

LA MIOSTATINA: REGULADOR DEL CRECIMIENTO MUSCULAR Y ALTERNATIVA PARA LA SALUD

LA MIOSTATINA: REGULATOR OF MUSCULAR AND ALTERNATIVE HEALTH GROWTH

Cabanillas E.¹,Córdova A.¹,Pineda R.²

RESUMEN

La miostatina (MSTN) también conocida como la GDF8, es un regulador negativo del crecimiento del músculo esquelético y responsable del correcto desarrollo de la masa muscular. Su expresión está determinada por muchos mecanismos específicos, por ejemplo, dominio de proteínas específicas y genes relacionados. A su vez también, se obtuvo información acerca de su influencia en determinadas enfermedades que aquejan a nivel de los tejidos musculares como por ejemplo sarcopenia y también relacionándose con el gen FTO (gen de la obesidad). La revisión de la literatura acerca de la expresión de esta proteína deja en claro que el buen manejo de esta mediante el uso de la Ingeniería Genética, podría ayudar aliviar estos males que debilitan de forma progresiva el sistema esquelético, debilitando el movimiento de las personas.

Palabras clave: Miostatina; Genes; Relaciones específicas; Proteína; Factor de crecimiento. (fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

Myostatin (MSTN), also known as GDF8, is a negative regulator of skeletal muscle growth and responsible for the proper development of muscle mass. Its expression is determined by many specific mechanisms, for example domain of specific proteins and related genes. Information about its influence on certain diseases that affect muscle tissues such as sarcopenia and also relating to the FTO gene (obesity gene) was also obtained. The review of the literature on the expression of this protein makes clear that the good management of this by the use of Genetic Engineering could help to alleviate these evils that progressively weaken the skeletal system, weakening the movement of people.

Key words: Myostatin; Genes; Specific relationships; Protein; Growth factor. (source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

Los factores de crecimiento (GF) tienen una alta afinidad con sus correspondientes receptores de las "células diana". Teniendo un receptor específico en la membrana celular o en el núcleo. Algunos factores de crecimiento estimulan la proliferación de las células y otros la inhiben. Un grupo importante de factores de crecimiento son los factores transformadores de crecimiento b (TGFB), en función de su estructura pueden distinguirse varios subtipos de TGFB, como el "factor de diferenciación y crecimiento" (GDF). Ferragut C. (2003)

La miostatina (MSTN) también conocida como la GDF8, es un regulador negativo del crecimiento del músculo esquelético y responsable del correcto desarrollo de la masa muscular. Mc Pherron A. (1997).

Mc Pherron et al (1997), detectaron la expresión de la proteína en estadios tardíos del desarrollo de embriones de ratón y en algunos músculos esqueléticos desarrollados. Para determinar el papel biológico de la miostatina en el músculo esquelético anularon el gen que codifica la proteína de la miostatina en ratones, conduciendo a una pérdida en su función.

Desde este descubrimiento tanto McPherron A., como otros científicos, investigaron la presencia de la miostatina y las posibles mutaciones del gen en otras especies animales. Los científicos encontraron la secuencia de la miostatina en otros nueve animales vertebrados, incluyendo cerdos, gallinas y humanos. Equipos de investigación diferentes descubrieron por separado dos mutaciones independientes en dos castas de ganado de "doble musculatura": El "Belgian Blue" y el "Piedmontese". (Grober et al. 1997).

¹ Estudiantes de Bioinformática de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Ricardo Palma (URP).

² Bioinformática de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Ricardo Palma (URP).

