

## ¿Dándole el dedo a la enfermedad de Huntington? Dos equipos han conseguido buenos resultados con fármacos zinc-finger en células y ratones



Los resultados en células y ratones con la EH con fármacos zinc-finger reducen la producción de la proteína dañina

Por Dr Ed Wild el 06 de mayo de 2013

Editado por Dr Jeff Carroll; Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 01 de noviembre de 2012

---

*Diseñar fármacos que le digan a nuestras células que produzcan menos proteína huntingtina mutada dañina es una de las aproximaciones más prometedoras para tratar la enfermedad de Huntington. La mayoría de los intentos para reducir los niveles de huntingtina se ha dirigido a 'matar al mensajero' en vez de atacar el origen del mensaje - el propio ADN. Han aparecido dos publicaciones independientes sobre el éxito de los fármacos zinc-finger, que interactúan directamente con el gen de la EH. Es muy pronto para esta nueva tecnología: ¿qué sabemos? y ¿qué retos nos planteará en el futuro?*

### ¿Qué demonios son los zing-finger (dedos de zinc)?

El zinc es un metal brillante se encuentra en las monedas de "plata", en baterías y en la pintura blanca. Pero nuestros cuerpos utilizan el zinc para un propósito intrigante - lo que los investigadores esperan secuestrar, para combatir la enfermedad de Huntington. Resulta que el zinc es de vital importancia para permitir que las células controlen los niveles de actividad de los diferentes genes en nuestro ADN.

Recuerde que un **gen** es un conjunto de instrucciones, escrito con 'letras' químicas A, C, G y T. Cada gen tiene una secuencia diferente de letras, y las células utilizan proteínas que contienen zinc para controlar a los genes en función de su secuencia específica de letras.

Cuando el zinc se engancha a una proteína que controla un gen, se forma una 'proteína zinc-finger' - se llama así porque la proteína se puede meter en una estrecha ranura que queda entre las dos hebras de ADN y toca la secuencia para la que fue pensada.

Un solo zinc-finger puede tocar cualquier secuencia de tres letras, dependiendo de la disposición del zinc y de los trozos de proteínas que lo componen. Así que un zinc-finger podría



pegarse a la secuencia “ATG”, mientras que otro puede ir de ‘CAG’.

Se pueden diseñar zinc-finger para que se unan a cualquier secuencia de ADN que queramos. Pero no se parecen a un brazo robótico.

Lo más interesante es que los zinc-finger individuales pueden unirse entre sí. Si colocamos dos juntos, tendríamos una molécula que se pega a la secuencia de 6 letras ATG-CAG.

## Dedos de diseño

Después de décadas de trabajo de decodificación y la comprensión del funcionamiento del ADN y los genes, los científicos ahora pueden crear zinc-finger sintéticos, diseñados para adherirse a cualquier secuencia de ADN que les guste.

Además estas moléculas de zinc-finger sintéticas pueden ser ajustadas y empaquetadas con otros medicamentos, para producir herramientas de usos múltiples ligados al ADN que se pueden unir, cortar, pegar y bloquear.

Dado que la enfermedad de Huntington es causada por un gen anormal, es una buena candidata en la investigación de fármacos zinc-finger.

La enfermedad de Huntington está producida por un error de ortografía en el gen que indica a las células cómo hacer una proteína específica - llamada huntingtina. Cuando una persona tiene demasiados CAGs en un trozo cerca del comienzo del gen huntingtina, se fabrica una forma perjudicial “mutada” de la proteína dependiendo de las instrucciones en el gen.

## Bloqueando el gen de la EH en su origen

Dos grupos de investigadores-uno de un equipo académico de Barcelona, España, y el otro de una compañía de biotecnología de California llamado Sangamo - acaban de anunciar experimentos exitosos utilizando fármacos zinc-finger en el gen de la enfermedad de Huntington.

Los resultados del equipo español se publicaron recientemente en la revista PNAS. Los hallazgos de Sangamo fueron presentados en una reunión reciente de la Sociedad de Neurociencia en Nueva Orleans, donde HDBuzz estaba entre el público.

Ambos equipos diseñaron moléculas zinc-finger que se pegan a la ‘secuencia de CAG’ del gen de la huntingtina, y dicen a las células que no lean el gen.

Las cadenas de zinc-finger se han elegido y perfeccionado para tratar de hacer que se peguen tanto como sea posible a los tramos de CAG perjudicialmente largos sin que se peguen a los tramos de longitud normal. El equipo español ha llamado a su enfoque “cinta métrica molecular”.

Después de un poco de bricolaje químico, cada equipo ha probado a sus mejores candidatos zinc-finger en células que crecían en placas de Petri.

