

Un nuevo análisis sugiere que el tamaño del alelo 'pequeño' no importa

El tamaño no lo es todo: un nuevo estudio sugiere que sólo influye el CAG expandido en la edad de inicio de la EH



Por Dr Ed Wild

16 de marzo de 2012

Editado por Dr Jeff Carroll

Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 18 de febrero de 2012

La enfermedad de Huntington se da cuando una de nuestras dos copias del gen de la EH es más grande de lo normal. El papel de la copia más pequeña ha sido muy debatido. Ahora un nuevo análisis de un gran conjunto de datos sugiere que el 'número de repeticiones de CAG' de la copia pequeña no influye en la edad de comienzo de los síntomas de la EH.

¿Qué significa el número de repeticiones?

Cuando se descubrió la alteración genética que causa la enfermedad de Huntington en 1993, una de las cosas que más se destacaron fue que sólo era un error de ortografía.



No culpes al pequeño: el 'número de repeticiones de CAG' de la copia pequeña del gen de la EH ya no afecta

La mayoría de las enfermedades genéticas son causadas por un error en una sola letra en nuestro código genético - sólo está alterado, añadido o eliminado un producto químico llamado 'base' que conforma nuestro ADN.

Sin embargo, en la enfermedad de Huntington, la alteración es más como la 'tartamudez' de un producto químico. Al comienzo del gen de la EH, una secuencia de letras - CAG - se repite varias veces - por lo general entre diez y veinte. El equipo que encontró la mutación destacó que todo el mundo con enfermedad de Huntington tenía un número inusualmente grande de los CAGs en un alelo - treinta y seis o más.

Todo el mundo tiene dos genes de la EH

De hecho todos tenemos **dos** copias del gen de la EH, uno heredado de la madre y el otro del padre. Y sólo se necesita una copia mutada para desarrollar la EH.

Llamamos **número de repeticiones CAG** al número de los CAGs que contiene cada copia del gen de la EH y cada persona tiene dos números de repeticiones de CAGs de la EH.

La mayoría de las personas tienen dos números de repeticiones 'normales'. La mayoría de las personas con EH, o portadoras del gen, tienen un número "normal" y otro ampliado. Y un número muy pequeño de personas tienen dos números expandidos de repeticiones.

El tamaño importa

Antes de profundizar en las novedades vamos a ver brevemente lo que *no* ha cambiado.

Poco después del descubrimiento de la mutación los investigadores se dieron cuenta de que las personas que desarrollaban EH a una edad temprana tienden a tener mayor número de repeticiones en el gen expandido de la EH.

Después de un cuidadoso estudio, se supo que el mayor número de repeticiones era un factor importante en la edad de comienzo de los síntomas y en la rapidez con que avanzaban. Cuanto más grande sea el número de CAGs, más probabilidades de que la enfermedad comience a más temprana edad.

Pero la relación no era perfecta - para la mayoría de la gente, la longitud de la repetición no puede ser utilizado para predecir cuando es probable que comiencen los síntomas. Existía una gran variabilidad que no era debida a la longitud del CAG más largo.

Hemos estudiado durante años a qué podía ser debida esta variabilidad. ¿Sería debido a la dieta, al estilo de vida, a los fármacos o al efecto de otros genes? Y todavía no estamos seguros.

El número de repeticiones más pequeño

«Volvemos a una situación más simple: el número de repeticiones de CAG del alelo expandido afecta a la edad de comienzo de los síntomas en una persona, pero el pequeño no importa »

Por supuesto que los investigadores se han preguntado si las diferencias en el número de repeticiones del CAG **más pequeño** podrían explicar por qué dos personas con el mismo número de repeticiones en el CAG 'grande' desarrollan síntomas a dos edades completamente diferentes. Pero cuando diferentes grupos estudiaron el CAG pequeño, obtuvieron diferentes resultados.

En 2009 un equipo holandés analizó los datos de casi mil pacientes incluidos en el gran estudio REGISTRY. Como era de esperar, encontraron que el número de repeticiones del CAG más grande fue el factor principal que determina cuando una persona desarrolla síntomas de la EH. No es ninguna sorpresa.

Pero cuando se estudió el efecto del peso del CAG más pequeño, encontraron algo poco habitual. Para la mayoría de la gente, parecía que era bueno para el cerebro tener un número de CAG más pequeño. Pero para las personas con un 'CAG grande' especialmente grande, lo contrario era cierto - que era mejor si el número de CAG pequeño estaba en el extremo más alto de lo normal.

Así pues, si una persona tiene un número de CAG largo de 41, parecía ser mejor si su número de CAG corto era 12 en lugar de 20. Pero si su CAG largo era muy alto - 60 o 70, por ejemplo - entonces, por alguna razón parecía ser mejor que el número de CAG corto fuese de 20 en lugar de 12.

Extraño - pero al parecer, la evidencia era convincente de que ambos aspectos del CAG son importantes.

¡No tan rápido!

Si usted se está rompiendo la cabeza para entender cómo afecta el CAG pequeño, ¡relájese! porque gracias a un nuevo estudio publicado en la revista *Neurology*, todo parece mucho más sencillo de entender.