Citar como: Cabanillas E.,Córdova A.,Pineda R. La miostatina: Regulador del crecimiento muscular y alternativa para la salud. [Artículo de Revisión]. Rev. Fac. Med. Hum. 2017;17(2):75-80. DOI 10.25176/RFMH.v17.n2.846

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

© Los autores. Este artículo es publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma. Este es un artículo de Open Access distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citadas. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe

Secuencia de MSTN

```

myostatin [Homo sapiens]
GenBank: ABI48514.1
GenPept Identical Proteins Graphics
>ABI48514.1 myostatin [Homo sapiens]
MQKLQLCVYIYLFMLIVAGPVDLNENSEQKENVEKGLCNACTWRQNTKSSRIEAIKIQILSKLRLETAP
NISKDVIQQLPKAPPLRELIDQYVQRDSDGSLLEDDYHATTETIITMPTESDLMQVDGPKKCCFF
KFSSKIQYKVKVKAQLWLYLRVETPTTVFVQILRLIKPKMGDTRYTGIRSLKLDMMNGTGIWQSIDVKT
VLQMWLKQPESNLGIEIKALDENGDLAVTFPPGPGEDGNPFLVVKVTDTPKRSRRDFGLDCDEHSTESR
CCRYPLTVDFEAFGMDWIIAPKRYKANYCSGECFVFLQKYPHTLVHQANPRGSAGPCCTPTKMSPIIM
LYFNGKEQIYGIKIPAMVVDRCGCS
    
```

Fuente: La secuencia de esta proteína se encontró en la página de NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/113912637?report=fasta>)(Fig. 1)

Figura 1. Secuenciación de la Miostatina Humana.

Bloqueo de la MSTN por RNAi

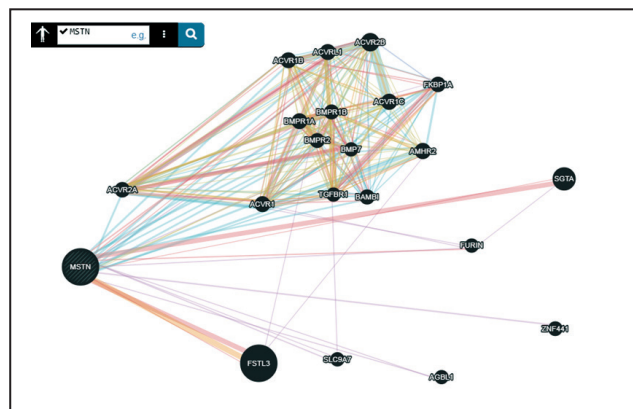
La disfunción del gen MSTN, ya sea por mutación natural o inducida a través de la manipulación genética (knockout o knockdown) ha sido reportada para aumentar la masa muscular en especies de mamíferos.

ARN de interferencia (ARNi) es el método más prometedor para la inhibición de la expresión de genes que puede ser utilizado para el gen MSTN desmontables mediante el desarrollo de ARN de horquilla corta (ARNhc) construir en contra de ella.

El mecanismo mediante el que la miostatina ejerce sus acciones es similar al del resto de los miembros de la familia del TGF-β, y depende de la formación de complejos tetraméricos formados por 2 receptores tipo II y 2 tipo I. (Massagu, Altisano. 1998) En la mayor parte de los casos, el ligando se une a los receptores tipo II y posteriormente se reclutan los receptores tipo I. La formación de este complejo permite que el receptor tipo II fosforile al receptor tipo I en una serie de residuos de serina y de treonina.

En el caso de la miostatina, sus acciones se ejercen a través de una pareja de receptores formada por ActRIIB (activin receptor IIB) y ALK4 (activin-like kinase 4) que es la pareja de receptores utilizada también por la activina.

Receptores de la MSTN



de SIDA lo cual hace que los músculos esqueléticos pierdan su tono o consistencia, mecanismo que implica una expresión negativa del regulador de crecimiento dado por el gen de la miostatina.

