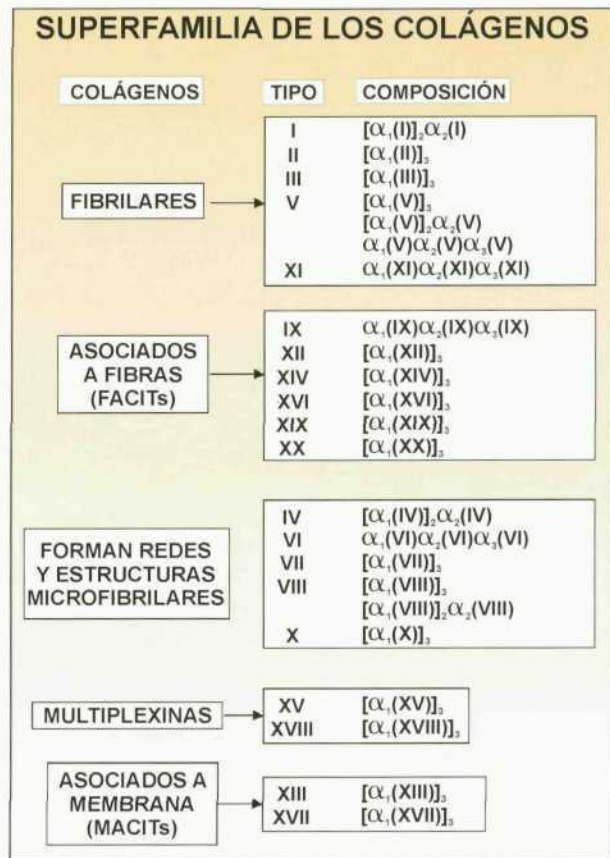


Fig. 3.— La superfamilia de los colágenos. En el esquema se recogen los distintos tipos de colágenos agrupados según las estructuras macromoleculares que forman. Se indica la composición en cadenas polipeptídicas de las formas mayoritarias de cada uno de los colágenos.

regiones son resistentes a la degradación por proteasas comunes y sólo son sensibles a colagenasas específicas. La composición de aminoácidos del colágeno, tan diferente de las proteínas globulares, es reflejo de la repetición del triplete Gly-X-Y, requerimiento imprescindible para la formación de la triple hélice. Así, en un colágeno que forma una triple hélice continua, una tercera parte de los residuos son glicocolas. Es una molécula rica en prolina e hidroxiprolina (20 %), contiene aminoácidos hidroxilados (hidroxiprolina y hidroxilisina) y, al igual que otras proteínas que se secretan, se glicosila en la célula antes de su secreción al espacio extracelular. La estabilidad de esta estructura depende de la localización de los residuos en el triplete, siendo crítica la posición de la glicocola como primer aminoácido del mismo. Para que las tres cadenas α se aproximen lo suficiente para formar la triple hélice, en su interior sólo puede acomodarse el aminoácido más pequeño, la glicocola, quedando las cadenas laterales de los aminoácidos de las posiciones X e Y del triplete localizadas hacia el exterior (figura 4). Las mutaciones que producen cambios de la glicocola por otro aminoácido conducen a la formación de colágenos no funcionales e inestables, que son degradados intracelularmente o que

se asocian de modo incorrecto en la matriz. Algunos aminoácidos ocupan preferentemente la posición X o la Y; la prolina (Pro) se encuentra en la posición X, mientras que la hidroxiprolina (Hyp) e hidroxilisina (Hyl) ocupan la posición Y.

En los colágenos que no forman fibras, la estructura en triple hélice queda interrumpida por las denominadas regiones no colagenosas (NC), que pueden variar desde dominios globulares extensos hasta pequeñas regiones donde la secuencia del triplete no se repite o se altera. Estas zonas son sensibles al ataque proteolítico pero confieren flexibilidad a la molécula de colágeno. Por ello, como colágeno se define a aquellas «macromoléculas estructurales de la matriz extracelular que incluyen en su estructura uno o varios dominios que se encuentran en conformación de triple hélice». Así, en esta familia se incluye un amplio conjunto de moléculas de la matriz extracelular que pueden no tener una triple hélice continua y presentan dominios globulares no colagenosos, de longitud y localización variable a lo largo de la molécula. Para homogeneizar la nomenclatura, a los diferentes tipos de colágeno se les ha asignado un número romano correlativo según se han

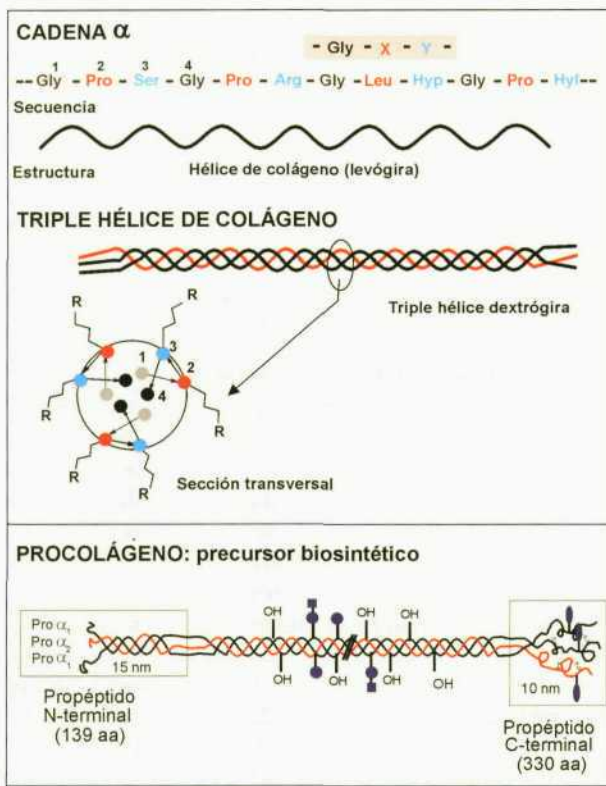


Fig. 4.- Características de la molécula de colágeno. La secuencia de las cadenas α de la molécula de colágeno se caracteriza por la repetición del triplete Gly-X-Y. Tres hélices levógiras de cadenas α forman la triple hélice de colágeno de 300 nm de longitud, estructura continua y rígida, salvo en los extremos (telopéptidos). En la sección transversal de la triple hélice se muestra la localización interior de los residuos de glicocola de dos tripletes consecutivos. En la molécula precursora, el procolágeno, se distinguen los dos dominios no colagenosos de los extremos amino y carboxilo terminal.

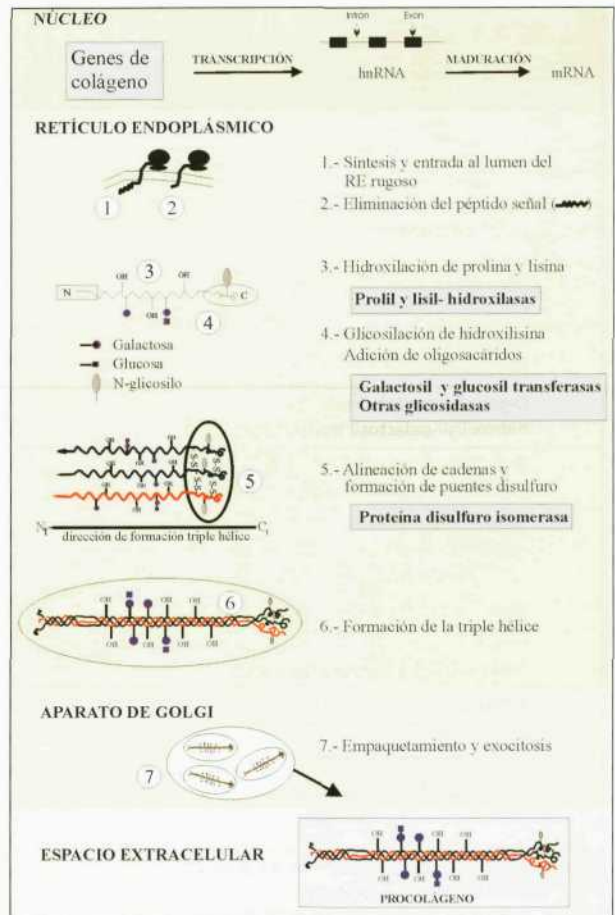


Fig. 5.- Etapas intracelulares de la biosíntesis de procolágeno. La biosíntesis de cadenas α y el procesamiento intracelular de las mismas, hasta formar la molécula de procolágeno, transcurren en diferentes compartimentos subcelulares. La mayoría de las modificaciones, desde las reacciones de hidroxilación y glicosilación hasta la formación del procolágeno, se producen en el lumen de retículo endoplásmico. En el aparato de Golgi se empaquetan dichas moléculas y se secretan al espacio extracelular. Las características de los sistemas enzimáticos que participan en el procesamiento intracelular se recogen en la tabla I.

ido descubriendo. Las cadenas α se nombran con un subíndice, indicándose entre paréntesis el tipo de colágeno. De este modo, el colágeno de tipo I, que está compuesto por dos cadenas iguales y una distinta, se reconoce como $[\alpha_1(I)]_2 \alpha_2(I)$ (figura 3). Con independencia de cuál sea el tipo de colágeno, las características de estas moléculas emanan de las de su precursor biosintético, la molécula de procolágeno (figura 4).

Biosíntesis de colágeno

Después del proceso de transcripción de los genes y del procesamiento del RNA mensajero, se sintetizan las cadenas polipeptídicas, que se modifican, originándose el procolágeno. Una vez secretado al espacio extracelular, y en función del tipo de colágeno considerado, el procolágeno puede remodelarse. El proceso culmina con el ensambla-

Tabla I. Sistemas enzimáticos que participan en el procesamiento intracelular y extracelular del colágeno

modificación y sistemas enzimáticos	sustratos y requerimientos
<i>etapas intracelulares</i>	
eliminación del péptido señal señal peptidasa	Cadenas pre- pro α .
hidroxilación del carbono 4 de prolina prolil 4-hidroxilasa	Prolina en posición Y (Gly-X- Pro). Requiere hierro, 2-cetoglutarato, O ₂ y ácido ascórbico. Inhibidores: agentes quelantes de hierro, análogos del 2-cetoglutarato, antibióticos α -lactámicos, Zn ²⁺ , poli-L-Pro y análogos de prolina.
hidroxilación del carbono 3 de prolina prolil 3-hidroxilasa	Prolina en posición X (Gly- Pro -4Hyp). Requiere hierro, 2-cetoglutarato, O ₂ y ácido ascórbico.
hidroxilación de lisina lisil hidroxilasa	Lisina en posición Y (Gly-X- Lys). Requiere hierro, 2-cetoglutarato, O ₂ y ácido ascórbico.
O-glicosilación de hidroxilisinas hidroxilisil-galactosil transferasa	UDP-galactosa e hidroxilisina. Requiere cationes divalentes. Inhibición por varios cationes divalentes y por UDP.
O-glicosilación de galactosil-hidroxilisina galactosil-hidroxilisil-glucozil transferasa	UDP-glucosa/galactosil-hidroxilisina. Requiere cationes divalentes. Inhibición por varios cationes divalentes y por UDP.
N-glicosilación oligosacaridil transferasa	-Asn-X-Ser(Thr)-
formación de enlaces disulfuro proteína disulfuro isomerasa	Cadenas polipeptídicas recién biosintetizadas.
interconversión <i>cis/trans</i> del enlace prolil peptidilo <i>cis/trans</i> isomerasa	Cadenas polipeptídicas recién biosintetizadas. Inhibición por ciclosporina A.
asociación de las tres cadenas.	No enzimático; participan caperonas.
<i>etapas extracelulares</i>	
eliminación del propéptido de la región amino-terminal procolágeno N-peptidasa	Una isoenzima actúa sobre procolágenos de tipo I y II y otra sobre el de tipo III. Requieren cationes divalentes (Ca ²⁺). Inhibición por péptidos sintéticos y agentes quelantes de cationes.
eliminación del propéptido de la región carboxilo-terminal procolágeno C-peptidasa	Procolágenos de tipo I, II y III. Similar a procolágeno N-peptidasa.
conversión de lisinas e hidroxilisinas en aldehídos lisil oxidasa	Lisinas e hidroxilisinas de los telopéptidos. Requiere cobre. Inhibidores: penicilamina, β -aminopropionitrilo y agentes quelantes del cobre.

je y estabilización, propio de cada tipo de colágeno, que proporciona la estructura macromolecular estable y adecuada a la función que realiza en los tejidos. Un esquema de la fase intracelular de la biosíntesis de colágeno se recoge en la figura 5. En el proceso de biosíntesis del colágeno participan al menos una decena de sistemas enzimáticos (tabla I).