Un equipo de investigadores dirigido por el profesor Jim Gusella del Hospital General de Massachusetts en Boston, llevó a cabo un estudio aún mayor, con más de 4.000 personas participantes en los estudios REGISTRY, COHORT y PREDICT. Este nuevo estudio incluyó todos los datos del estudio realizado en 2009 - y muchos nuevos datos, también.

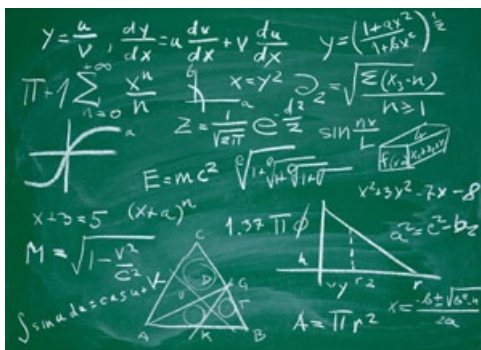
Gusella quería volver a la mesa de dibujo, por lo que puso a su equipo a revisar los modelos estadísticos que se habían utilizado con anterioridad.

Lo que encontraron es un poco friki, pero muy interesante. Cuando los cerebritos analizaron los datos de las estadísticas, tienen que hacer ciertas suposiciones, para poder utilizar fórmulas matemáticas para hacer predicciones. Por lo general, eso está bien, porque grandes cantidades de datos tienden a comportarse como se esperaba.

Pero en esta ocasión, encontraron que una de las suposiciones que habían hecho no era correcta. En concreto, se dieron cuenta de que ¡un paciente excepcional - con un número de CAGs grande de 120, y uno pequeño de 11, era el culpable del aparente efecto del número de repeticiones de CAG pequeño!

Cuando analizaron los datos de nuevo tras eliminar a esa persona encontraron que el número de repeticiones del CAG pequeño *no* tenía ningún efecto. El único factor que afecta al inicio de los síntomas es la longitud de la repetición del CAG más grande.

Empezar de cero



El equipo de Gusella ha desarrollado nuevas formas más fiables de estudiar el efecto de los factores genéticos

El equipo de Gusella se quedó preocupado por el hecho de que una sola persona tuviera tal efecto engañoso en una muestra de casi un millar de sujetos y diseñó un modelo estadístico mejor que permitiera estudiar el gran conjunto de datos del que disponían y que no tuviera un sesgo tan grande a pesar de los casos extremos.

Lo que encontraron fue en realidad muy tranquilizador. El número de repeticiones del CAG pequeño no tenía ningún efecto y había ninguna evidencia de que el número de repeticiones del CAG grande y pequeño pudieran interactuar.

Incluso incluyendo diez sujetos que tenían un número muy grande de repeticiones CAG en el gen expandido, el único factor que afectaba a la edad de inicio era el número de repeticiones del CAG mayor.

Así que de nuevo estamos en una situación relativamente simple: el número de repeticiones de CAG influye en la edad de inicio, pero no de manera que se puedan hacer predicciones individuales. Y por otro lado, el número de repeticiones del CAG pequeño no parece importar en absoluto.

¿Retroceso o progreso?

Este nuevo análisis podría ser visto como un revés: creíamos saber algo que ya no es cierto.

Pero tenemos otra forma de verlo. Creemos que lo más importante es la búsqueda de la verdad sobre las causas de la EH, aunque esto signifique el cuestionar nuestros supuestos más básicos.

De hecho, la propuesta de 2009 que las repeticiones pequeñas y grandes de CAG podían interactuar nos parecía un poco torpe, y era muy difícil de explicar en términos de lo que sabemos acerca de la proteína huntingtina mutada.

Así que, ahora que sabemos que el alelo pequeño ha vuelto a su estado original en la oscuridad, tenemos una cosa menos de qué preocuparnos. Y podemos estar seguros de que los cálculos estadísticos que hay detrás de nuestro conocimiento son sólidos.

Otra ventaja importante de este estudio es que nos ha proporcionado cálculos matemáticos más fiables de analizar el efecto de las diferencias genéticas en la aparición de los síntomas.

Dado que hay grandes estudios en marcha, donde se analiza todo el genoma humano para ver si algunos genes pueden influir en la EH, probablemente estos métodos serán muy valiosos en un futuro cercano.

Este es un gran ejemplo de lo que hemos dicho antes: la ciencia es acumulativa. Cada día sabemos un poco más acerca de la EH. Y cada día, estamos un día más cerca de un tratamiento eficaz.

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)

GLOSARIO

proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

repeticiones CAG Trozo de la cadena de ADN, al principio del gen de la EH, que contiene la secuencia CAG repetida muchas veces y es anormalmente larga en personas que desarrollarán EH.

genoma el nombre que se le da a todos los genes que tienen todas las instrucciones para formar una persona u otro organismo

Alelo una de las dos copias de un gen

© HDBuzz 2011-2018. 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 29 de junio de 2018 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/073>

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.