Dominios involucrados en la expresión del gen de la Miostatina

WFIKKN1 y WFIKKN2 son dos proteínas multidominio estrechamente relacionadas que consisten en un WAP (whey acidic Proteína), una follistatina, una inmunoglobulina, dos dominios inhibidores de la proteasa tipo Kunitz y un dominio NTR (Dominio netrin). Experimentos recientes han demostrado que tanto WFIKKN1 como WFIKKN2 se unen a miostatina y GDF11 (factor de crecimiento y diferenciación 11) con alta afinidad y son potentes antagonistas del crecimiento. El estudio y la función sobre las proteínas WFIKKN han puesto de manifiesto que sus interacciones con GDF8 y GDF11 están mediados principalmente por los dominios de follistatina y NTR. Kondas et al. 2011. (Figura 5)

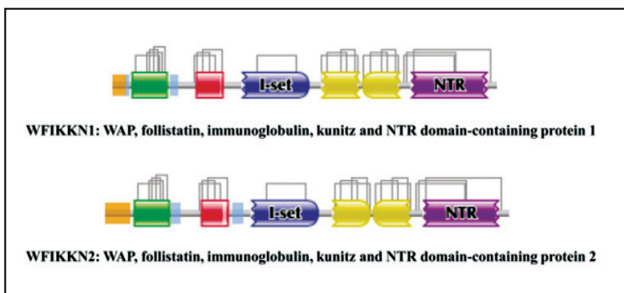


Figura 5. Arquitectura del dominio de las proteínas WFIKKN2 humanas.

WFIKKN2 se asocian a las proteínas séricas como la miostatina lo cual regula su desarrollo y expresión. Debido a que el gen de la miostatina causa un aumento en la masa esquelética el cual resulta en una hiperplasia de las fibras musculares, esta fue probada en ratones knockout en donde se evidencio que hay un aumento de la masa muscular cuando la señalización molecular de la miostatina no está regulado por el domino WFIKKN. (Figura 6)

Se han identificado ratones ortólogos a los humanos para WFIKKN2, denominándolos GASP1 (GDF de crecimiento y factor de diferenciación) asociados a la proteína sérica para el desarrollado de musculo. Kondas et al. 2011.

La miostatina está estrechamente relacionada con GDF11 (también conocida como BMP11), pero a pesar de su alto grado de similitud de secuencia, las funciones biológicas de la miostatina y GDF11 son muy diferentes. GDF11 desempeña un papel crucial en el esqueleto axial, es decir afecta el plano de desarrollo antero-posterior visto en ratones knockout.

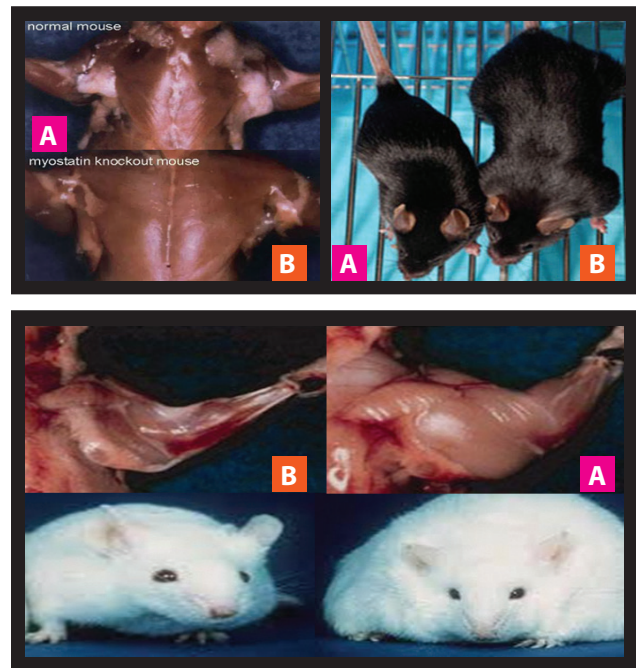
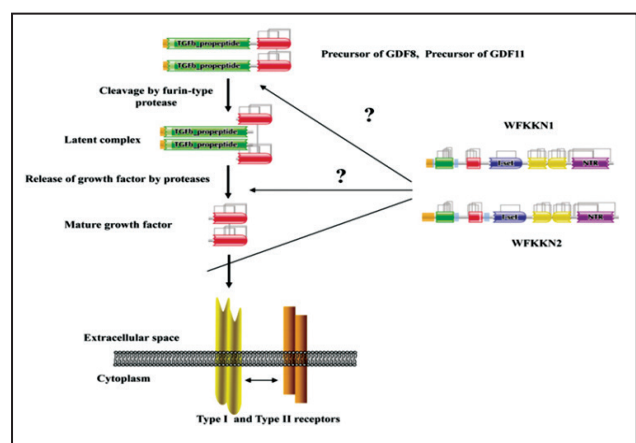