La traducción de los RNAs mensajeros se realiza por ribosomas asociados al retículo endoplásmico. El péptido señal permite la transferencia de la cadena α al lumen del retículo endoplásmico. Estas secuencias señal son reconocidas y cortadas por la señal-peptidasa, enzima de la región luminal del retículo. Las cadenas pro α contienen extensiones adicionales en sus extremos, regiones denominadas propéptidos (figuras 4 y 5).

La hidroxilación de residuos de prolina y de lisina, modificación poco frecuente en otras proteínas, se realiza por tres sistemas enzimáticos; dos actúan sobre residuos de prolina (*prolil 4-hidroxilasa* y *prolil 3-hidroxilasa*), y el tercero, sobre residuos de lisina (*lisil hidroxilasa*). Estas enzimas actúan sobre residuos que ocupan una posición determinada en el triplete y cuando la cadena polipeptídica no está formando triple hélice, por lo que la hidroxilación debe completarse antes de la formación de dicha es-

tructura. Los mecanismos de la reacción son similares para las tres hidroxilasas, y su actuación requiere Fe²⁺, 2-cetoglutarato, oxígeno molecular y ácido ascórbico (vitamina C).

Los residuos de 4-hidroxiprolina son necesarios para el correcto ensamblaje de la molécula de procolágeno y para la estabilización de la triple hélice, ya que los grupos hidroxilo de la hidroxiprolina forman enlaces de hidrógeno entre las cadenas α . La importancia de estos residuos hace que la prolil 4-hidroxilasa sea uno de los blancos potenciales para la modulación farmacológica o el control de procesos fibróticos caracterizados por una producción excesiva de colágeno. Condiciones que impiden la hidroxilación de prolina (deficiencias en oxígeno, hierro o vitamina C) inhiben la formación de la triple hélice. En estados caracterizados por una fragilidad de la piel y de los vasos sanguíneos, asociados a deficiencias en vitamina C, las cadenas no hidroxiladas se degradan en el interior de la célula.

La hidroxilación de lisina es crítica para la estabilización de estructuras macromoleculares, ya que los residuos de hidroxilisina participan en la formación de enlaces de entrecruzamiento intra e intermoleculares. La deficiencia en *lisil hidroxilasa* impide que se formen los enlaces de entrecruzamiento, con la consecuente susceptibilidad a la degradación y debilidad mecánica de los tejidos.

Otra de las etapas implicadas en la biosíntesis de colágeno es la glicosilación de las cadenas de procolágeno. Los hidratos de carbono, principalmente galactosa y glucosilgalactosa, se unen a través de enlaces O-glicosídicos a hidroxilisinas situadas en dominios que formarán parte de la triple hélice. La reacción está catalizada por dos enzimas (*transferasas de retículo endoplásmico*) que requieren cationes divalentes. Al igual que las hidroxilasas, estas transferasas actúan sobre la cadena polipeptídica no integrada en la triple hélice. La extensión de la glicosilación es muy variable entre los diferentes tipos de colágeno e, incluso, dentro de un mismo tipo; cambia según el tejido y también con la edad. Se ha observado una relación inversa entre el contenido en hidratos de carbono y el diámetro de la fibra de colágeno, por lo que uno de los papeles asignados a la glicosilación es participar en la fibrillogénesis. Por otro lado, la glicosilación de ciertos residuos posibilita la interacción con otros componentes de la matriz extracelular.

Tras la selección de las cadenas, se inicia la alineación y asociación no covalente de las tres cadenas pro α a través de los extremos carboxilo-terminales. Se ha postulado la existencia de un sitio de nucleación, una región con 3-10 tripletes -Gly-Pro-Hyp-, a partir de la cual la propagación de la formación de la triple hélice queda ya sólo condicionada a la secuencia de aminoácidos de las cadenas polipeptídicas. La asociación de cadenas se estabiliza con la formación de puentes disulfuro, etapa catalizada por la enzima *disulfuro isomerasa*, participando también la *prolil-peptidil cis/trans isomerasa*, que cambia la configuración de enlaces de prolina.

La secreción de procolágeno se produce a través del aparato de Golgi. Se sabe que alteraciones en la hidroxilación de prolina, debidas a una baja disponibilidad de cofactores (Fe^{2+} , O_2), están asociadas a un procesamiento incorrecto del procolágeno, lo que provoca una disminución en su velocidad de secreción.

Todas estas reacciones intracelulares modifican, en mayor o menor grado, las cadenas pro α de los diferentes tipos de colágeno. Sin embargo, el procesamiento extracelular del procolágeno es distinto en función del tipo de colágeno de que se trate y de la estructura supramolecular que deba formar en un tejido determinado.

Tipos de colágeno

Colágenos fibrilares

Los colágenos fibrilares pierden en el espacio extracelular las regiones N- y C-terminales de las moléculas de procolágeno, quedando la triple hélice preparada para la formación de fibras (figura 6). Dos metaloproteinasas neutras, conocidas como *procolágeno proteinasas*, que requieren calcio y sólo actúan sobre moléculas en triple hélice, convierten el procolágeno en colágeno.

En este grupo homogéneo se incluyen los colágenos que forman fibras resistentes, estabilizadas por enlaces cova-

lentes, como estructura supramolecular. En él se encuentran los inicialmente descritos de tipo intersticial (tipos I, II y III) y los de tipo V y XI. El colágeno de tipo I es el más abundante, y representa el principal componente fibrilar en muchos tejidos. El colágeno de tipo III se encuentra en casi todos los tejidos que contienen colágeno de tipo I pero en cantidades muy inferiores. Sus niveles son elevados durante el desarrollo fetal si bien disminuyen progresivamente con la edad. El colágeno de tipo II es el principal colágeno de cartilago. Los colágenos V y XI, por su bajo porcentaje en relación al contenido total de colágeno en estos tejidos, son minoritarios. Éstos retienen parte de la extensión amino terminal del precursor y participarían en el control del diámetro de la fibra de colágeno.

La estructura madura de los colágenos fibrilares consiste en un solo dominio colagenoso, una triple hélice continua de 300 nm (aproximadamente 1 000 aminoácidos), con unas cortas regiones en los extremos que no adoptan esta estructura, los telopéptidos (figura 6). Las triples hélices de las moléculas maduras de colágeno agre-

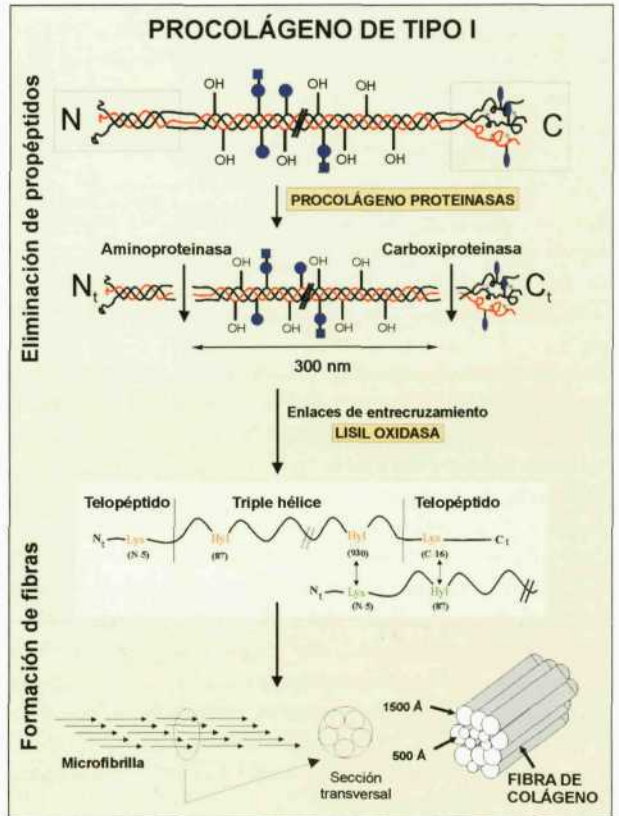


Fig. 6.— Formación de fibras y redes de colágeno en el espacio extracelular. Procesamiento del colágeno de tipo I y formación de fibras. Las procolágeno proteinasas actúan sobre el procolágeno, que pierde los dominios no colagenosos de los extremos. La triple hélice resultante agrega lateralmente formando microfibrillas; residuos de lisina e hidroxilisina son transformados por la lisil oxidasa en los correspondientes aldehídos, formándose enlaces de entrecruzamiento covalentes. Se recuadra la posición de las lisinas de los telopéptidos y de las hidroxilisinas de la triple hélice que participan en la formación de este tipo de enlaces entre dos cadenas α .

gan de forma espontánea en el espacio extracelular por interacciones iónicas e hidrofóbicas. La secuencia de aminoácidos determina un alineamiento de forma paralela y desplazada, ensamblándose los monómeros cabeza-cola, formando las fibrillas de colágeno. Sin embargo, estas interacciones iniciales no covalentes, que se establecen entre las moléculas de colágeno que forman la fibrilla, no proporcionan resistencia mecánica a estas estructuras. Para responder a las demandas estructurales para las que han sido diseñadas (fuerza tensil y estabilidad mecánica), se requiere un proceso adicional de estabilización por formación de enlaces covalentes de entrecruzamiento. Los residuos implicados en la formación de estos enlaces estabilizadores son lisinas e hidroxilisinas localizadas en los telopeptidos o en regiones de la triple hélice relajadas (tripletes que contienen poca prolina) (figura 6). Un requerimiento previo para la formación de estos enlaces es la actuación de la *lisil oxidasa*, enzima que cataliza la desaminación oxidativa de cadenas de lisina e hidroxilisina, convirtiéndolas en los correspondientes aldehídos (figura 7). Posteriormente se producen reacciones químicas de entrecruzamiento, pero sin la participación de sistemas enzimáticos, complicándose cada vez más este tipo de estabilización en el que pueden participar otros aminoácidos (figura 7). Esto explicaría las modificaciones en las propiedades de la piel observadas con el envejecimiento.

La composición de la fibra es uno de los factores de los que depende el diámetro de la misma. Las fibras de colágeno pueden estar formadas por uno o varios tipos de colágeno. En cartílago se han detectado fibras con un núcleo de colágeno de tipo XI revestido con colágeno de tipo II. También se ha descrito la posible coexistencia de colágeno de tipo I, tipo III y tipo V en la misma fibra. Uno de los colágenos minoritarios fibrilares, el tipo V, genera un núcleo inicial sobre el que copolimerizan los colágenos de tipo I y tipo III (figura 8).

Colágenos no fibrilares

En el resto de los colágenos (tipos IV, VI-X y XII-XIX) se detecta una gran heterogeneidad en cuanto a su estructura, localización tisular, organización supramolecular y función. En general, la repetición de los tripletes queda interrumpida en una o varias localizaciones que pueden ser más o menos extensas. Así, estas moléculas no están constituidas por una triple hélice continua, sino que contienen dominios globulares en los extremos y también separando regiones en triple hélice. Además, el procesamiento de la molécula precursora, pérdida de las extensiones amino y carboxilo terminales, puede no producirse, siendo en estos casos el propio procolágeno la molécula con la que se inicia el ensamblaje molecular.

