

El colágeno

Doctores D. J. Prockop y N. A. Guzmán

La mejor comprensión de la biosíntesis del colágeno aporta nuevas luces sobre las diferentes afecciones consecutivas a un trastorno específico de las diversas etapas de la misma.

DEFINICION

El término *colagenosis* se reserva para aquellas afecciones que implican una alteración molecular del colágeno, entre las que cabe citar el escorbuto, diferentes tipos del síndrome de Ehlers-Danlos, la dermatosparaxis (enfermedad de los ovinos y bovinos) y el síndrome de Marfán.

El término de *conectivitis* incluye, pues, todas las otras afecciones primitivamente denominadas colagenosis por Klemperer, así como las colagenosis tal y como acabamos de definir.

No estaría de más recordar que, en 1942, Klemperer y colaboradores englobaron bajo el término de colagenosis diferentes afecciones diseminadas, que se caracterizaban por una anomalía de la estructura y el metabolismo del colágeno, denominada «degeneración fibrinoide». Estas afecciones son las siguientes: *lupus eritematoso diseminado*, *esclerodermia*, *dermatomiositis* y *periarteritis nudosa*.

ESTRUCTURA DEL COLAGENO

El colágeno, proteína constituyente de los tejidos conjuntivos, como la piel, los tendones y el hueso, es la proteína más abundante del organismo.

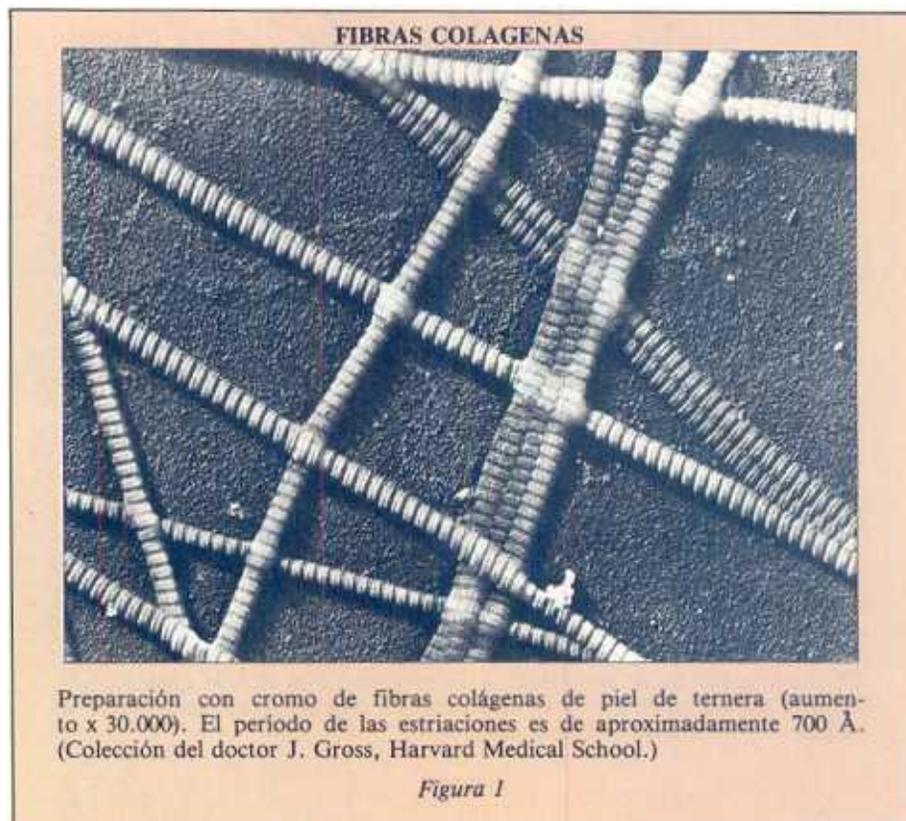
Se caracteriza principalmente por su notable resistencia: una fibra de 1 mm de diámetro puede soportar una carga de 10 a 40 kg.