Figura 6. Ratones KNCKOUT (delección de la Miostatina), **A:** Sin Miostatina; **B:** Con Miostatina.

WFIKKN1 Y WFIKKN2 bloquean la actividad de señalización de la miostatina y GDF11, secuestrando estos factores de crecimiento, por lo tanto impiden su unión a sus receptores.

Las flechas con signos de interrogación indican la posibilidad de que los WFIKKN interfieren con la formación de factores de crecimiento activo maduros a través de la unión de los dominios propeptídicos en los precursores y en los complejos latentes, bloqueando la acción de proteasas implicadas en la liberación de factores de crecimiento maduros.

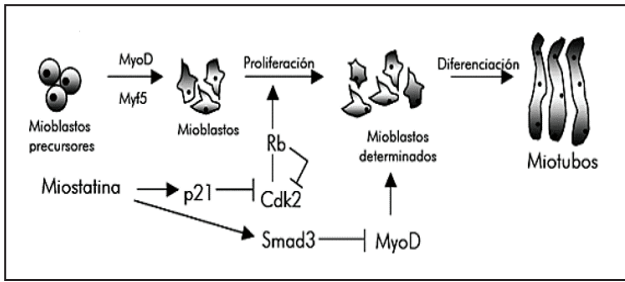


Fuente: <http://www.ebi.ac.uk/interpro/entry/IPR033638?q=Myostatin>

Figura 7. Funciones biológicas de las proteínas WFIKKN como antagonista de la miostatina y GDF11.

Representantes de la familia TGFβ revelaron que proteínas las miostatina y la GDF11 se unen a además de la miostatina y GDF11, ambas proteínas WFIKKN se unen TGFβ1, BMP2 y BMP4 con afinidad relativamente

alta detectándose una interacción débil con BMP3 y BMP8b y no se encontró afinidad detectable para Activina A. (Figura 7) Rebbapragada et al. 2003.



SIN mutación en el gen de miostatina, se aprecia como el músculo tiene un tono normal y adecuado determinados por la preteína 1 de diferenciación miogénica (MyoD).

MUTACION en el gen de la miostatina inhibiendo la función de la proteína MyoD la cual al ser bloqueada hace que los músculos tomen un mayor tono o tamaño por hipertrofia de los microblastos. Este proceso de bloqueo del gen esta dado por la vías alternas p21 y AMKP, esta ultima esta emparentada con la regulación de la glucosa en sangre para tratar la DM2 como alternativa.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

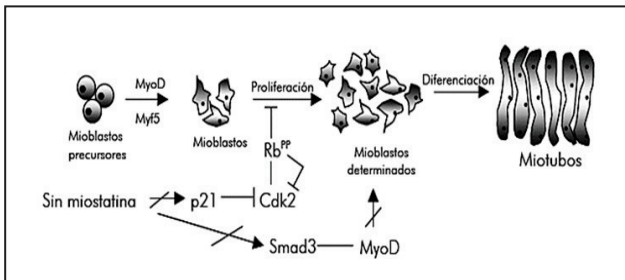


Figura 8. Formación de miotubos para la determinación del tono muscular (con y sin mutación).