Colágenos asociados a fibras

Son moléculas en las que las regiones en triple hélice se alternan o interrumpen con regiones no colagenosas de lon-

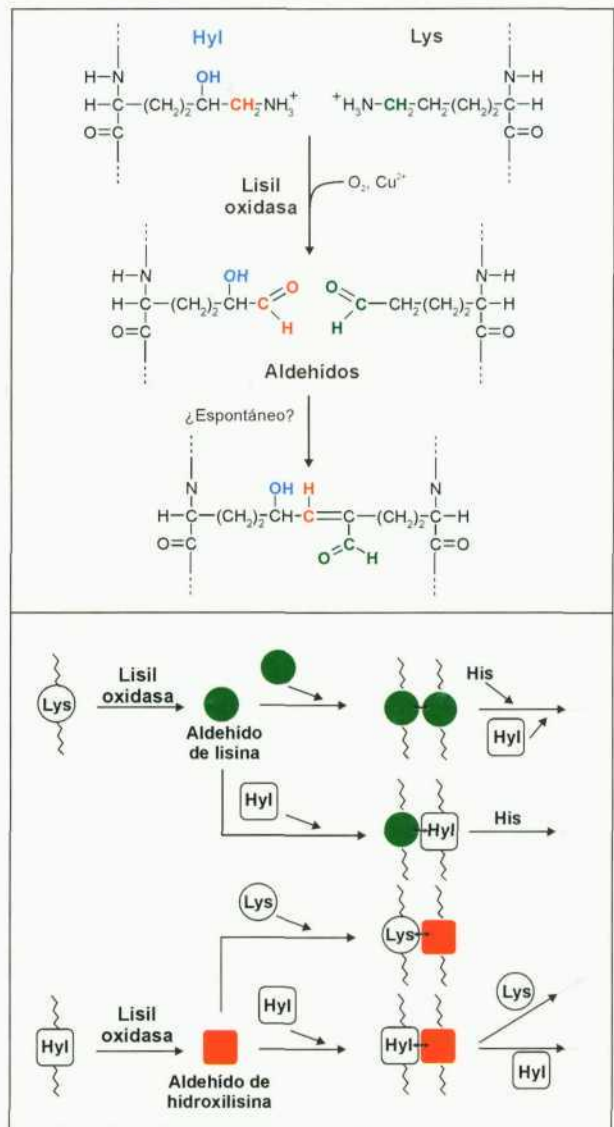


Fig. 7.—Formación de enlaces de entrecruzamiento. Los residuos de lisina (Lys) o hidroxilisina (Hyl) se convierten en los correspondientes aldehídos por acción de la lisil oxidasa. Estos grupos pueden reaccionar para formar enlaces covalentes. La reacción entre dos aldehídos de lisina se muestra en la parte superior de la figura. En la parte inferior se esquematizan algunas de las posibles combinaciones entre residuos de Lys, Hyl y los correspondientes aldehídos. Los productos de condensación que se obtienen en estas reacciones pueden ser complejos, ya que pueden participar dos o más aminoácidos, rindiendo productos de condensación bi, tri y tetrafuncionales.

gitud variable, manteniendo todas ellas una gran extensión amino terminal que les impide formar fibras. Sin embargo, los diferentes dominios funcionales permiten a estos colágenos interactuar con las fibras, controlando su diámetro, y proyectarse hacia el exterior de las mismas, donde se expone un dominio que posibilita la interacción con otros componentes de la matriz (figura 8). A este grupo de colágenos, de tipo IX, XII, XIV y XX, este último recientemente descrito, se les conoce por las siglas FACIT (*Fibril-Associated Collagens with Interrupted Triple helices*).

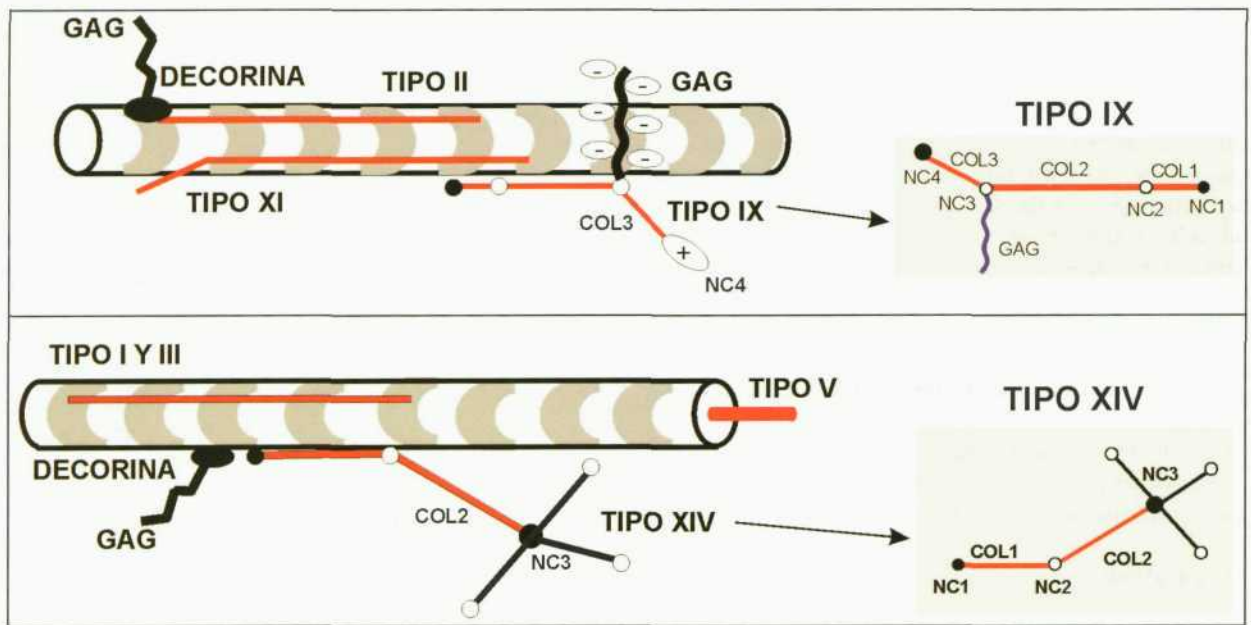


Fig. 8.—Fibras de colágenos intersticiales y colágenos asociados a fibras. Las fibras de colágeno del cartilago están constituidas por moléculas de colágeno de tipo II y tipo XI revestidas de colágeno de tipo IX; en su superficie se asocian moléculas de proteoglicanos, como la decorina (parte superior). En el estroma, las fibras están formadas por un núcleo de colágeno de tipo V revestido por colágenos de tipo I y III; en la superficie de la fibra se asocia el colágeno de tipo XIV (parte inferior).

En el colágeno de tipo IX, molécula heterotrimérica prototipo de esta subfamilia, coexisten tres dominios colagenosos y cuatro no colagenosos. En la figura 8 se recoge la asociación descrita en cartilago, donde dos dominios en triple hélice del colágeno de tipo IX interaccionan con el colágeno de tipo II de la fibra en una asociación lateral. Sin embargo, un tercer tramo de hélice (COL3) proyecta el dominio no colagenoso NC4 fuera de la fibra. En la superficie de las fibras, esta molécula interacciona de forma covalente por entrecruzamientos de lisina con el telopeptido amino terminal del colágeno de tipo II. Un aspecto curioso de este colágeno es que a la cadena α_2 (IX), en el dominio NC3, puede asociarse una molécula de glicosaminoglicano. Esta propiedad ha sido descrita también en una de las formas de los colágenos de tipo XII y XIV.

Los colágenos homotriméricos de tipo XII y XIV se asocian a la superficie de las fibras de colágeno de tipo I de una forma similar, modulando la interacción de las fibras con otros componentes de la matriz extracelular (figura 8). Los colágenos de tipo XVI y XIX, que contienen cinco subdominios en triple hélice, se han clasificado con los asociados a fibras, ya que parece que contienen uno o dos dominios comunes con el colágeno de tipo IX. El colágeno de tipo XIX también se ha detectado en zonas de los basamentos membranosos y regiones vasculares. Estos datos apuntan a que estos colágenos, junto con los de tipo XV y XVIII, podrían formar un nuevo subgrupo de colágenos distribuidos en zonas de los basamentos membranosos. Su papel se centraría en establecer interacciones estroma-basamento membranosos y podrían tener una implicación en procesos angiogénicos y patológicos.

Colágenos que forman redes

En este grupo se incluyen los colágenos de tipo IV, VIII y X. El colágeno de tipo IV es el principal componente estructural de la lámina densa de los basamentos membranosos. El monómero de 395 nm es más largo que el de los colágenos intersticiales; el procolágeno de tipo IV no se procesa después de la secreción, y se asocia formando una red o malla tridimensional flexible. El procolágeno de tipo IV mantiene las regiones de los propéptidos y presenta pequeñas alteraciones en zonas de la triple hélice que otorgan a ésta flexibilidad. Es el primer colágeno en el que se describieron imperfecciones en los tripletes Gly-X-Y por inclusión o delección de aminoácidos. La molécula está constituida por tres dominios, el amino terminal o región 7S, la triple hélice interrumpida y el dominio NC1 en el extremo carboxilo terminal. Las moléculas se asocian formando redes o mallas tridimensionales estabilizadas covalentemente (figura 9). Las regiones amino terminales de cuatro moléculas de colágeno de tipo IV se asocian de forma antiparalela y solapándose, generando el dominio 7S. Además de los puentes disulfuro, la lisil oxidasa actúa sobre residuos de este dominio 7S, por lo que la estabilización se produce por entrecruzamientos covalentes semejantes a los de los colágenos fibrilares. Además, interaccionan las regiones globulares carboxilo terminales (NC1); los puentes disulfuro que se establecen entre los dominios NC1 de dos moléculas diferentes son otros de los enlaces que contribuyen a la estabilización de las redes de colágeno.

La forma $[\alpha_1(\text{IV})]_2 \alpha_2(\text{IV})$ es la más ubicua en los basamentos membranosos, pero hay hasta seis cadenas po-

lipéptidas diferentes que, según se asocien, forman las distintas variantes de colágeno de tipo IV presentes en diferentes tejidos.

Los colágenos de tipo VIII y X, con casi la mitad de los aminoácidos que los intersticiales, alrededor de unos 700 residuos, son los colágenos más cortos y forman redes hexagonales. El colágeno de tipo VIII, aunque también localizado en otros tejidos, es un componente estructural básico de la membrana de Descemet, sintetizado por las células del epitelio de la córnea (figura 2). En el cartílago, además de los colágenos de tipo II y IX, que son biosintetizados por todos los condrocitos, se ha descrito otro colágeno, el de tipo X. Éste presenta una localización restringida y es biosintetizado únicamente por condrocitos hipertróficos. Las estructuras que forma este colágeno homotrimérico pueden reforzar la matriz extracelular en la zona hipertrófica de la placa de crecimiento.

Otros colágenos

El colágeno de tipo VI, colágeno microfibrilar, forma filamentos con glóbulos. Es un heterotrimero en el que una triple hélice pequeña de 105 nm queda flanqueada por dos dominios no colagenosos que contribuyen con casi los dos tercios a la masa de la molécula. Tiene una estructura modular multidominio con regiones homólogas a las encontradas en otras proteínas. La estructura molecular básica para la constitución de las microfibrillas es un tetrámero, quedando los dominios globulares expuestos hacia el exterior de las mismas (figura 10).

Los colágenos de tipo VII y XVII están asociados con estructuras especializadas ancladas a los basamentos membranosos. El colágeno de tipo VII, homotrimero con una distribución limitada (piel, mucosa oral y cérvix), es el

principal componente de las fibras de anclaje (figura 10). Éstas anclan los basamentos membranosos al estroma, reforzando la unión de células epiteliales al estroma adyacente. La triple hélice de 420-450 nm es la más larga descrita para los colágenos de vertebrados; presenta discontinuidades y está flanqueada por dos dominios no colagenosos. En el extremo amino terminal de la molécula precursora se localiza una pequeña región globular (NC2), que participa en el ensamblaje de las moléculas. Los procolágenos agregan antiparalelamente para formar un dímero, solapándose en una región que se estabiliza por puentes disulfuro. Tras la ruptura del dominio NC2, los dímeros se asocian lateralmente formando una estructura empaquetada donde los extremos interaccionan, por un lado, con la lámina densa y, por el otro, con las placas de anclaje.

En los hemidesmosomas, estructuras especializadas de las regiones dermo-epiteliales que afirman la dermis al basamento membranosos, se ha localizado el colágeno de tipo XVII asociado a la membrana celular. Este colágeno se ha agrupado con el de tipo XIII, que también contiene un dominio transmembrana, en la subfamilia de colágenos asociados a membrana, conocidos ahora como MACITs (*Membrane-Associated Collagens with Interrupted Triple helices*). Los colágenos de tipo XV y XVIII de los basamentos membranosos se han clasificado en la subfamilia de las multiplexinas (*multiple triple-helix domain and interruptions*). Se caracterizan por poseer un dominio central colagenoso interrumpido y flanqueado por grandes extensiones amino y carboxilo terminales. Al fragmento carboxilo terminal del colágeno de tipo XVIII, denominado endostatina, se le ha asignado un papel antiangiogénico e inhibidor del crecimiento tumoral.