El colágeno está constituido por un conjunto de *tres cadenas polipeptídicas* (1.000 aminoácidos por cadena), agrupadas en una *estructura helicoidal*. La *glicina* constituye la tercera parte de los aminoácidos de cada cadena, hecho único entre todas las proteínas del organismo. La repe-

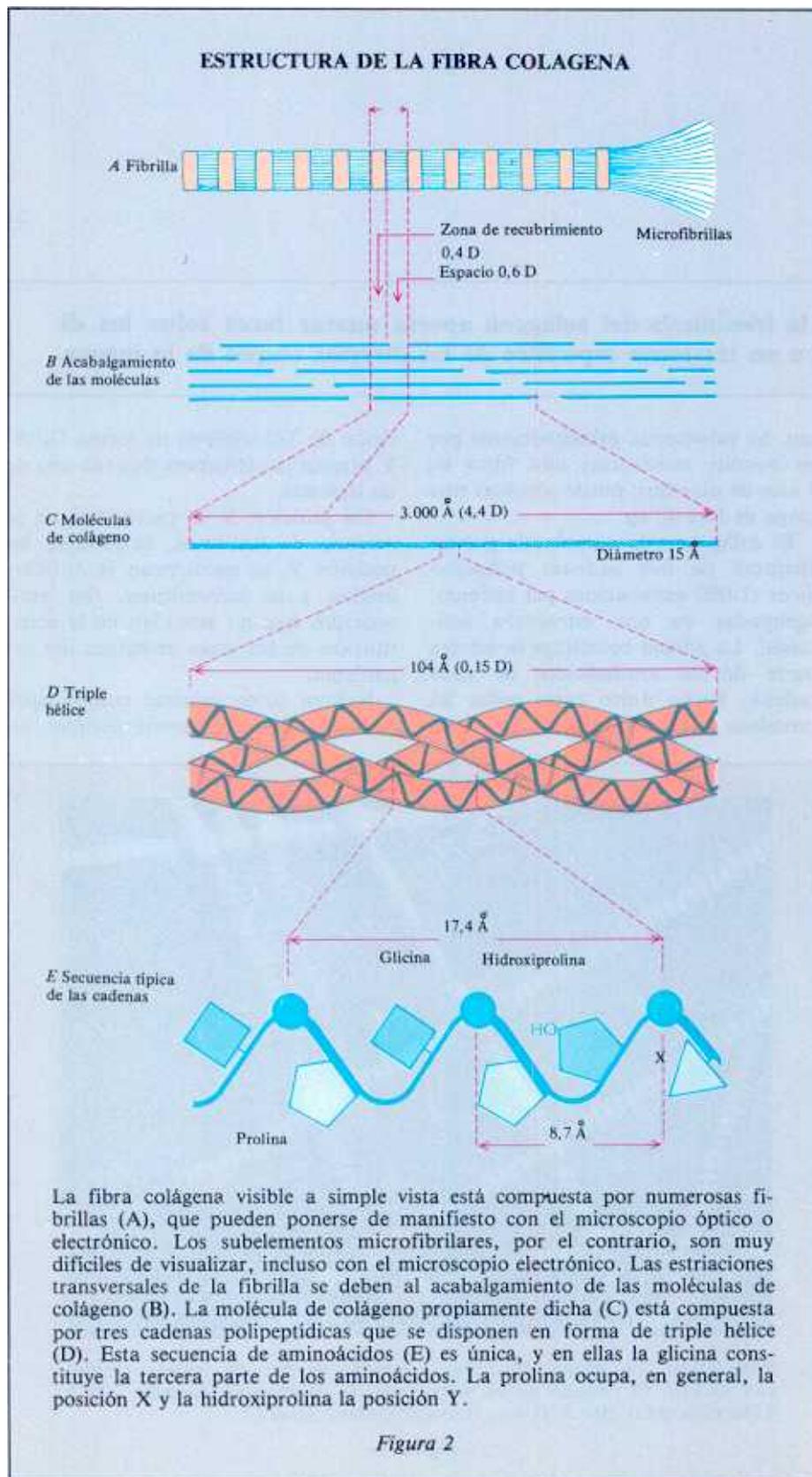
tición de 333 tripletes de forma Gli-X-Y preside la estructura de cada una de las cadenas.