Se utilizó el programa Probius (<http://phobius.sbc.su.se/>), para la determinación de la MNST del Mus musculus. En la que determina que no es citoplasmático. (Figura 9)

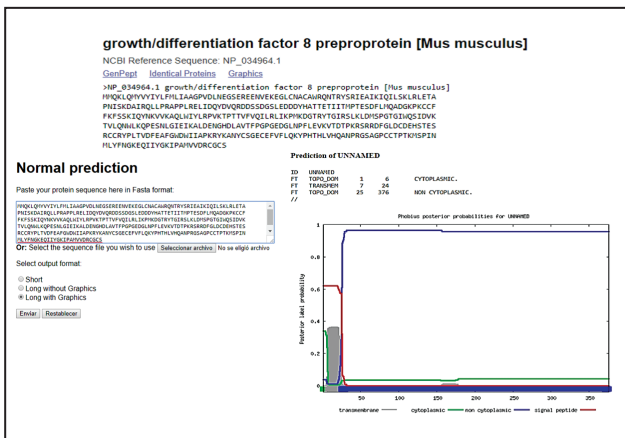


Figura 9. Predicción de la MSTN de Mus musculus.

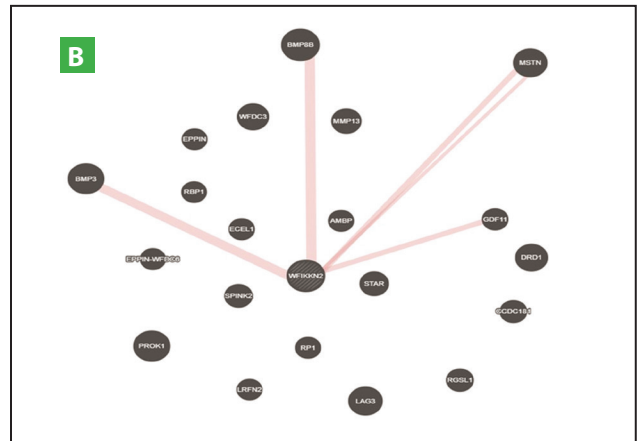
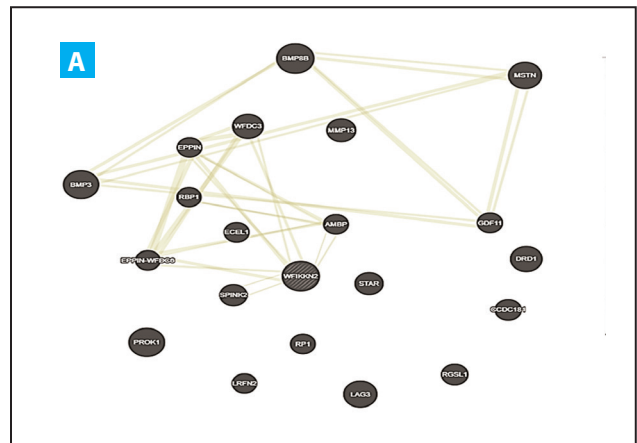


Figura 10. Interacción moleculares.

Entre el dominio WFIKKN, principalmente con la proteína Miostatina, en la cual se puede ver una fuerte interacción.

A: Relación y Correlación molecular

B: Interacción Física

La obesidad y diabetes relacionadas con la pérdida de tono muscular

La obesidad es un grave problema de salud internacional que aumenta el riesgo de enfermedades. Una búsqueda en todo el genoma para los genes de susceptibilidad a la diabetes tipo 2 identificaron una variante común en la FTO (masa grasa y obesidad asociado) que predispone a la diabetes a través de un efecto sobre el índice de masa corporal (IMC). La obesidad es una causa importante de morbilidad y mortalidad, asociada con un aumento riesgo de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardíaca, síndrome metabólico, hipertensión, accidente cerebrovascular y ciertas formas de cáncer. Normalmente se mide

Clínicamente con la medida sustitutiva de índice de masa corporal (IMC), calculado como peso dividido por la altura al cuadrado. Personas con un IMC mayor o igual 25 kg /