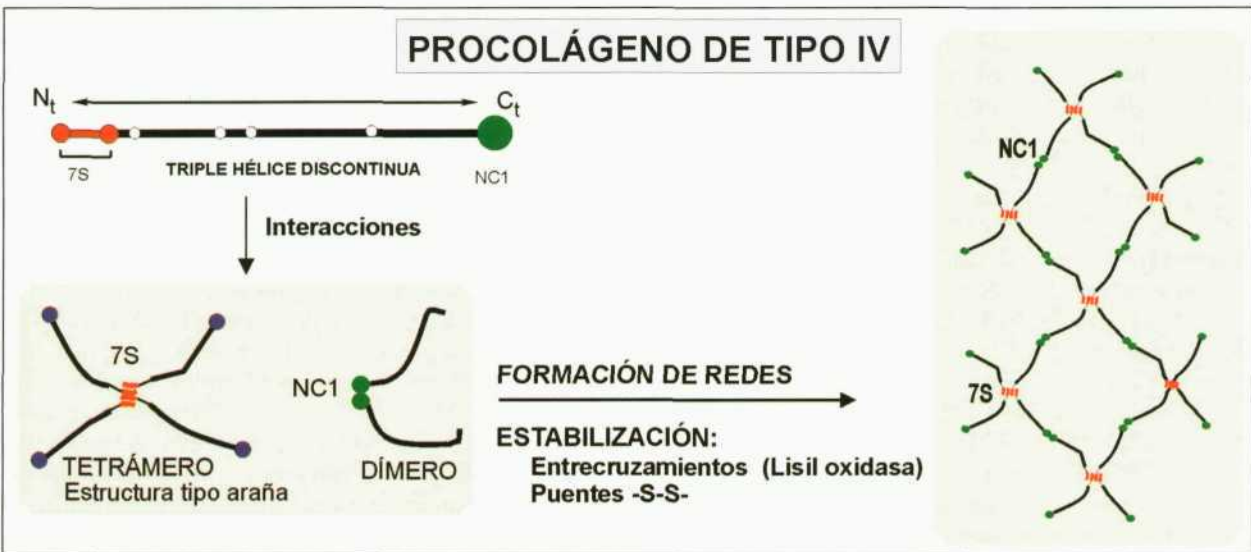


Fig. 9.— Formación de redes de colágeno de tipo IV. La molécula de procolágeno de tipo IV, flexible y con inclusiones y deleciones en la secuencia del triplete Gly-X-Y, mantiene los dominios no colagenosos. La interacción de moléculas de procolágeno de tipo IV, que se produce a través de las regiones 7S y NC1, conlleva la formación de dímeros, tetrámeros y, en último término, redes tridimensionales. Éstas se estabilizan por enlaces covalentes de entrecruzamiento y por puentes disulfuro.

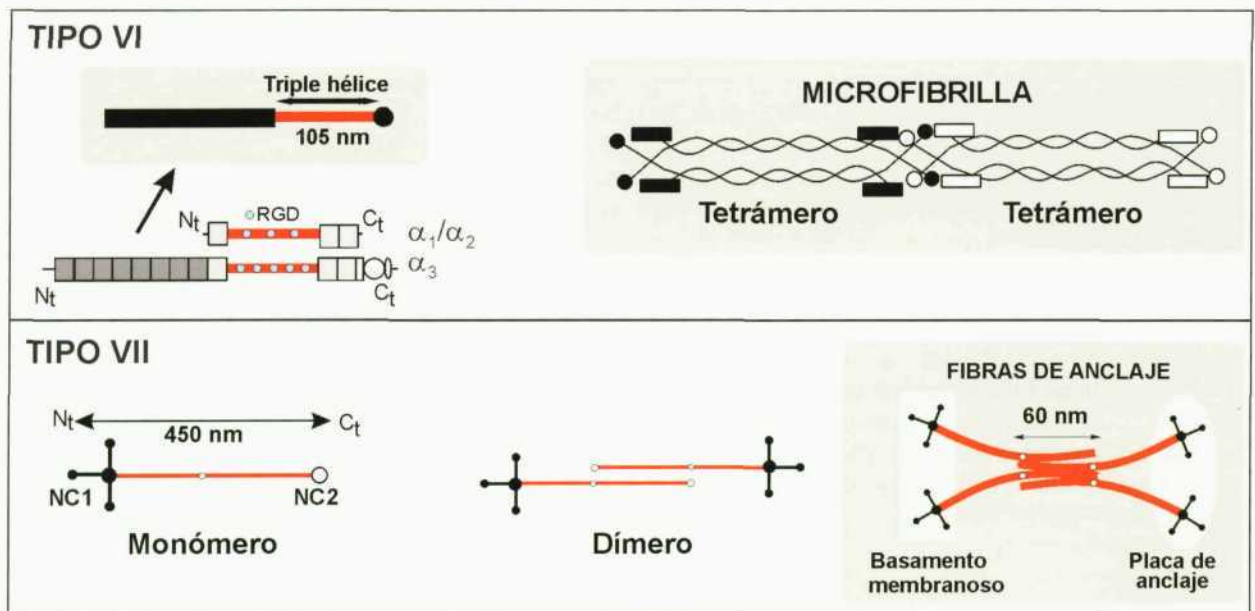


Fig. 10.— Características y versatilidad en la organización supramacromolecular de diferentes tipos de colágeno. Tres cadenas α (VI), una de ellas con una extensión no colagenosa de gran tamaño, forman las moléculas de colágeno de tipo VI; los monómeros se entrelazan formando microfibrillas en las que parte de los dominios globulares se exponen al exterior. Las moléculas de colágeno de tipo VII, más largas y flanqueadas por dos dominios no colagenosos (NC), agregan cabeza-cabeza formando dímeros. Los monómeros se asocian formando mayores cuyos extremos interactúan con los basamentos membranosos y las placas de anclaje.

Los genes de los colágenos

Los análisis genéticos han demostrado que los genes que codifican las cadenas de colágeno se encuentran dispersos en el genoma, y la expresión de un determinado tipo de colágeno está sometida a un riguroso control. Los genes de las cadenas $\text{pro}\alpha_1$ y $\text{pro}\alpha_2$ del colágeno de tipo I se encuentran en los cromosomas 17 y 7, respectivamente. Los colágenos de tipo IV y tipo VI constituyen una excepción, ya que, para las cadenas $\text{pro}\alpha_1$ (IV) y $\text{pro}\alpha_2$ (IV), los genes se encuentran próximos en el cromosoma 13, y los de las cadenas $\text{pro}\alpha_1$ (VI) y $\text{pro}\alpha_2$ (VI), en el cromosoma 21. Sin embargo, el gen codificador de la cadena $\text{pro}\alpha_3$ (IV) está en el cromosoma X, localización que puede relacionarse con la mutación que produce la enfermedad renal asociada al cromosoma X (síndrome de Alport). Los que codifican las cadenas $\text{pro}\alpha$ de los colágenos fibrilares presentan bastantes similitudes; son relativamente complejos, con una estructura básica consistente en 52 exones. De ellos, 42 codifican la región en triple hélice de la cadena $\text{pro}\alpha$ de colágenos de tipo II y III, y 41 la cadena $\text{pro}\alpha$ del colágeno de tipo I. En la secuencia de los exones se observa la combinación y repetición de unidades básicas de 54 pares de bases, que codifican seis tripletes -Gly-X-Y-, o de 45 pares de bases, que codifican cinco tripletes.

PATOLOGÍAS ASOCIADAS A LA MOLÉCULA DE COLÁGENO

Durante muchas décadas existió el convencimiento de que un grupo de enfermedades estaban directa o indirectamente

relacionadas con el colágeno. La evidencia definitiva surgió de estudios realizados sobre enfermedades genéticas y, desde entonces, se han llevado a cabo numerosas investigaciones para descubrir la base molecular de estos desórdenes hereditarios. La síntesis anormal del colágeno o las alteraciones en su estructura y en la interacción con otros componentes de la matriz producen numerosas disfunciones en órganos, tales como alteraciones en el sistema cardio-vascular (aneurismas aórticos y arteriales, mal funcionamiento de las válvulas cardíacas), en el ocular (dislocación de lentes), en el hueso (fragilidad ósea y facilidad para que se produzcan fracturas), en la piel (cicatrización deficiente y distensibilidad inusual) y en las articulaciones (hipermovilidad, artrosis). El conocimiento que actualmente se está alcanzando sobre las alteraciones genéticas tiene, además, aplicaciones en el pronóstico de una enfermedad. Si el defecto molecular puede determinarse, será posible predecir, al menos en cierto grado, la evolución natural de la enfermedad y tomar precauciones o actuar para paliar sus síntomas.

Las enfermedades del colágeno comprenden un grupo heterogéneo de alteraciones con manifestaciones pleiotrópicas y herencia monogénica; son conjuntos de complejidad variable. Como se recoge en la tabla II, su naturaleza puede ser hereditaria o adquirida, y una patología puede ser el resultado de una alteración primaria, por ejemplo, mutación en un gen de colágeno, o secundaria, si el colágeno se modifica a causa de una alteración que no está relacionada directamente con esta molécula.

La relación de enfermedades hereditarias cuyo defecto primario reside en la molécula de colágeno incluye, al me-

Tabla II. Patologías asociadas al colágeno

enfermedades hereditarias	enfermedades adquiridas
síndrome de Ehlers-Danlos	deficiencias nutricionales
variantes de osteogénesis imperfecta	respuesta a la inflamación
epidermolisis bullosa	fibrosis
condrodisplasias	aterosclerosis
síndrome de cutis laxa	artrosis
síndrome de Menkes	envejecimiento prematuro
homocistinuria	neoplasia
síndrome de Marfan (?)	esclerodermia

nos, el síndrome de Ehlers-Danlos, la osteogénesis imperfecta, la epidermolisis bullosa, varias condrodisplasias y el cutis laxa. El colágeno también se altera, pero de forma secundaria, en el síndrome de Menkes (deficiencia en la absorción de cobre) y en la homocistinuria (deficiencia en la cistationina sintetasa). Las primarias están causadas normalmente por mutaciones en los genes que codifican para el colágeno o por alteraciones en la cantidad o actividad de las enzimas encargadas de la biosíntesis del mismo. Tan sólo considerando los diferentes tipos del síndrome de Ehlers-Danlos, que se comentarán posteriormente, se puede mostrar la diversidad de causas que pueden producir una enfermedad. Las mutaciones, en este caso, conducen a diferentes fenotipos que afectan a la estructura del colágeno, a su expresión, al procesamiento de los extremos, a distorsiones en el entrecruzamiento covalente estabilizador de la fibras de colágeno, a su maduración o a la fibrillogénesis. Además, se puede afectar potencialmente la producción de otras proteínas no colágenas, como es el caso de los proteoglicanos.

Numerosas mutaciones en los genes de las cadenas α de colágeno son responsables de diversas enfermedades del tejido conectivo (tabla III). A la complejidad de estos genes, con los inherentes problemas que pueden surgir en el proceso de eliminación de exones, se suman las consecuencias drásticas que pueden originarse, alterándose la estructura, por la sustitución de un residuo en una cadena de colágeno. Sólo considerando el colágeno de tipo I, se han identificado un centenar de mutaciones en los genes de las cadenas $\text{pro}\alpha_1(\text{I})$ y $\text{pro}\alpha_2(\text{I})$ que originan distintas patologías. La mayoría de las mutaciones críticas en los colágenos fibrilares afectan a las glicocolas de los tripletes de las regiones en triple hélice, alterándose la formación de la triple hélice y el proceso de secreción del procolágeno. Si la formación de la triple hélice se retrasa, las hidroxilasas y transferasas modifican más extensamente el dominio colágeno, provocando una degradación rápida del monómero secretado o bien que las moléculas anómalas sean incapaces de formar estructuras supramoleculares. En la hipocondrogénesis se ha detectado una mutación en la cadena α del colágeno de tipo II (sustitución G574S) que produce una disminución de la secreción, un procesamiento anormal del procolágeno de tipo II y una formación de fibras anómala. Sin embargo, la misma mutación (G769S), en este caso afectando a otro triplete,

provoca un cambio en los tipos de colágeno sintetizados en el cartilago.