En posición X se encuentra, en la mayoría de los casos, la *prolina*; en posición Y, se encuentran la *hidroxiprolina* y la *hidroxilisina*, dos aminoácidos que no abundan en la constitución de las otras proteínas del organismo.

Existen como mínimo cuatro tipos de colágeno genéticamente distintos, en



Darwin J. Prockop y Norberto A. Guzmán, Facultad de Medicina de la New Jersey Rutgers Medical School.



función de la estructura de las cadenas polipeptídicas o *cadena alfa* (cuadro 1). La estructura helicoidal, responsable de la rigidez y la resistencia de las fibras, es específica de la molécula de colágeno.

BIOSINTESIS

Una vez que ha sido sintetizada, la molécula de colágeno presenta la particularidad de que experimenta una serie de modificaciones antes de llegar a su estructura definitiva.

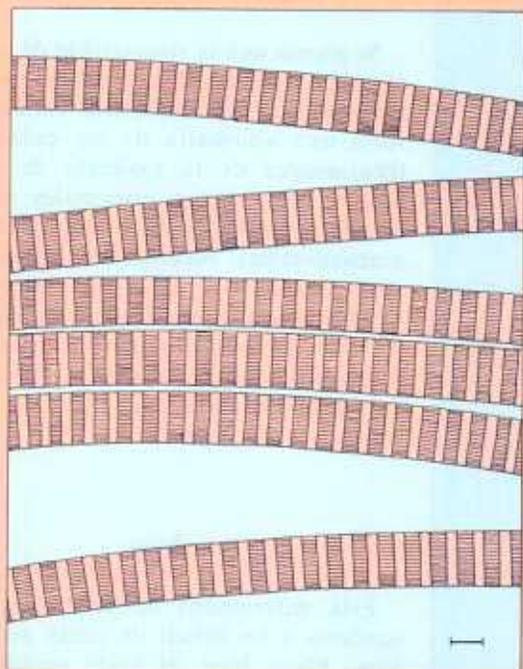
La *lectura del ARN mensajero* por los polirribosomas del retículo endoplasmático constituye la fase inicial de la biosíntesis (figura 4). A continuación, los polisomas se encargan de ensamblar los aminoácidos para formar las cadenas polipeptídicas.

Estas cadenas polipeptídicas, precursoras de las cadenas alfa (*cadena proalfa*), llevan en sus extremos secuencias suplementarias de aminoácidos. Las cadenas proalfa van a sufrir una hidroxilación en el seno del retículo endoplasmático, mediante la cual un centenar de grupos peptidilprolina se transforman en hidroxiprolina y una veintena de grupos peptidil-lisina se convierten en hidroxilisina.

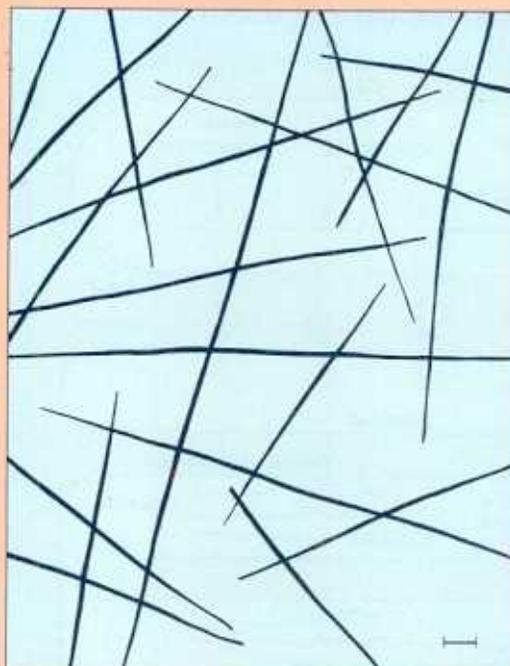
Acto seguido, se fijan en los grupos hidroxilisina moléculas de galactosa y glucosa, mientras que en los grupos terminales de las cadenas se fijan otros azúcares. Por último, se crean puentes disulfuro entre las cadenas polipeptídicas, llegándose así a la formación de la *molécula de procolágeno*.