## Virus

Por desgracia, los científicos no pueden diseñar y producir un fármaco zinc-finger y meterlo en las células, o meterlo en una píldora. Dado que son proteínas, los fármacos zinc-finger son grandes, complejos y frágiles. Si se toman en forma de pastillas, el fármaco se descompone en el sistema digestivo.

Incluso si se administra como una inyección en la sangre, las proteínas zinc-finger no llegan al cerebro, y mucho menos llegan hasta el núcleo de nuestras neuronas, donde deben realizar su trabajo.

Para resolver este problema, los investigadores pueden utilizar los virus para 'llegar' al núcleo de las células.

Después de haber elegido la cadena de proteínas zinc-finger que les interesa, es bastante fácil diseñar una secuencia de ADN que le digan a las células que hagan esa proteína. Esa secuencia de ADN puede ser pegada en partículas de un virus llamado AAV, que es inofensivo, pero muy útil para infectar las neuronas.

Cuando el virus encuentra una célula adecuada, inyecta su carga de ADN en la célula, ¡convirtiendo la célula en una fábrica para la producción del fármaco zinc-finger!

## Probando en células

El equipo español perfeccionó sus mejores candidatos con varios tipos diferentes de ingeniería genética y de células cultivadas a partir de la piel de pacientes con enfermedad de Huntington. Los investigadores de Sangamo también utilizaron estas células de pacientes con EH, así como las células del cerebro de un modelo de ratón con EH.

Los fármacos de ambos equipos consiguieron reducir la actividad de los genes que contienen largas cadenas de CAG.

## Efectos fuera del objetivo

Hay un posible inconveniente. El gen de la huntingtina no es el único que tiene una secuencia larga de CAG - hay un montón de genes que también lo tienen. Por lo tanto, un fármaco que se dirige a los tramos de CAG podría desconectar esos genes también, lo que podría terminar haciendo más daño que beneficio.

Una peculiaridad del gen de la huntingtina puede ser útil cuando se trata de evitar estos "efectos fuera de objetivo". El tramo de CAG del gen de la huntingtina se encuentra muy cerca del inicio del gen, donde los fármacos zinc-finger actúan con más fuerza.

Ambos grupos hicieron mediciones para ver si el fármaco zinc-finger estaba afectando a otros genes y los resultados fueron muy tranquilizadores. Los efectos no deseados fueron pequeños en comparación con la acción deseable en el gen de la huntingtina mutada.

« Cuando el zinc-finger ha identificado una secuencia de ADN, pueden pasar muchas cosas interesantes en teoría.



## ¡Qué vengan los ratones!

El equipo español, que tienen su trabajo algo más adelantado, llevó las cosas a un nivel superior, poniendo a prueba su mejor candidato zinc-finger en un modelo de ratón de la enfermedad de Huntington.

Se administró a los ratones una única inyección en el cerebro de partículas de un virus que contenía las instrucciones del ADN para fabricar el fármaco zinc-finger.

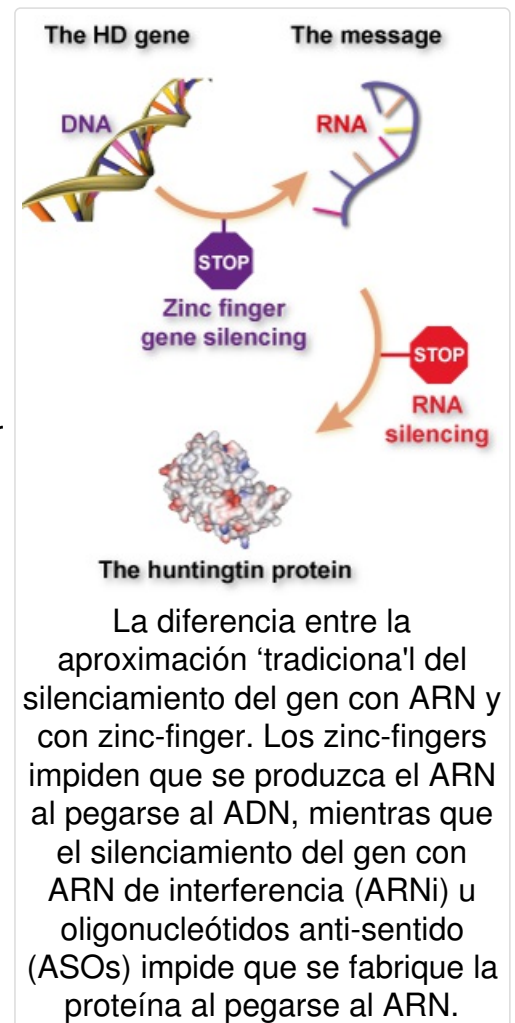
La actividad de la proteína mutada del gen huntingtina se redujo en un 50% en el cerebro cerca del lugar de la inyección. El número de manchas de proteína huntingtina mutada se redujo aproximadamente en un 40%, también. No hubo evidencia de efectos secundarios, como la pérdida de peso, pero el estudio era demasiado pequeño para saber si el medicamento zinc-finger mejoró los síntomas.