La importancia fisiopatológica de los basamentos membranosos ha quedado patente tras la caracterización de defectos genéticos que afectan a las cadenas de colágeno de tipo IV. No se han descrito mutaciones causantes de enfermedades que afecten a los genes de las cadenas del heterotrímero $[\alpha_1(\text{IV})]_2\alpha_2(\text{IV})$; estas mutaciones son letales dada la distribución ubicua de esta molécula. Sin embargo, las mutaciones en los genes de otras cadenas de este colágeno pueden ser las responsables de anomalías que sólo afecten a determinados órganos. En este sentido, en el *síndrome de Alport* asociado al cromosoma X se altera uno de los tipos de colágeno de tipo IV, no muy abundante, compuesto por las cadenas $\alpha_3(\text{IV})$ y $\alpha_4(\text{IV})$. En este síndrome también se han detectado mutaciones puntuales en el gen de la cadena $\alpha_5(\text{IV})$ que producen la consiguiente disfunción de los basamentos membranosos de la lámina basal glomerular. Tres mutaciones afectan a glicocolas de los tripletes de dominios en triple hélice (G325R, G521C y G1143D) y otras dos alteran la región carboxilo terminal (W1536S y C1564S). Aunque cada una de ellas está asociada a una manifestación clínica diferente, a nivel molecular, las interacciones necesarias para el ensamblaje de los basamentos membranosos se modifican. En la *leiomiomatosis difusa* se han descrito mutaciones en los genes de las cadenas $\alpha_6(\text{IV})$ y $\alpha_5(\text{IV})$.

La composición de la fibra es uno de los factores implicados en el control del diámetro de la misma. La copolimerización del colágeno de tipo XI (minoritario fi-

Tabla III. Enfermedades hereditarias humanas causadas por mutación en los genes de colágeno

Síndrome de Ehlers-Danlos	
tipo VII	COL1A1, COL1A2
tipo IV	COL3A1
tipo II	COL5A1
Osteogénesis imperfecta	
	COL1A1, COL1A2
Condrodisplasias	
acondrogénesis II	COL2A1
hipocondrogénesis	COL2A1
displasia espondiloepifisiaria congénita	COL2A1
displasia de Kniest	COL2A1
síndrome de Stickler	COL2A1, COL11A1 COL11A2
condrodisplasia de Schmid tipo metafisiario	COL10A1
displasia espondilometafisiario	COL10A1
síndrome de Marshall	COL11A1
Síndrome de Alport	
autosómico recesivo	COL4A3, COL4A4
ligado al cromosoma X	COL4A5
con leiomiomatosis	COL4A5, COL4A6
Epidermolisis bullosa	
formas distróficas	COL7A1
juncional	COL17A1
atrófica benigna	COL17A1

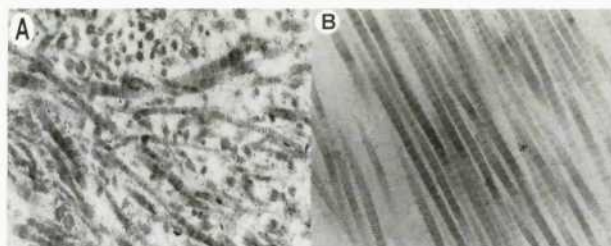


Fig. 11.— Degradación de fibras de colágeno en tumores de adenocarcinoma de colon. En muchos tumores la matriz extracelular aparece alterada. Por microscopía electrónica se detectan las fibras de los colágenos intersticiales que, en este tumor, se visualizan como inmaduras, sin formar o degradadas (A), cuando se las comparan con el aspecto que presentan en el tejido control (B).

brillar) con colágeno de tipo II controla el diámetro de las fibras de colágeno en el cartílago (figura 8). Los estudios con el colágeno de tipo XI permitieron describir *la primera enfermedad genética humana causada por una mutación en un gen de un colágeno fibrilar minoritario* (sustitución de glicocola por arginina), que causa el *síndrome de Stickler*. También se ha apuntado a este colágeno como una de las potenciales moléculas alteradas en la osteoartritis. Mutaciones en el gen de colágeno de tipo X, que forma redes que refuerzan la matriz extracelular en la zona hipertrofica de la placa de crecimiento, causan la *condrodiasplasia de Schmid*. Recientemente se han descrito mutaciones en otro colágeno minoritario, el de tipo XVII, que producen un tipo de *epidermolisis bullosa*.

Además de toda la gama de enfermedades genéticas hereditarias, el espectro se amplía al incluir las patologías adquiridas, aspectos oncológicos y la implicación del colágeno en respuestas inmunológicas (tabla II). Algunas de estas enfermedades están relacionadas con disfunciones en el complejo proceso de biosíntesis del colágeno. Deficiencias en hierro o vitamina C, condiciones que impiden la hidroxilación de prolina, bloquean la formación de la triple hélice, degradándose las cadenas no hidroxiladas en el interior de la célula. Por otro lado, se ha observado que, con el envejecimiento, se incrementa la contribución de la glicosilación no enzimática, proceso que ha relacionado al colágeno con estados asociados a hiperglucemia en la diabetes microangiopática.

En el desarrollo de tumores se ha observado una variación en la cantidad y tipos de colágenos biosintetizados. En ciertos tumores, la cantidad de colágeno se reduce con respecto a la del tejido control y las fibras de colágeno del estroma tumoral aparecen distorsionadas; su aspecto corresponde a fibras sin formar o a fibras en proceso de degradación (figura 11). Por el contrario, otros tipos de tumores se pueden caracterizar por un incremento en el contenido en colágeno. Los colágenos también desempeñan un papel central patogénico en ciertos desórdenes autoinmunes; en una variedad de enfermedades autoinmunes se ha observado la presencia de anticuerpos frente a diferentes colágenos. El síndrome de Goodpasture, que afecta particularmente a los basamentos membranosos del

glomérulo renal y del pulmón, se caracteriza por la producción de anticuerpos frente al dominio NC1 de la cadena $\alpha_3(\text{IV})$. También hay evidencia experimental de que el colágeno de tipo II desempeña un papel crítico como autoantígeno en la artritis reumatoide; el colágeno de tipo I, en la *esclerodemia*, y el colágeno de tipo VII, en la *epidermolisis bullosa* adquirida.

Síndrome de Ehlers-Danlos

Antecedentes

La primera descripción de un individuo que padecía el síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) se debe a J. van Meek'ren (1611-1666), médico de Amsterdam, que en 1657 describe a «un joven español de las islas Canarias, de 23 años, que tiene capacidad para estirar su piel». El mismo caso se recoge en 1668, acompañado de un grabado de observaciones médico-quirúrgicas, donde se muestra la gran elasticidad de la piel del pecho del paciente.

Actualmente esta enfermedad se diagnostica a través de métodos clínicos, bioquímicos, morfológicos y funcionales. Sin embargo, de forma retrospectiva, y con valor didáctico, se han relatado anécdotas y descripciones pintorescas de personas que se consideraban como curiosidades por sus inusuales características físicas y que se dedicaban a realizar giras o trabajaban en circos mostrando sus habilidades. Así, la primera documentación fotográfica de una persona que padecía EDS data de 1880; la fotografía se había incorporado como método de documentación clínica en 1850. Charles Eisenmann, fotógrafo de retratos instantáneos, inmortalizó a Felix Wehrle, conocido como «el hombre elástico», que tenía «una gran capacidad para estirar su piel a una distancia prodigiosa para posteriormente retornar a su posición. Además, dada la gran movilidad de sus dedos, podía hacerlos girar hasta tocar la parte anterior y posterior de la muñeca». Al parecer, su carrera se ensombreció por las hazañas más espectaculares de James Morris, conocido como «el hombre de goma», que podía estirar la piel de su garganta hasta los ojos.

El nombre de esta enfermedad se debe a Edvard Ehlers (1863-1937), un dermatólogo de Copenhague que, en 1901, describió a un paciente de cutis laxa, y al dermatólogo parisino Henri-Alexandre Danlos (1844-1912), que describió, en 1908, a otro paciente con la piel fina, frágil e hiperelástica. En 1955, L. Jansen sugirió que el colágeno debía de estar implicado en estos defectos.

El síndrome de Ehlers-Danlos es un grupo muy heterogéneo de desórdenes hereditarios que afectan a la piel, ligamentos, articulaciones, vasos sanguíneos, órganos internos, etc. Todos los órganos, excepto el sistema esquelético, son frágiles. Aunque los datos relativos a la incidencia de esta patología son muy variables, en algún caso se recogen cifras de 1/5 000 personas. A pesar de los cambios genéticos heterogéneos que se han descrito en esta patología, las repercusiones en el organismo tienen un limitado repertorio de cambios morfológicos y fun-

Tabla IV. Defectos moleculares y características en el síndrome de Ehlers-Danlos

tipo y defecto primario	características clínicas
Tipo I deficiencias en la fibrillogénesis	Piel hiperelástica y extensible, frágil y pulverizable. Articulaciones hipermovibles. Ruptura de membranas y terminación prematura del embarazo. Deformidades músculo-esqueléticas. Complicaciones vasculares e intestinales.
Tipo II mutaciones en genes de colágeno de tipo V	Forma menos severa. Elasticidad, extensibilidad y movilidad ligeramente aumentada, pero limitada a piel y articulaciones de pies y manos.
Tipo III	Pocas anomalías en piel. Laxitud en articulaciones generalizada. Dislocaciones y artritis.
Tipo IV mutaciones en el gen COL5A1 (colágeno de tipo III)	Síndrome arterial (ruptura de arterias). Piel fina y pulverizable pero no hiperelasticidad. Mínima hipermovilidad de articulaciones, limitada a manos y pies.
Tipo V deficiencia en lisil oxidasa	Piel hiperextensible, pero no frágil; articulaciones moderadamente hiperextensibles. Estatura baja, hernias inguinales.
Tipo VI deficiencia en lisil hidroxilasa	Síndrome ocular (desprendimiento de retina). Alteraciones en piel y articulaciones. La esclera es fina, azul y frágil. Hipotonía muscular. Osteoporosis.
Tipo VII procolágeno N-proteinasa. mutaciones en genes COL1A1 y COL1A2 (colágeno de tipo I)	Alteraciones en piel ligeras. Articulaciones muy movibles y ligamentos alterados. Luxaciones recurrentes. Hipotonía muscular. Pequeña estatura.
Tipo VIII	Moderada fragilidad y suave hiperextensibilidad de la piel. Poca hipermovilidad de articulaciones. Enfermedad periodontal y pérdida prematura de dientes.
Tipo IX alteración de la actividad de la lisil oxidasa	Piel laxa, pero poco elástica. Hipermovilidad de articulaciones moderada. Cicatrización normal.
Tipo X defecto en fibronectina	Disfunción plaquetaria debido a alteración en fibronectina plasmática y celular. Alteraciones en piel y articulaciones.

cionales. En 1967 se estableció una clasificación en tres grupos pero, posteriormente, se incrementó a diez tipos basados en una combinación de criterios clínicos, genéticos y bioquímicos; además, en alguno de ellos ya se han descrito subgrupos. Sin embargo, muchos pacientes no se pueden incluir en ninguna de estas diez categorías. Los diez tipos de Ehlers-Danlos, así como algunas de sus características, se recogen en la tabla IV. Los tipos autosómicos dominantes se asocian a mutaciones en las moléculas de colágeno, y los tipos recesivos, a defectos en sistemas enzimáticos implicados en la biosíntesis de colágeno.

De forma general, los síntomas y alteraciones más comunes afectan a la piel y a las articulaciones. La piel es blanquecina, fina, blanda y delgada, y muestra una hiperelasticidad cutánea o hiperextensibilidad que varía según la localización corporal. En algunas áreas, la piel hiperelástica parece estar poco adherida al tejido subcutáneo, se extiende fácilmente y retorna a su posición original. Las manos, por ejemplo, pueden tener un aspecto de guantes finos y anchos, poco adaptados a la estructura músculo-esquelética. La fragilidad cutánea se refleja en una cicatrización anormal, mostrando la piel en las áreas dañadas, frecuentemente pigmentadas, un aspecto semejante al papel de cigarrillo. Algunos pacientes pueden tocarse la punta de la nariz con la lengua. La hipermovilidad de las articulaciones parece ser el resultado de la laxitud de los ligamentos y de los tendones de la articulación, asociado todo ello, posiblemente, con una hipotonía muscular que facilita las contorsiones de los dedos y miembros

(figura 12). Aunque las anomalías óseas son menos frecuentes, los enfermos pueden presentar pies planos, dislocaciones de las articulaciones, ocasionales o habituales en función de la laxitud de las mismas, deformidad de la columna, deformidad de la pared torácica y osteoartritis. Las complicaciones gastrointestinales son escasas a pesar de las alteraciones que sufre el tracto gastrointestinal, aunque se pueden formar hernias inguinales y umbilicales, o perforaciones. También pueden padecer alteraciones neuromusculares, oculares y orales.