Vía AMPK como regulador de la DM2 mediante bloqueo de la miostatina

En otro modelo en ratones Knock-Out (sin gen de la miostatina) se ha podido observar una reducción de

la masa de tejido adiposo (graso) y un aumento de la sensibilidad a la insulina lo que mejora el metabolismo de la glucosa a través de la vía AMPK (proteína quinasa activada por AMP), además del aumento de musculatura. El bajo porcentaje de grasa de las especies bovinas con mutaciones en la miostatina se debe a su alta tasa metabólica a consecuencia de la gran musculatura que poseen, el músculo es un tejido metabólicamente muy activo y que requiere de mucha energía para poder llevar a cabo sus funciones, es por ello los % de grasa de estos animales rondan en torno al 10% sin modificar hábitos alimenticios ni ejercicio. Santos et al. 2013. m² se clasifican como sobrepeso y aquellas personas con un IMC mayor o igual a 30 kg /m² se consideran obesos. Frayling et al. 2012. (Figura 11)

El FTO (gen de la obesidad) se asocia a los siguientes genes:

- GAD2: codifica una de varias formas de ácido glutámico descarboxilasa identificado como un autoantígeno principal en la diabetes dependiente de la insulina.
- Identificado como un autoantígeno principal en la diabetes dependiente de insulina.
- AMPD1: Esta enzima se encuentra en los músculos utilizados para el movimiento.
- INSI62: Esta asociado al IMC.

Sarcopenia, atrofia de la masa muscular

La causa exacta de la sarcopenia se desconoce, pero puede que sea debido a una falla gradual de las células satélite que son células progenitoras que regeneran las fibras musculares; o bien a una disminución de la sensibilidad o disponibilidad de críticos factores de crecimiento secretados y que son necesarios para el mantenimiento de la masa muscular y la supervivencia de las células satélite.

Realizar un diagnóstico clínico de sarcopenia es difícil por las siguientes razones.

No hay un nivel absoluto de pérdida de masa muscular, como comparación.

No hay una prueba clínica aceptada de diagnóstico de la sarcopenia.

No hay una hipótesis aceptada de declinación funcional adjudicable de sarcopenia.

También se determina que la expresión de esta enfermedad está dado por el envejecimiento prematuro de lo células musculares la cual se puede dar en personas de diferentes edades debilitándolas al punto de dejarlas casi enclenques. Se asume que esto se da debido a su bloqueo completo de la expresión

del gen de la miostatina el cual fomenta el aumento de la masa muscular el cual está regulado por los dominios WFIKKN además de la interacción con los receptores de activina, estas dos específicas para el músculo esquelético. (Figura 12 y 13).

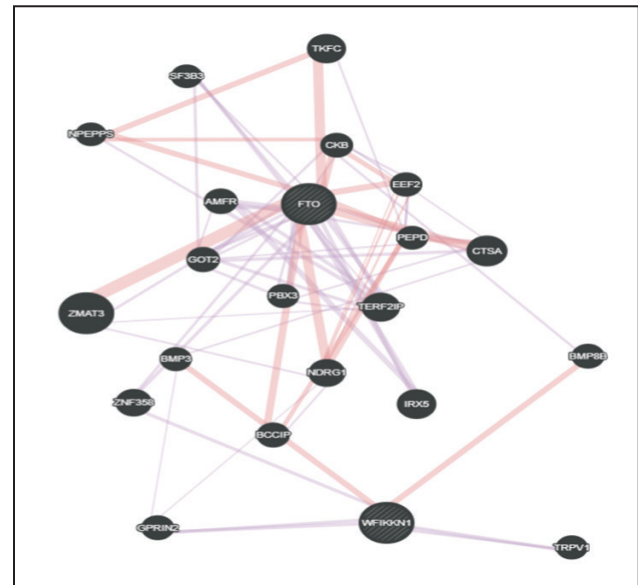


Figura 11. Gen de la Obesidad FTO
Una variante común n el gen FTO es asociado con el índice de Masa Corporal y predispone a la infancia y la obesidad adulta interacción de FTO con WFIKKN1.