La molécula de procolágeno transita por las vesículas de Golgi y pasa al medio extracelular, en el cual, bajo la acción de las *proteasas*, sufre una escisión de los grupos N-terminal y C-terminal. Después de esta escisión, las moléculas de colágeno se constituyen en fibras.

Se piensa que los grupos terminales desempeñan un papel importante en la formación de la *triple hélice*. Lo más probable es que intervengan para evitar que la formación de las fibras



Fibras colágenas de tipo I



Fibras colágenas de tipo II

DOS TIPOS DE COLAGENO

El colágeno de tipo I, que se encuentra a nivel de la piel, los tendones, los huesos, etcétera, forma fibrillas relativamente gruesas en comparación con las del tipo II, que difiere del anterior por la secuencia de los aminoácidos y que se encuentra en el cartilago hialino. Las fibrillas del tipo II son probablemente tan largas como las del tipo I, aunque parecen más cortas en los cortes vistos al microscopio por el hecho de no estar situadas en un mismo plano.

Figura 3

colágenas se realice antes de la secreción de la proteína. Por último, la creación de enlaces transversales entre las cadenas polipeptídicas asegura la gran solidez de la molécula.

ENFERMEDADES DEL COLAGENO

Pueden sobrevenir trastornos específicos del metabolismo del colágeno en diferentes etapas de la síntesis de éste. Se acompañan entonces de alteraciones clínicas y experimentales, clasificadas en distintos síndromes (cuadro 3).

Síndrome de Ehlers-Danlos

Se caracteriza este síndrome por una hiperelasticidad cutánea y una hiperlaxitud ligamentaria. Se distinguen varios tipos dentro de esta afección, en función del trastorno específico de la síntesis del colágeno.

- En el tipo IV, existe un déficit relativo o absoluto de colágeno de ti-

po III (constituyente menor de la piel y de otros tejidos). Este déficit es el responsable de una fragilidad cutánea, intestinal y vascular, que puede provocar una muerte súbita por rotura intestinal o por rotura de un vaso de grueso calibre.

- El tipo V corresponde a un déficit de lisiloxidasa. Esta enzima hace posible, a partir de la lisina y la hidroxilisina, la formación de los aldehídos de los enlaces transversales. La consecuencia es una fragilidad de la piel y una perturbación de los procesos de cicatrización.

- En el tipo VI, la insuficiencia de los grupos hidroxilisina, secundaria al déficit de lisilhidroxilasa, fragiliza los enlaces transversales de las fibras colágenas. Los pacientes presentan entonces escoliosis graves, luxaciones recidivantes e hiperlaxitud cutánea y ligamentosa.

- El tipo VII se caracteriza por el déficit de una de las enzimas de escisión. Las cadenas que se constituyen no presentan el tamaño normal, sino que son de talla intermedia entre las

cadenas proalfa y alfa. La sintomatología es similar a la del tipo VI.