Fig. 12.— Hiper movilidad de articulaciones. Una de las características detectadas en el síndrome de Ehlers-Danlos es la hiper movilidad de las articulaciones. Se muestra la facilidad para hacer girar los dedos desde la parte posterior de la mano hacia la parte anterior del brazo así como la alteración de las articulaciones entre las falanges de los dedos.

Tipos y defecto molecular

La severidad de la enfermedad es muy variable, desde grave a benigna. En el EDS de tipo I, de tipo grave, los pacientes tienen una piel hiperextensible, frágil, pulverizable y una cicatrización anormal. Las articulaciones muestran hiper movilidad, se detectan deformaciones del tórax y complicaciones vasculares e intestinales. La gravedad del EDS de tipo IV se debe a la posibilidad de que se produzca la rotura de las arterias por la extrema fragilidad de las paredes de las mismas. Estos pacientes muestran poca hiper movilidad de las articulaciones, usualmente limitada a los dedos. Aunque la hiperelasticidad de la piel es mínima o nula, ésta es muy fina y traslúcida; a través de ella, en el pecho, abdomen y extremidades, se visualiza claramente todo el árbol venoso. La piel de las manos y pies tiene un aspecto envejecido (acrogeria). Sin embargo, en las personas que padecen EDS del subgrupo VIII, de tipo benigno, se detectan pocas alteraciones en piel y articulaciones, limitándose la manifestación de la enfermedad al periodo.

El defecto molecular básico no se ha elucidado en todos los tipos de EDS establecidos, pero lo que sí parece claro es que el colágeno, y en consecuencia el tejido conjuntivo, está afectado en mayor o menor grado. Además, en muchas ocasiones el defecto molecular descrito puede ser variable (como puede ser el tipo y posición de las mutaciones y la clase de cadena de colágeno alterado). En los tipos I, II y III, asociados por la sintomatología, se ha postulado que el defecto básico radica en la *desestabilización de las fibras de colágenos intersticiales* debido a un entrecruzamiento anormal, lo que daría cuenta de los cambios en las propiedades físicas de la piel. En algunos casos de EDS de tipo I se ha propuesto que el procesamiento del procolágeno de tipo I está alterado, por lo que el *proceso de fibrillogénesis se realiza de forma defectuosa*. En otros casos se ha detectado una reducción o ausencia de síntesis de la cadena $\text{pro}\alpha_2$ de colágeno de tipo I, que, junto a una degradación intracelular del colágeno recién formado, se traduce en una reducción del contenido de colágeno del tejido a la mitad de lo normal. Recientemente se han descrito mutaciones en el colágeno de tipo V que pueden ser responsables del EDS de tipo II.

El EDS de tipo IV, el de tipo arterial, se ha asociado a deficiencias en el colágeno de tipo III. Se han descrito casos en los que el contenido de colágeno de tipo III en aorta y piel es muy bajo; la tasa de síntesis de este colágeno se puede reducir hasta un 90 %. La formación de la triple hélice es anómala, las cadenas de colágeno anormales se ensamblan lentamente y se producen numerosas modificaciones que hacen que el colágeno, como consecuencia de la inestabilidad de la triple hélice, se excrete lentamente o que la molécula recién formada se degrade intracelularmente. Esto puede ser debido a diferentes causas, como la delección genómica en uno de los alelos

del gen *COL3A1*, o a mutaciones puntuales que producen un proceso anormal de eliminación de intrones o que hacen que se reemplacen residuos de glicocola en la región de la triple hélice.

En el caso del EDS de tipo V, extremadamente raro ya que hay un número muy reducido de casos descrito, se ha apuntado como posible defecto molecular un nivel bajo de la enzima lisil oxidasa en la piel y otros tejidos. Esta deficiencia en lisil oxidasa provocaría una disminución en los entrecruzamientos estabilizadores y, por lo tanto, una disfunción en las propiedades extensibles de las fibras de colágeno.

En el EDS de tipo VI, conocido como el tipo ocular, se ha detectado una marcada *deficiencia en lisil hidroxilasa o cambios en sus propiedades cinéticas*, cuya actividad en cultivo de fibroblastos se reduce del 2 al 50 % de la actividad normal. Ello se traduce en deficiencias en los entrecruzamientos en los que están implicados los residuos de hidroxilisina. Independientemente del tipo de alteración o mutación que sufra la enzima, la consecuencia de esta deficiencia acarrea que el contenido en cualquier tipo de colágeno sintetizado disminuya, aunque de forma variable en distintos tejidos. La falta de correlación entre la actividad de la lisil hidroxilasa, el contenido en hidroxilisina y la severidad del fenotipo observada han hecho postular ciertas hipótesis. Por ejemplo, se podrían explicar estas discrepancias si existiesen diferencias específicas tisulares o múltiples formas de la enzima, o si la afinidad de la forma de enzima mutada por varios sustratos o por concentraciones críticas de cofactores fuera distinta.

Las primeras observaciones sobre el EDS de tipo VII pusieron en evidencia una acumulación anómala de la molécula de procolágeno en piel y tendones. Ello apuntaba hacia defectos en la conversión del procolágeno en colágeno. De hecho, la actividad de la procolágeno N-proteinasa se reduce por mutaciones entre un 10 y un 40 % en EDS VIIC. Sin embargo, en EDS VIIA y VIIB no es una deficiencia en esta actividad enzimática, son las mutaciones en las cadenas $\text{pro}\alpha_1$ y $\text{pro}\alpha_2$ del colágeno de tipo I el defecto molecular básico. Está claro que mutaciones en la cadena $\text{pro}\alpha_2$ originan una cadena de colágeno alterada, $\text{pN}\alpha_2$ (I), que retiene la extensión N-terminal, que, en condiciones normales, debería ser eliminada. El mantenimiento de esta extensión interfiere en la fibrillogénesis y en el entrecruzamiento, y provoca la formación de fibras anormales de colágeno. Aunque son varias las mutaciones descritas en distintas posiciones, un ejemplo clarificador lo constituye la pérdida total o parcial en el exón 6 de las cadenas $\text{pro}\alpha_1$ y $\text{pro}\alpha_2$. Como paradoja, en este caso una delección trae como consecuencia la producción de una proteína más larga que la normal, pero con unas propiedades funcionales alteradas. Esta mutación causa la eliminación de un segmento de entre 18 y 24 aminoácidos en la cadena polipeptídica, perdiéndose el sitio de reconocimiento de la procolágeno N-proteinasa y, además, un residuo de lisina crítico para

el entrecruzamiento intermolecular. En algunos casos en los que la mutación afecta de forma diferente, se pierde el sitio de corte de la enzima, pero se preserva el residuo de lisina; las consecuencias son las mismas, ya que el residuo de lisina queda en una posición que no es reconocida por el sistema enzimático implicado en la formación de entrecruzamientos, la lisil oxidasa. Todo ello apunta a que, en la forma mutante, la retención de la parte que debe eliminarse desempeña un papel crítico en la patogénesis de esta enfermedad.

En el caso del EDS de tipo IX, las alteraciones bioquímicas detectadas se centran en modificaciones en la actividad de la enzima *lisil oxidasa*. Aunque el defecto primario se desconoce, parece que esta patología se genera por las anomalías detectadas en la *homeostasis del cobre*, similar en algunos aspectos al síndrome de Menkes. Sin embargo, en contraste con los casos de síndrome de Menkes, las fibras elásticas no están alteradas. Al reducirse el nivel sérico del cobre, cofactor de la lisil oxidasa, se reduce esta actividad enzimática y la de otras enzimas no relacionadas con el metabolismo del colágeno, pero que también requieren cobre, como la dopamina- β -hidroxilasa. Por microscopía electrónica se ha observado que las fibras de colágeno de la piel de los pacientes tienen un diámetro mayor y están empaquetadas de forma más densa que en los controles. También, en pacientes donde se diagnostica EDS de tipo X, el defecto molecular primario no se centra en la molécula de colágeno. En este caso se ha descrito que las alteraciones en la fibronectina plasmática y celular podrían ser las responsables de las anormales propiedades de la piel y articulaciones de estos pacientes.

Otras formas de este síndrome son los casos esporádicos descritos en pacientes con retraso mental o aquellos que tienen alterado el metabolismo de proteoglicanos, pero que clínicamente presentan adicionalmente los síntomas clásicos de la enfermedad de Ehlers-Danlos.

Osteogénesis imperfecta

Antecedentes y características

La enfermedad debe su nombre a Lobstein y Vrolik, quienes describieron formas letales de esta patología a finales del siglo XVIII y principios del XIX. El estudio de algún esqueleto de momias egipcias ha permitido describir una morfología compatible con este síndrome. Además, según los relatos de la época, parece que Ivar Benlos (siglo XI), hijo del rey de Dinamarca, padecía la enfermedad. Asimismo, en Inglaterra, se ha encontrado un esqueleto del siglo XVII con alteraciones que pueden corresponder a esta patología.

La osteogénesis imperfecta constituye otro grupo de trastornos hereditarios del colágeno de tipo I, caracterizados por una fragilidad ósea que predispone al paciente a sufrir fracturas después de traumas mínimos y a padecer una deformación esquelética progresiva (figura 13). Aunque el



Fig. 13.— Radiografía de un paciente con osteogénesis imperfecta. Una de las características de la osteogénesis imperfecta es la fragilidad ósea que provoca fracturas óseas y la deformación de los huesos, como se muestra en la figura.

principal tejido afectado es el óseo (huesos cortos y claros), también están alterados otros tejidos ricos en colágeno de tipo I, como los ligamentos, tendones, fascia y dientes. La escoliosis torácica, deformación de la pared torácica y de la columna vertebral, en la población con osteogénesis imperfecta, parece influir sobre la función pulmonar y calidad de vida de los pacientes.

Tipos y defecto molecular

El defecto molecular se centra en alteraciones en la molécula de colágeno de tipo I. Se han descrito alrededor de 50 mutaciones que afectan a los dos genes (*COL1A1* y *COL1A2*) del colágeno de tipo I en pacientes con osteogénesis imperfecta. Una de las características de esta patología es la gran variabilidad clínica con la que se presenta. Está asociada a un amplio espectro de fenotipos que varían desde leve a severo y letal, y que son el resultado de la heterogeneidad observada a nivel molecular. Sin embargo, se han intentado agrupar en sólo cuatro grupos o tipos, cuyas características se recogen en la tabla V. Los fenotipos varían según la cadena de procolágeno que esté afectada y de acuerdo con la naturaleza y la localización de la mutación. En estos tipos de osteogénesis imperfecta (I-VI), el defecto molecular básico radica en las mutaciones de los genes de las cadenas de colágeno de tipo I. En otros dos tipos adicionales de esta enfermedad (V y IV), el defecto molecular no se centra en mutaciones en los genes de colágeno. La incidencia combinada de to-

Tabla V. Defectos moleculares y características de los cuatro tipos de osteogénesis imperfecta

tipo	alteración molecular	características clínicas
tipo I	Alteraciones en cadenas pro α ₁ del colágeno de tipo I. El colágeno se sintetiza a partir del alelo normal, pero la cantidad de colágeno total está reducida a la mitad. Formación de fibras anormal.	Leve. Fragilidad ósea pero pocas deformidades y estatura normal. Escleróticas azules. Con frecuencia, sordera presenil.
tipo II	Alteraciones en cadenas pro α ₁ (I) y pro α ₂ (I). Reagrupamiento de genes de colágeno. Delección de exones, delección de un triplete y sustituciones de residuos de glicocola que afectan al dominio en triple hélice. Sustituciones y pequeñas delecciones en región del propéptido C-terminal.	Perinatal letal. En el periodo perinatal es letal por la anormal mineralización de la calvaria; fracturas y deformidad en huesos largos. Escleróticas oscuras. Es la forma más severa.
tipo III	Sustitución de residuos de glicocola en pro α ₁ (I) y pro α ₂ (I) y delecciones de aminoácidos [pro α ₁ (I)] del dominio de triple hélice. Delección de 4 pares de bases del gen COL1A2 que imposibilita la incorporación de la cadena pro α ₂ (I) en la molécula de colágeno.	Moderadamente severa. Deformación progresiva de los huesos con moderada deformidad del pecho. Esclerótica normal o azul. Dentinogénesis imperfecta. Crecimiento limitado, corta estatura. Pérdida de audición. Es una de las formas con más variabilidad.
tipo IV	Sustituciones de residuos de glicocola del dominio en triple hélice de las dos cadenas. Delección de un triplete en la cadena pro α ₂ (I).	Deformidad ósea de leve a moderada y estatura corta, fracturas. Esclerótica normal. Dentinogénesis imperfecta, pérdida de audición.

das las formas de esta enfermedad es de alrededor de una por 10 000 personas.

