

El silenciamiento del gen da un paso hacia adelante

Tratando el gen de Huntington mutado mediante el silenciamiento, dejando intacto el gen sano

Por Dr Michael Orth | 01 de mayo de 2012 | Editado por Professor Ed Wild

Traducido por Asunción Martínez | Publicado originalmente el 07 de octubre de 2011

La mayoría de los investigadores que estudian la enfermedad de Huntington están de acuerdo en que el silenciamiento del gen de la huntingtina es uno de los tratamientos más prometedores. Pero no sabemos si este tratamiento es seguro. Ahora, un equipo canadiense ha demostrado que el silenciamiento del gen 'alelo-específico' - que sólo silencia la copia mutada del gen dejando la copia normal activa y saludable - funciona y es seguro en los ratones con EH.

Resumen sobre el silenciamiento del gen

Sabemos lo que causa la enfermedad de Huntington: un "error de ortografía" en el gen que le dice a las células cómo hacer una proteína llamada huntingtina. El gen mutado en sí mismo no causa ningún daño: es la proteína producida con las instrucciones del gen la que causa problemas.



El silenciamiento del gen es un enfoque prometedor para la prevención y tratamiento de la EH. Cada paso en el camino dirigido a los pacientes humanos tiene que ser cuidadosamente revisado y probado.

Si fuéramos capaces de decirle a las células que no produzcan la proteína dañina, en teoría, podríamos evitar el daño que produce. Esa es la idea que está detrás de los tratamientos con el **silenciamiento del gen**, también llamadas de **silenciamiento de la huntingtina**.

Cuando una célula utiliza un gen para producir una proteína, el primer paso es hacer copias de "trabajo" del gen. Estas copias están hechas de una sustancia química similar al ADN, llamada "ARN mensajero" o ARNm. Este ARNm es el objetivo de los tratamientos de silenciamiento del gen.

Los científicos pueden hacer moléculas de ADN, ARN y sustancias químicas similares, que se diseñan para que se unan al ARNm de la huntingtina de forma precisa. Cuando esto ocurre, las células dejan de leer el mensaje y se detiene la producción de proteínas. De hecho, las células eliminan el mensaje. Efectivamente, esto tiene como objetivo desactivar el gen de la huntingtina, deteniendo la producción de la proteína dañina.

Cuando el fármaco está hecho de ADN, se le llama **oligonucleótido anti-sentido** o **ASO**.

Puede obtener más información lea el artículo de HDBuzz.net sobre el 'silenciamiento del gen'.

Silenciamiento alelo específico

Los tratamientos con silenciamiento del gen suenan muy atractivos en la EH. Así que ¿por qué no probar en pacientes de inmediato? Un problema es que no sabemos si es seguro desactivar el gen de la huntingtina.

Cada célula tiene dos copias de cada gen, uno heredado de cada progenitor. Una copia de un gen se denomina **alelo**. En el caso del gen de la enfermedad de Huntington, casi todo el mundo que tiene la enfermedad, o que la desarrollará, tiene un alelo normal - llamado el **alelo 'normal'** - y un alelo mutado. Es suficiente tener un alelo mutado para que cause todos los problemas de la EH.

Nosotros todavía no sabemos bien lo que hace la proteína huntingtina normal, pero parece que es esencial para muchos aspectos diferentes de la función celular normal. La desactivación de los dos alelos del gen de la huntingtina puede ser peligroso - y podría causar más daño que beneficio.

Por lo tanto, una opción que está siendo estudiada en el silenciamiento del gen de la EH es desactivar selectivamente el alelo mutado, sin afectar al alelo normal.

El trabajo realizado por el grupo del profesor Michael Hayden, en Vancouver, Canadá, se centra en cómo podemos hacer esto. El trabajo se ha publicado en la revista Molecular Therapy. Para identificar solo el alelo mutado, el Dr. Jeff Carroll y el Dr. Simon Warby del laboratorio de Hayden buscaron las partes del alelo mutado que eran diferentes a las del alelo normal.

«Los niveles de proteína mutada bajaron en un 80% mientras que los niveles de la proteína normal bajaron sólo en un 3% »

(Si le resulta conocido el nombre de Jeff Carroll - efectivamente, es el co-fundador de HDBuzz. Pero él no ha realizado ninguna aportación a este artículo de HDBuzz.)

Tratando el alelo mutado con SNPs

El equipo de Hayden, utilizó diferentes patrones basados en cambios de ortografía de una sola letra en la huntingtina mutada y en el alelo normal. Estas diferencias de una sola letra se denominan 'polimorfismos de un único nucleótido' o SNP - y se pronuncia "snips".

Cada uno de nosotros tenemos SNPs que hacen que nuestros genes sean diferentes a los de otras personas. La mayoría de los SNPs son "silenciosos" - es decir no producen ninguna diferencia en el funcionamiento de nuestros genes.

Los investigadores tuvieron un golpe de suerte. Utilizando SNPs resultó ser bastante fácil distinguir entre los alelos de la huntingtina mutada y los normales. Encontraron que había 50 SNPs que eran más frecuentes en el alelo mutado que en el normal.