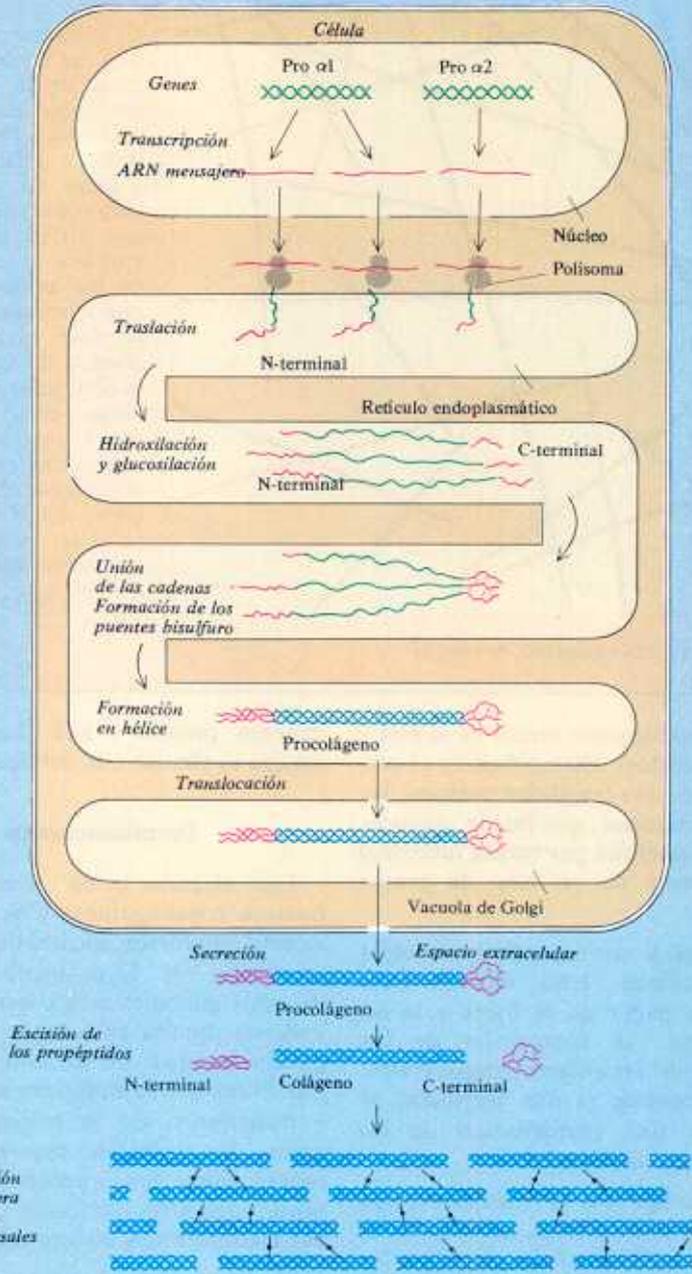
Dermatosparaxis

Esta afección se da en los ovinos y bovinos consanguíneos y se debe a la misma alteración enzimática descrita en el tipo VII. El colágeno de la piel de estos animales está constituido por cadenas proalfa en las que la prolongación terminal no ha sido escindida. Las fibras que se sintetizan son frágiles e irregulares. En la mayoría de los casos, los animales mueren rápidamente como consecuencia de importantes desgarros cutáneos provocados por traumatismos incluso mínimos.

Osteogénesis imperfecta

Un déficit relativo o absoluto de la síntesis del colágeno de tipo I sería el responsable de esta afección genética del colágeno, de la que existen al parecer varios tipos. Se acompaña siempre de fragilidad ósea y frecuentemente de hiperlaxitud cutánea y articular.

SINTESIS DEL COLÁGENO



La síntesis del colágeno llama la atención por las numerosas etapas que se suceden después de la traducción del ARN mensajero. Estas etapas, indispensables para asegurar una solidez suficiente a la molécula, se realizan a nivel del citoplasma y en el medio extracelular.

Figura 4

Enfermedad de Marfán

Se piensa que la responsable de esta afección hereditaria, de transmisión autosómica y de incidencia variable, sería una anomalía de los enlaces transversales de la molécula de colágeno. Los signos principales son: longitud excesiva de los miembros (con aracnodactilia), hiperlaxitud ligamentosa, escoliosis y tórax en embudo. Pueden asociarse igualmente: miopía, luxación del cristalino y diversas malformaciones cardiovasculares, del tipo de aneurisma, disección aórtica e insuficiencia valvular.

Escorbuto

Esta enfermedad adquirida es secundaria a un déficit de ácido ascórbico. Ahora bien, el ácido ascórbico interviene en varias reacciones enzimáticas y su presencia es indispensable para la constitución de la hidroxiprolina. La carencia de este aminoácido, necesario para la formación de la triple hélice, viene a alterar, pues, la síntesis de las fibras colágenas. El síntoma más importante es una deficiencia de los procesos de cicatrización por insuficiencia de colágeno (ausencia de cicatrización de las heridas y reapertura de cicatrices antiguas).