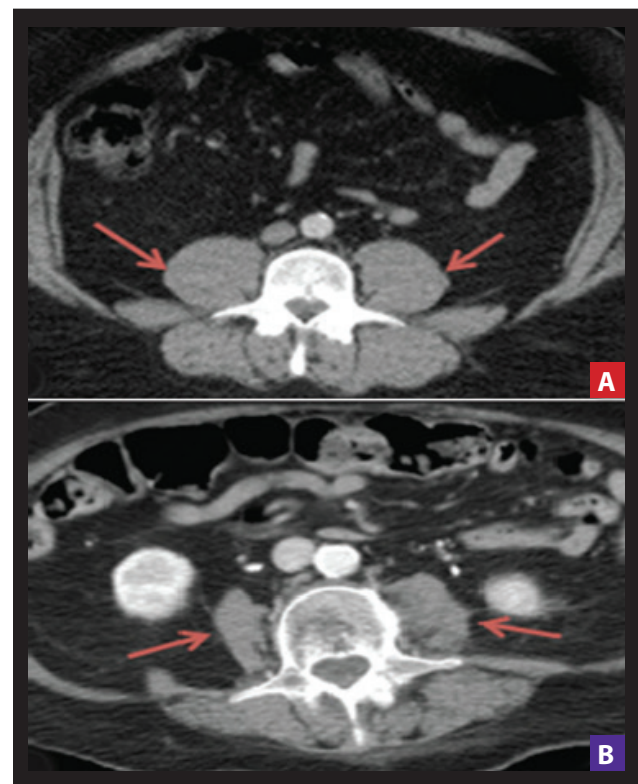


Figura 12. Atrofia del Psoas (Musculo iliopsoas o psoasíliaco). Musculo que se encuentra en la cavidad abdominal y en la parte anterior de musculo debido a la SARCOPENIA. Tomografía Computarizada axial mostrando un sano, no atrófico psoas muscular (flechas rojas) (A) y una alta sarcopenia psoas (flechas rojas) en L4 (B).