El defecto molecular, las mutaciones detectadas en los genes *COL1A1* y *COL1A2*, acarrea ciertas alteraciones en el ensamblaje de las cadenas individuales, provocando que la secreción del colágeno sea un proceso lento. Ello produce una inestabilidad de la molécula y una formación de fibrillas defectuosa. En el hueso, aunque se incorporen un número reducido de las cadenas anormales, se produce una alteración del proceso de mineralización. En los análisis morfométricos de fibrillas de colágeno se ha observado que el diámetro de las fibras de colágeno de tipo I se reduce considerablemente. De un valor medio de 73 nm, en los controles, pasa a 57 nm y 45 nm, en la osteogénesis imperfecta de tipo I y II, respectivamente. Las fibrillas más finas no serían capaces de producir sitios de nucleación para la propagación mineral y podrían desempeñar un papel importante en la fragilidad ósea típica de esta enfermedad. Los análisis del contenido mineral y de la densidad ósea, teniendo en cuenta el área analizada y la edad de los pacientes, han mostrado una reducción significativa en estos parámetros. Por tomografía computarizada, que permite determinar la densidad ósea cortical y la trabecular, se ha observado que los bebés y niños con osteogénesis imperfecta de tipo I poseen niveles bajos, en relación a los controles. Sin embargo, en adultos, la densidad ósea cortical se eleva, lo que podría explicar el descenso en la frecuencia de fracturas en individuos con este tipo de patología con respecto a la etapa de niñez.

La osteogénesis imperfecta de tipo I presenta un fenotipo relativamente leve y herencia dominante; esto concuerda con el hecho de que, si bien sólo se producen la mitad del número normal de las moléculas, éstas son normales. Las mutaciones detectadas en el gen *COL1A1*, que dan lugar a un alelo nulo, producen la terminación prematura de la cadena pro α ₁. Así, las repercusiones de una mutación que hace que no se exprese el producto génico son mucho menores que el efecto de los alelos negativos dominantes. Las consecuencias más graves de la producción de cadenas pro α ₁ estructuralmente defectuosas (en

comparación con la no producción de las mismas) son en parte un reflejo de la estequiometría del colágeno de tipo I, dos cadenas pro α ₁ y una pro α ₂. Si una cadena pro α ₁ es anormal, tres de cada cuatro moléculas de colágeno poseerán al menos una cadena defectuosa; en cambio, si una cadena pro α ₂ es defectuosa, sólo una de cada dos moléculas de colágeno estará afectada. Ello indica que el efecto del alelo mutante está amplificado debido a la naturaleza polimérica de la molécula de colágeno.

La forma de la enfermedad más grave es la de tipo II, que se origina por mutaciones que producen cadenas pro α ₁ y pro α ₂ estructuralmente anormales. Las alteraciones se localizan en residuos situados en la triple hélice, produciéndose sustituciones cerca del extremo carboxilo de la cadena en las que un residuo de glicocola se reemplaza por otro distinto. Estas sustituciones causan de modo invariable la forma letal, independientemente de la naturaleza del residuo sustituido. Algunos ejemplos descritos son las sustituciones en el gen *COL1A1* (G478S y G994D), que son debidas a transiciones, o las del gen *COL1A2* (G319V), producidas por mutaciones puntuales contiguas. En los pocos casos estudiados de osteogénesis imperfecta de tipo III y IV, las mutaciones se localizan, normalmente, en el extremo N-terminal de la molécula y, aunque el residuo que sustituye sea relativamente pequeño, como la serina, se origina la enfermedad.

Se están evaluando distintos tratamientos, como la implantación de varillas intramedulares, que disminuye la frecuencia de producción de fracturas. Estas implantaciones se realizan con técnicas quirúrgicas que minimizan el trauma quirúrgico y la desvascularización del hueso. Otro tratamiento clínico experimental es la administración de pamidronato (un bisfosfonato) a niños, que incrementa la densidad ósea media y disminuye la tasa de fracturas. También se está analizando el efecto de la hormona del crecimiento en el metabolismo del calcio.

Epidermolisis bullosa

La asociación estable entre la epidermis y la dermis se consigue a través de estructuras de unión que incluyen a

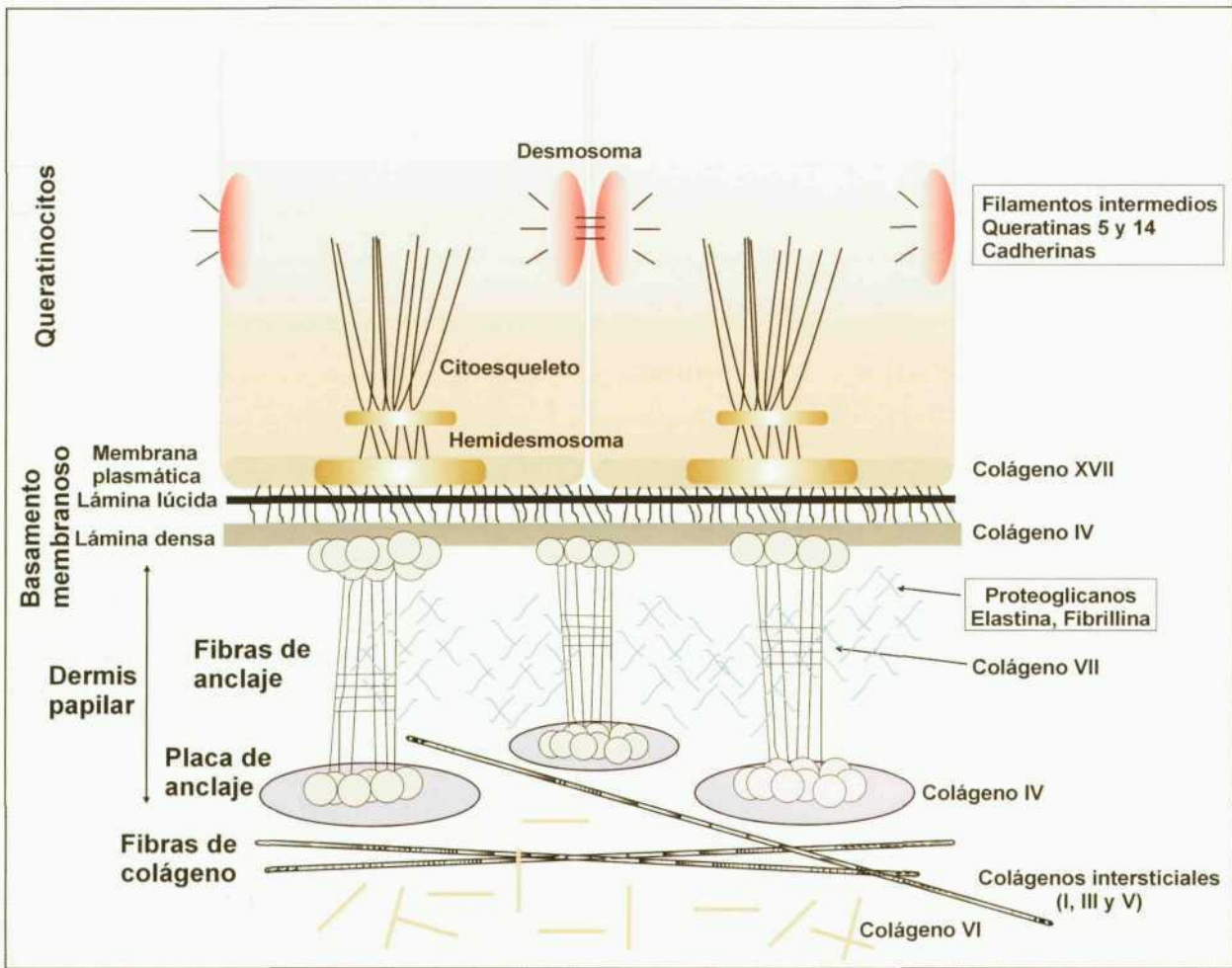


Fig. 14.- Moléculas y estructuras detectadas en los sitios de unión dermis-epidermis. Los queratinocitos basales están unidos a la dermis a través de diferentes y complicadas estructuras que, a modo de red, anclan el citoesqueleto a las placas de anclaje. En la parte derecha de la figura se indican los diferentes tipos de colágeno que forman parte de cada una de las estructuras. Mutaciones en varias moléculas, entre ellas los colágenos de tipo VII y XVII, son responsables de diferentes tipos de epidermolisis bullosa que se caracteriza por una fragilidad de la piel que predispone a la separación de la dermis de la epidermis, con la consiguiente formación de ampollas.

los hemidesmosomas, y a los filamentos y fibras de anclaje. Se forma una compleja red que interconecta el medio intracelular de los queratinocitos basales a través de la membrana basal, que separa la dermis de la epidermis, con el estroma subyacente (figura 14). Aberraciones en estas estructuras, que pueden ser debidas a lesiones en diferentes genes, pueden producir la fragilidad de la piel a nivel del basamento membranoso o de la dermis.

La epidermolisis bullosa, un grupo heterogéneo de alteraciones cutáneas, se caracteriza por la fragilidad de la piel y la facilidad para que se formen ampollas. Frecuentemente estas alteraciones están asociadas a otras manifestaciones extracutáneas en tejidos con epitelio estratificado; entre otras, erosiones de la córnea y en el epitelio de la tráquea. La epidermolisis bullosa se ha dividido en varias categorías clínicas, que incluyen las variantes simple, hemidesmosomal, juncional y distrófica. En cada uno de estos casos, la zona afectada, o la región por donde se produce la separación dermis-epidermis, es diferente.

La gama de colágenos que se encuentra en estas localizaciones es variada: en la membrana del queratinocito aparece el colágeno de tipo XVII, y en el basamento membranoso, el colágeno de tipo IV. Los manojos de colágeno de tipo VII, que forman las fibras de anclaje, conectan la lámina densa del basamento membranoso con las placas de anclaje. Entrelazándose con las fibras de anclaje se localizan fibras de colágenos intersticiales (I, III y V) y microfibrillas de colágeno de tipo VI.

Se han descrito mutaciones en diez genes distintos que codifican diferentes moléculas implicadas en el mantenimiento de las uniones dermoepiteliales; esto puede dar cuenta de la heterogeneidad clínica de esta enfermedad. Entre estos genes se encuentran dos que codifican para cadenas α de colágeno. Ciertas mutaciones en el gen de colágeno de tipo VII (*COL7A1*) parecen ser las responsables de los casos de epidermolisis bullosa distrófica. Los tipos de mutaciones detectadas son muy variables, como mutaciones sin sentido, mutaciones puntuales o pequeñas

inserciones o deleciones. Frecuentemente se producen sustituciones de residuos de glicocola de la región en triple hélice. En las variantes desmosomales y en formas no letales de la juncional se han detectado mutaciones en el gen *COL17A1* del colágeno de tipo XVII.

Condrodisplasias

En 1878, Parrot acuñó el término «acondroplasia» para identificar a personas de baja estatura y proporciones corporales anormales. Hasta 1990 no se elucidaron las mutaciones responsables ni se caracterizaron los mecanismos patogénicos por los que se altera el crecimiento del hueso.

Las condrodisplasias, de nomenclatura confusa y clasificación realmente compleja, son un conjunto de enfermedades caracterizadas por alteraciones en la formación del esqueleto durante el crecimiento. Por ello, se producen deformaciones esqueléticas y pérdida de la proporción entre la longitud del tronco y la de los brazos y piernas. La severidad varía desde formas letales, incompatibles con la vida, a formas tan benignas que son difíciles de detectar. Las principales alteraciones detectadas son las modificaciones que se producen en los componentes del cartilago de los huesos en crecimiento.