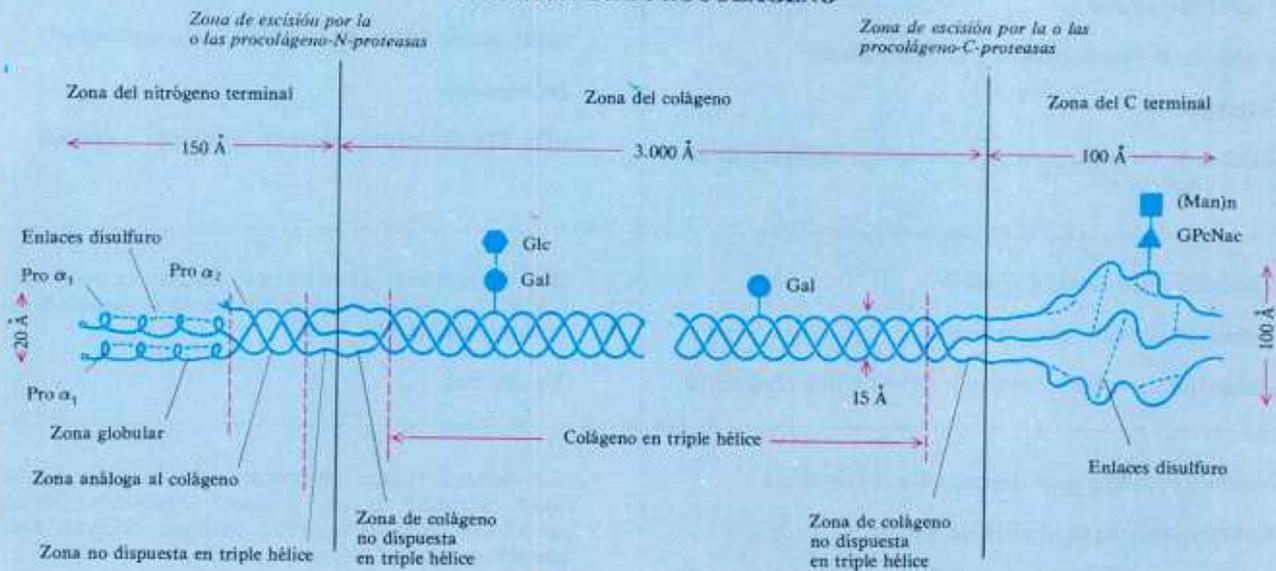
Esclerodermia

La esclerodermia es una de las formas más graves dentro de las afecciones secundarias a un trastorno del colágeno. Esta enfermedad se caracteriza por la acumulación de depósitos excesivos de colágeno en los tejidos. El trastorno consiste, al parecer, en una *aceleración de la síntesis* y de los depósitos de colágeno, que conduce a una proliferación «maligna» de las fibras colágenas. En esta afección, que no es genética, la alteración del mecanismo de regulación de la síntesis del colágeno no sería secundaria a un trastorno primitivo de ésta, sino que

Cuadro 1
DIFERENTES TIPOS DE COLAGENO

Tipo	Distribución tisular	Forma molecular	Características
I	Huesos, tendones, piel, dentina, ligamentos, aponeurosis, arterias y útero	$[\alpha_1(I)]_2\alpha_2$	Forma predominante en los organismos vertebrados maduros; se compone de dos tipos de cadenas, contiene poca hidroxilisina e hidroxilisina glucosilada
II	Cartilagos hialinos	$[\alpha_1(II)]_3$	Contenido relativamente alto de hidroxilisina e hidroxilisina glucosilada
III	Piel, arterias y útero	$[\alpha_1(III)]_3$	Contenido alto de hidroxiprolina; contiene enlaces disulfuro entre las cadenas
IV	Membranas basilares	$[\alpha_1(IV)]_3$	Contenido alto de hidroxilisina e hidroxilisina glucosilada; contiene enlaces disulfuro entre las cadenas y puede presentar importantes zonas globulares.

ESCISION DEL PROCOLAGENO



La ausencia de escisión de uno o de los dos polipéptidos terminales impide la formación de las fibras colágenas o conduce a la formación de fibras anormales finas y frágiles. La estructura detallada de los péptidos terminales sólo ha sido elucidada recientemente (Olsen y colaboradores, *Biochemistry*, 16:3030, 1977). Las terminaciones miden aproximadamente de 100 a 200 Å; la molécula completa mide unos 3.000 Å.