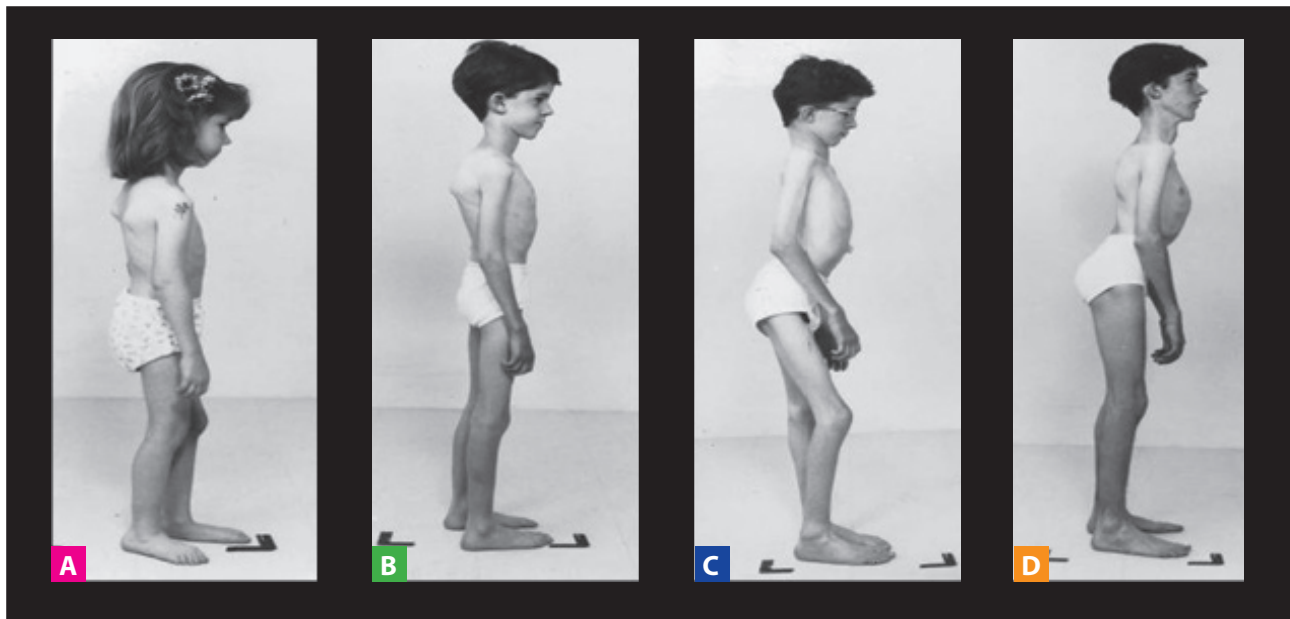


Figura 13. Forma congénita (de carácter autosómico dominante).

CONCLUSIÓN

EL análisis de la bibliografía utilizada en este review permite analizar las interrelaciones moleculares muy específicas la cuales permiten la expresión del gen de la miostatina como regulador del índice de masa muscular, el cual no solo delimita su uso en su función principal (aumento de la masa muscular) sino que además también se da a conocer como una posible solución a enfermedades que en la actualidad aquejan a muchas personas como lo son la diabetes.

tipo 2, la obesidad y atrofas musculares ya sea por temas congénitos o adquiridos. La Ingeniería Genética podría ser una vía de uso muy prometedora para la cura de estos males.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Recibido: 27 de abril del 2017

Aprobado: 29 de mayo del 2017

Correspondencia: Roberto Pineda

Dirección: Universidad Ricardo Palma.

Celular: 987 315 002

Correo: Roberto.PinedaC@urp.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Attisano L, Wrana JL. Signal transduction by the TGF- β superfamily. *Science*. 2002;296:1646-7.
2. Authier, Chariot, Gherardi. 2005. SKELETAL MUSCLE INVOLVEMENT IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)-INFECTED PATIENTS IN THE ERA OF HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY (HAART). Hospital Henri-Mondor, Departement de Pathologie, Creteil F-94010, France. INSERM, E0011, Université Paris 12, Faculté de Médecine, Creteil, France
3. Barroso, Royo, Cañon, Duner. 2000. La hipertrofia muscular hereditaria: génesis de alelos dominantes negativos de la miostatina (gdf-8) murina. Laboratorio de Genética Molecular, Departamento de Producción Animal, Facultad de Veterinaria,
4. Avda. Puerta de Hierro s/n, 28040 Madrid, España.
5. El Jain H. et al. 2010. Knockdown of the myostatin gene by RNA interference in caprine fibroblast cells.
6. Ferragut F., Calbet. 2003. La miostatina y el Crecimiento Muscular - Myostatin and Muscle Growth. Laboratorio de Rendimiento Humano. Departamento de Educación Física. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
7. Gonzalez-Cadavid NF, Taylor WE, Yarasheski K, Sinha-hikim I, Ma K, Ezzat S, et al. Organization of the human myostatin gene and expression in healthy men and HIV-infected men with muscle wasting. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14938-43.
8. Grobet L, Martin LJ, Poncelet D, Pirottin D, Brouwers B, Riquet J, et al. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscling phenotype in cattle. *Nat Genet* 1997;17:71-4.
9. Konda, Szlama, Nagy, Trexler, Patthy. 2011. Biological functions of the WAP domain-containing multidomain proteins WFIKKN1 and WFIKKN2. Institute of Enzymology, Hungarian Academy of Sciences, H-1113 Budapest, Hungary.
10. Massague J. TGF- β signal transduction. *Annu Rev Biochem*. 1998;67:753-91.
11. Mc Pherron A. & Lee S. 1997. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene.
12. Meister G, Tuschl T (2004) Mechanisms of gene silencing by double-stranded RNA. *Nature* 431: 343-349.