Las condrodisplasias son el resultado de la mutación de genes cuyos productos defectuosos no permiten que transcurra de forma correcta el proceso de osificación endocondral, responsable de la formación de hueso. En condiciones normales, células mesenquimales poco diferenciadas se diferencian a condrocitos, las células del cartilago. Estas células producen las proteínas de la matriz cartilaginosa que, posteriormente, se convertirá en hueso. Para ello, el condrocito se diferencia a un fenotipo hipertrófico, el cual altera y cambia la composición y organización del cartilago. Esto permite la vascularización del cartilago y, además, en esta remodelación se forma el hueso. Los colágenos de cartilago que participan en todos estos cambios son los de tipo II, IX y XI (figura 8).

Entre otras mutaciones, las que afectan a varios genes de colágeno se han considerado como las potenciales responsables de que los cambios cartilago-hueso no se produzcan de forma adecuada. En la tabla III se recogen los genes de colágeno en los que se han detectado mutaciones que generan esta patología. Algunas de éstas producen una reducción en la secreción de colágeno de tipo II, el principal componente de la matriz cartilaginosa. Las mutaciones en el colágeno de tipo X producen distorsiones en la zona hipertrófica, ya que la síntesis de este colágeno está limitada a esta región.

Síndrome de Marfan

Uno de los ejemplos claros de patogénesis genéticamente heterogénea lo constituye el síndrome de Marfan. Esta patología lleva el nombre del doctor Antoine-Bernard Marfan (1858-1942), profesor de Pediatría en París que, en 1896, describió el caso de «una niña de cinco años

de edad, muy alta, con dedos, brazos y piernas largos que presentaba otras anomalías esqueléticas y trastornos de diversa severidad». En un diagnóstico retrospectivo, por el aspecto característico de los pacientes con este síndrome, se especula que el músico italiano Nicolás Paganini (1782-1840) y el presidente de Estados Unidos Abraham Lincoln (1809-1865) pudieron haber sufrido esta enfermedad. Según alguna tesis, Paganini, uno de los grandes virtuosos del violín, debe su incomparable virtuosismo a coincidencias fortuitas y afortunadas de tres factores: un inmenso genio musical, una aptitud o instinto para la dramatización, y una *destreza manual conferida por haber nacido con los dedos largos y la hiperextensibilidad de las articulaciones del síndrome de Marfan*. Los grabados del artista muestran un físico delgado, con rasgos angulares, largas extremidades y manos con dedos largos, delgados e hiperextensibles. La posibilidad de que Abraham Lincoln sufriera el síndrome de Marfan se discute y debate actualmente; los que apoyan esta hipótesis lo hacen considerando principalmente su aspecto físico (figura 15).

Los síntomas de síndrome de Marfan pueden ser leves o graves: es un modelo variable de anomalías que pueden afectar al sistema esquelético (huesos y ligamentos), al cardiovascular (corazón y vasos sanguíneos), y provocar trastornos oculares. La sintomatología clínica se puede manifestar al nacer o bien aparecer en la vida adulta. Es una enfermedad de carácter autosómico dominante que tiene una incidencia de una de cada 10 000 personas.

Los individuos afectados presentan un aspecto característico, debido a las anomalías esqueléticas que padecen, siendo altos, delgados y con articulaciones hiperextensibles. Los brazos y las piernas suelen ser inusualmente largos en proporción al torso. La espina dorsal puede presentar curvaturas (escoliosis) y el esternón puede sobresalir o parecer hundido. Los dedos son muy largos, con apariencia de patas de araña (aranodactilia), y, por lo general, la cara suele ser larga y estrecha. Pueden presentar un cuadro dental caracterizado por unas quijadas estrechas, paladar alto y deformado, y el apiñamiento de los dientes. Los defectos dentales no revisten gravedad alguna, y no dejan de ser un inconveniente meramente estético que puede corregirse mediante ortodoncia. En algunos pacientes con esta enfermedad se ha descrito la fragmentación de las fibras elásticas de la aorta y una disminución en el contenido en desmosina, reflejo de una deficiencia en los enlaces de entrecruzamiento que estabilizan la fibra elástica.

El principal peligro para los pacientes se produce cuando se ve afectado el sistema cardiovascular. Las válvulas del corazón, grandes y blandas, son la causa de los soplos cardíacos y del murmullo del corazón. Se ha detectado también dilatación de la aorta, aneurismas, disección de la aorta y alteraciones en las válvulas cardíacas y de la aorta. Los trastornos oculares afectan al 50 % de las personas con este síndrome, que presentan subluxación o dislocación del cristalino; el cristalino está descentrado como resultado de un defecto en el ligamento de suspensión. La miopía es otro síntoma común, independientemente de



Fig. 15.— Escultura de Abraham Lincoln. Considerando principalmente el aspecto físico de Abraham Lincoln, se ha sugerido que pudo sufrir el síndrome de Marfan. Esta enfermedad se asoció a una disfunción del metabolismo del colágeno pero, actualmente, el defecto molecular básico se ha asociado a mutaciones en el gen de la fibrillina-1, un componente de las fibras elásticas.

que el cristalino esté centrado o no. También la retina, sensible a la luz, tiene tendencia al desprendimiento, y es corriente el estrabismo y el desarrollo de glaucoma.

Defecto molecular

Hasta la década de los ochenta del siglo pasado, el defecto molecular del síndrome de Marfan se asociaba con anomalías en la molécula de colágeno, ya que éste se extraía fácilmente de tejidos afectados. Los primeros datos del defecto molecular de esta patología mostraron una inserción mutacional en la cadena $\text{pro}\alpha_2$ del colágeno de tipo I, lo que provoca la inclusión de alrededor de 25 residuos en la región en triple hélice (posiblemente por duplicación de un segmento codificado) y conduce a una anormal estabilización de las fibras de colágeno por un entrecruzamiento anómalo. Otras alteraciones en la cadena $\text{pro}\alpha_2$ del colágeno de tipo I, como la sustitución de la arginina 618 (que ocupa la posición Y de un triplete) por un glutámico, también se propusieron como responsables de las alteraciones observadas. El incremento en la solubilidad del colágeno tisular se debe a deficiencias en el entrecruzamiento químico estable del colágeno. También se detectaron alteraciones en otros componentes de la matriz extracelular, como los proteoglicanos y los glicosaminoglicanos. Además, todas estas alteraciones estaban asociadas a trastornos en los tejidos elásticos ya que, en algunos pacientes con esta enfermedad, se observaron otros síntomas, como la fragmentación de las fibras elásticas de la aorta y una disminución en el contenido en desmosina, reflejo de una deficiencia en los enlaces de entrecruzamiento que estabilizan la

fibra elástica. La heterogeneidad clínica de esta patología hizo que se considerasen a numerosos genes de proteínas de la matriz extracelular (elastina, fibronectina, genes de los colágenos de tipo I, II y III y de las cadenas $\text{pro}\alpha_2$ (V) y $\text{pro}\alpha_3$ (VI), y fibrillinas) como potenciales candidatos del defecto molecular básico del síndrome de Marfan.

Con los estudios y conocimientos sobre los componentes de la fibra elástica, en 1991 se asoció el síndrome de Marfan a deficiencias en un gen del cromosoma 15. Una gran variedad de mutaciones en el gen *FBN1* serían las responsables de la enfermedad. Dependiendo del tipo y localización de la mutación, se podría explicar la distinta gravedad que pueden revestir los síntomas. El gen *FBN1* codifica para un componente estructural mayoritario de las microfibrillas extracelulares elásticas, la fibrillina-1, un componente esencial de la fibra elástica responsable de las propiedades biomecánicas de órganos y tejidos, y que proporciona fuerza y elasticidad al tejido conjuntivo. Las microfibrillas pueden existir como estructuras individuales, o bien asociadas con la elastina formando fibras elásticas. En tejidos de personas afectadas por el síndrome de Marfan, la fibrillina escasea o es defectuosa, lo que provoca incapacidad para tolerar fuerzas normales de tensión. El tejido pierde su elasticidad, se alarga y no recupera su tamaño natural para satisfacer las necesidades y funciones del cuerpo. La dilatación aórtica está asociada a la aparición de fibras elásticas fragmentadas y la acumulación de elementos amorfos de la matriz. La alteración de otra molécula de la fibra elástica, la fibrillina-2, origina un fenotipo clínico diferente, solapado con los síntomas anteriores, el de la arnodactilia congénita contractural. Se postula que la fibrillina-2 sea la encargada de guiar la elastogénesis y la fibrillina-1, a su vez, la que proporcione el soporte estructural.

Aunque la secuencia patogénica responsable del colapso mecánico de las paredes vasculares de la aorta aún no se conoce bien, las modificaciones en la fibrillina-1 pueden disminuir la capacidad de la pared elástica de los vasos para soportar el estrés hemodinámico, al impedir el ensamblaje microfibrilar. También se ha propuesto que puede existir un umbral crítico en el número de microfibrillas funcionales necesarias para la correcta biomecánica de los tejidos.

BIBLIOGRAFÍA

- AUMAILLEY, M. y KRIEG, T., «Structure and function of the cutaneous extracellular matrix», *European Journal of Dermatology* 4, 1994, págs. 271-280.
- BORZA, D. B., NETZER, K. O., LEINONE, A., TODD, P., CERVERA, J., SAUS, J. y HUDSON, B. G., «The good-pasture autoantigen Identification of multiple cryptic epitopes on the NC1 domain of the $\alpha3(\text{IV})$ collagen domain», *Journal of Biological Chemistry* 25, 2000, págs. 6030-6037.

- BRUCKNER-TUDERMAN, L., HOPFNER, B. y HAMMAMI-HAUASLI, N., «Biology of the anchoring fibrils: lessons from dystrophic epidermolysis bullosa», *Matrix Biology* 18, 1999, págs. 43-54.
- BURROWS, N. P., «The molecular genetics of the Ehlers-Danlos syndrome», *Clinical and Experimental Dermatology* 24, 1999, págs. 99-106.
- FLEISCHMAJER, R., OLSEN, B. B. y KÜHN, K., *Structure, Molecular Biology, and Pathology of Collagen*, New York Academic of Sciences, Nueva York, 1990.
- HARLEY, V. R., CHAN, D., ROGERS, J. G. y COLE, W. G., «Marfan syndrome: absence of type I and type III collagen structural defects in 25 patients», *Journal of Inherited Metabolism Disease* 13, 1990, págs. 219-226.
- HAY, E. D., *Cell Biology of the Extracellular Matrix*, Plenum Press, Nueva York, 1991.
- KIVIRIKKO, K. I., «Collagens and their abnormalities in a wide spectrum of diseases», *Annual Medicine* 25, 1993, págs. 113-126.
- KUIVANIEMI, H., TROMP, G. y PROCKOP, D. J., «Mutation in collagen genes: Causes of rare and some common diseases in humans», *FASEB Journal* 5, 1991, págs. 2052-2060.
- LAPIERRE, CH. M. y KRIEG, T., *Connective tissue diseases of the skin*, Marcel Dekker, Nueva York, 1993.
- LIZARBE, M. A., «La célula en su entorno: organización estructural de la matriz extracelular e interacciones célula-matriz», *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales* 92, 1998, págs. 139-184.
- MAYNE, R. y BREWTON, R. G., «New members of the collagen superfamily», *Current Opinion in Cell Biology* 5, 1993, págs. 883-890.
- MYLLYHARJU, J. y KIVIRIKKO, K. I., «Collagens and collagen-related diseases», *Annual of Medicine* 33, 2001, págs. 7-21.
- OLMO, N. y LIZARBE, M. A., «Proteínas estructurales del tejido conectivo», *Tratado de Reumatología*, Arán, Madrid, 1998, págs. 25-54.
- OLSEN, B. R., «New insights into the functions of collagens from genetic analysis», *Current Opinion in Cell Biology* 7, 1995, págs. 720-727.
- ROSEBOROUGH, G. S. y WILLIAMS, G. M., «Marfan and other connective tissue disorders: conservative and surgical considerations», *Seminars in Vascular Surgery* 13, 2000, págs. 271-282.
- ROYCE, P. M. y STEINMANN, B., *Connective tissue and its heritable disorders*, Willey-Liss, Nueva York, 1993.
- VAN DER REST, M. y GARRONE, R., «Collagen family of proteins», *FASEB Journal* 5, 1991, págs. 2814-2823.
- YEOWELL, H. N. y PINNELL, S. R., «The Ehlers-Danlos syndromes», *Seminars in Dermatology* 12, 1993, págs. 229-240.