Figura 5

El colágeno

Cuadro 2 ENZIMAS QUE INTERVIENEN EN LAS MODIFICACIONES SECUNDARIAS DE LA MOLECULA DE COLAGENO	
Proil-hidroxilasa Lisil-hidroxilasa	Hidroxilación
Galactosil-transferasa Glucosil-transferasa N-acetil-glucosaminil-transferasa Manosil-transferasa	Glucosilación
Procolágeno-N-proteasa (s) Procolágeno-C-proteasa (s)	Transformación del procolágeno en colágeno
Lisil-oxidasa	Formación de los enlaces transversales.

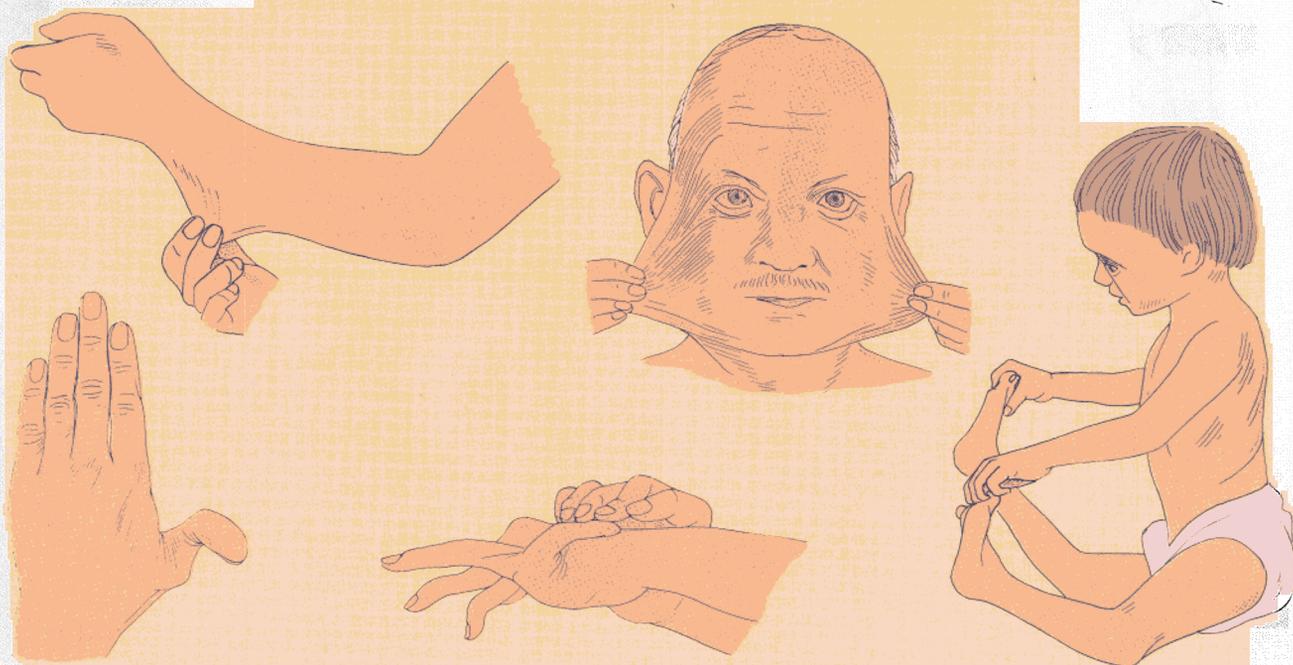
obedecería a otra causa (presencia de un virus lento, respuesta autoinmunitaria anormal, trastorno del sistema cardiovascular). La enfermedad comienza progresivamente; interesa primero la piel a nivel de las manos y se extiende a continuación al tejido subcutáneo y a los diferentes órganos, principalmente el corazón, los pulmones y los riñones. La evolución es habitualmente fatal.