A continuación, diseñaron fármacos ASO que solo se unieran a los SNPs que habían encontrado. Utilizando células de la piel cultivadas en el laboratorio, evaluaron hasta qué punto eran capaces de unirse al objetivo y hasta qué punto se eliminaba el mensaje de la huntingtina mutada, conservando al mismo tiempo el mensaje del alelo normal. Más de la mitad de los candidatos ASOs no han superado esta etapa.

La siguiente pregunta fue cuántos pacientes con EH tienen cada uno de los SNP. Esto es muy importante, porque si un SNP es poco frecuente, pocos pacientes se beneficiarán de un tratamiento ASO que se una a él.

Tras esta pregunta, el equipo de Hayden centró la búsqueda a cuatro ASOs.

Probando los ASOs en las neuronas

El siguiente paso consistía en evaluar hasta qué punto los cuatro ASOs podían reducir la producción de la huntingtina mutada en neuronas.

Ellos utilizaron neuronas de ratones de EH, cultivadas en el laboratorio, para seleccionar el ASO que mejor funcionaba.



El silenciamiento alelo específico sólo se dirige al alelo mutado de la huntingtina mientras que pretende dejar el alelo sano o normal intacto.

Después de hacer algunos cambios químicos para maximizar los efectos de la ASO, probaron si el tratamiento funcionaba en ratones vivos con EH, inyectándolo en las áreas del cerebro que están más afectadas en la EH.

El resultado fue que el ASO fue efectivo en el bloqueo selectivo del mensaje del alelo mutado de HTT. Los niveles de la proteína mutada se redujeron en un 80%, mientras que los niveles de la proteína normal se redujeron sólo en el 3%. En los ratones, el tratamiento con ASO fue seguro y bien tolerado.

Al menos en ratones, parece que este ASO es un buen tratamiento.

¿Y ahora qué?

La pregunta obvia es si este tratamiento puede ser también una opción para las personas.

El equipo de Hayden, afirma que si fueran capaces de reducir su lista original de SNPs a los tres más comunes, serían capaces de reducir de forma selectiva el alelo mutado del 85% de los pacientes con EH. El SNP que utilizaron está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes con EH.

Obviamente, los ratones siguen siendo muy diferentes a los seres humanos. Uno de los retos que queda es cómo administrar el tratamiento a los seres humanos, cuyos cerebros son más grandes. Además, puede que sea necesario administrar el tratamiento en varias veces porque los seres humanos viven mucho más tiempo que los ratones y los efectos pueden desaparecer. Puede que haya efectos secundarios en los seres humanos que en los ratones con EH no han predicho - por ejemplo, el silenciamiento por error de otros genes importantes que los humanos tienen y los ratones no. Otra cuestión es cómo saber si este tratamiento está funcionando - no se puede ir cortando trocitos de cerebro de la gente de estudiarlos bajo el microscopio. Por último, está la cuestión del 15% de los pacientes que no tienen la suerte de tener el SNP que es silenciado por el ASO.

Por lo tanto, aunque hay mucho trabajo que hacer, esto es una prueba emocionante de que el silenciamiento específico de un alelo del gen es un tratamiento seguro de los ratones con EH y que, al menos en teoría, un pequeño número de SNPs puede servir de tratamiento para la mayoría de los pacientes.

Procuramos evitar dar períodos de tiempo porque sabemos que hay muchas cosas que pueden fallar en el camino. Y eso nos obligaría a echar la vista atrás y arrepentirnos por haber dicho un determinado tiempo, pero HDBuzz predice que la primera prueba con el silenciamiento del gen en pacientes humanos se iniciará en los próximos dos años. Huelga decir que, cuando suceda, tendrá noticias aquí.

El Dr. Jeffrey Carroll, autor principal del trabajo que se expone en este artículo, es el cofundador de HDBuzz. El Dr. Carroll no ha influido en la puesta en marcha, la redacción o la edición de este artículo. [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)

GLOSARIO

Proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

ARN mensajero Una molécula mensajera, basada en ADN, utilizada por las células como el conjunto final de instrucciones para hacer una proteína.

anti-sentido la mitad de la doble hélice de ADN que se usa principalmente como seguridad, pero a veces produce moléculas con mensaje

Alelo una de las dos copias de un gen

ASOs Un tipo de tratamiento mediante el silenciamiento del gen con moléculas de ADN diseñadas para desactivar el gen

ARN compuesto químico similar al ADN, que forma las moléculas 'mensajeras' que utilizan las células, como copias de trabajo de los genes, cuando fabrican las proteínas.

HTT Abreviación del gen que causa la enfermedad de Huntington. Al gen también se le llama EH e IT-15

© HDBuzz 2011-2021. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una Licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported.

HDBuzz no proporciona consejo médico. Para más información visite hdbuzz.net

Generado el 23 de septiembre de 2021 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/052>

Algunas partes de esta página todavía no han sido traducidas. Se muestran a continuación en el idioma original. Estamos trabajando para traducirlo todo lo antes posible.