CICATRIZACION Y DEPOSITO DE COLAGENO

En el animal, una lesión tisular se sigue, en general, de un proceso de

Cuadro 3 EJEMPLOS DE TRASTORNOS DEL COLAGENO	
PERTURBACION FISIOLÓGICA	TRADUCCION CLINICA
<p><i>Estructura molecular del colágeno</i></p> <p>Secuencias de aminoácidos determinadas por el ARN mensajero</p> <p>Síntesis de la hidroxiprolina y la hidroxilisina</p> <p>Glucosilación</p> <p>Escisión de las prolongaciones terminales aminadas de la forma precursora</p>	<p>Desconocida</p> <p>Síndrome de Ehlers-Danlos (EDS VI), escorbuto*</p> <p>Desconocida</p> <p>EDS VII, dermatosparaxis en los ovinos y bovinos</p>
<p><i>Estructura de la fibra colágena</i></p> <p>Formación de los enlaces cruzados</p> <p>Interacción con otros constituyentes del tejido conjuntivo</p>	<p>EDS V, latirismo en el animal, homocistinuria*, modificaciones cutáneas inducidas por la D penicilamina, síndrome de Marfán</p> <p>Desconocida</p>
<p><i>Rapidez de síntesis o de degradación del colágeno</i></p> <p>Modificaciones de la rapidez de síntesis</p> <p>Modificaciones de la rapidez de degradación</p>	<p>Esclerodermia*, fase inflamatoria de la artritis reumatoide*, fibrosis* de las cicatrices, queloides, fibrosis pulmonares, cirrosis hepática, etcétera. Algunos trastornos hormonales*</p> <p>Invasión panicular del cartilago en la artritis reumatoide*, algunos trastornos hormonales*.</p>
* <i>Desórdenes probablemente secundarios.</i>	

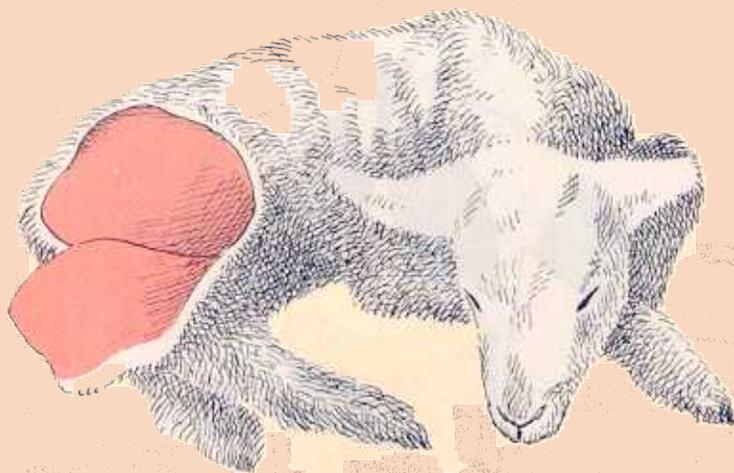
MANIFESTACIONES CLINICAS DEL SINDROME DE EHLERS-DANLOS



El síndrome asocia una hiperlaxitud ligamentosa (con «doble movilidad») y una hiperelasticidad cutánea. Los diferentes tipos del síndrome corresponden a diferentes trastornos genéticos de la síntesis del colágeno.

Figura 6

DESGARRO CUTANEO EN LA DERMATOSPARAXIS



En esta enfermedad, que se da en los ovinos y bovinos consanguíneos, la piel del animal se desgarrará fácilmente. Un trastorno genético impide la conversión completa del procolágeno en colágeno; las fibras colágenas de la piel son finas, irregulares y frágiles. Existe un trastorno similar en el síndrome de Ehlers-Danlos de tipo VII.

Figura 7

reparación, que incluye primero la invasión de la zona lesionada por los fibroblastos y después un depósito de colágeno. En la rata, es excepcional que una lesión cutánea o hepática dé origen a una cicatriz o una fibrosis permanente; en la mayoría de los casos, el comienzo del proceso de cicatrización se manifiesta por un depósito de colágeno, seguido de una *restitutio ad integrum*.

En el hombre es, en cambio, muy frecuente la formación de cicatrices y fibrosis permanentes, que pueden conducir en algunas personas a la constitución de queloides. El proceso de cicatrización es casi siempre excesivo en el individuo normal. Por último, la constitución de una reacción fibrosa a raíz de un traumatismo es un fenómeno general; en la arteriosclerosis, por ejemplo, se desarrolla a nivel de las paredes vasculares una fibrosis constituida por un depósito excesivo de colágeno. ■