## Espera un minuto - ¿no es esto silenciamiento del gen?

Si lo que usted ha leído hasta aquí sobre la tecnología de zinc-finger le recuerda al “silenciamiento del gen” o a los métodos para la 'reducción de huntingtina' para tratar la enfermedad de Huntington, póngase una medalla. Lo que estos grupos están intentando, básicamente, es 'silenciamiento del gen', con un toque especial - puesto que va dirigido directamente al ADN, en lugar de centrarse en la “molécula mensajera” llamada ARN.

Hasta ahora, la mayoría de los intentos por reducir la producción de huntingtina se han centrado en la molécula del ARN mensajero, porque es más fácil de diseñar fármacos teniendo como diana el ARN y no el ADN. El ARN nada en las células con una sola hebra, mientras que el ADN está escondido en el núcleo de nuestras células. Además, los fármacos de silenciamiento del ARN se desarrollaron antes y algunos no necesitan ser empaquetados dentro de virus.

Dado que algunos fármacos silenciadores del gen basados en el ARN han tenido éxito hasta el momento, ¿por qué molestarse en llevar a cabo un reto mayor y dirigirse al ADN del gen de la huntingtina en sí mismo, sobre todo si esto significa hacer frente a partículas del virus y fármacos grandes y frágiles hechos de proteínas? Es una pregunta razonable, y hay tres respuestas principales.



La primera tiene que ver con llegar a la raíz de la enfermedad de Huntington. Sabemos a ciencia cierta que la mutación en el gen de la huntingtina es la razón última por la que la gente padece EH. Centrarse en el ADN con los zinc-fingers significa dirigirnos a la causa conocida de la enfermedad. Mientras que el ARN es un paso esencial en la fabricación de la proteína mutada, es un paso más y no la causa última. Los entusiastas de los zinc-finger creemos que vale la pena tratar de superar los obstáculos que nos llevarán a desarrollar fármacos dirigidos al ADN, dado que existe la posibilidad de que el resultado final pueda ser más seguro y más eficaz.

La segunda se refiere al ARN. Tradicionalmente, los biólogos han asumido que el ARN no hace cosas buenas o malas - simplemente está allí llevando la información que ha de leer la maquinaria celular. Sin embargo, ahora sabemos que hay algo más y en algunas enfermedades genéticas hereditarias el ARN es tóxico para las células, en lugar de simplemente llevar un mensaje dañino.

Aunque todo el mundo está de acuerdo en que la proteína huntingtina mutada es la principal causa de daño en la enfermedad de Huntington, algunos investigadores piensan que el ARN de la huntingtina podría ser una fuente adicional de daño. Otros no están de acuerdo, pero si el ARN pudiera ser perjudicial, parece ideal poder evitar que dicho daño se produzca en lugar de deshacerse de él después.

La razón final es ir más allá del silenciamiento. Los zinc-finger hacen mucho más que reducir la actividad del gen. Una vez que los zinc-finger han identificado a una secuencia de ADN en particular hay un montón de cosas interesantes teóricamente posibles.

Pensando en muchos años en un futuro, es posible que los zincfinger puedan ser utilizados para dirigir tijeras moleculares y pegamento para el gen mutado de la EH, 'cortando' las repeticiones de CAG no deseadas. Eso es conocido como **edición genómica** y es uno de los enfoques que Sangamo y otros están interesados en continuar.

## **Ventajas, desventajas**

La mayoría de los investigadores de la EH decimos que los zinc-fingers son "muy buenos" como una forma de tratar la enfermedad de Huntington, y estamos de acuerdo. Combatir la EH a nivel del ADN, que es la causa última del problema, es definitivamente algo que debemos intentar, y estamos contentos de que este avance haya sido realizado de forma independiente por dos grupos tras un corto período de tiempo.

Es importante tener en cuenta que se necesitará mucho tiempo para perfeccionar estas técnicas, que están todavía al principio de la línea de desarrollo de fármacos - y cosas como la edición del genoma tardará décadas en llegar a buen término para los pacientes con EH.

Mientras tanto, todo el mundo en el campo de la EH se mantiene entusiasmado con los esfuerzos en curso llevados a cabo alrededor del mundo para reducir los niveles de huntingtina apuntando al ARN. Esas técnicas están mucho más adelantadas y deben entrar en ensayos con seres humanos muy pronto.

---

*El Dr. Carroll, quien edita este artículo, ha realizado en el pasado estudios sobre el silenciamiento del gen centrado en el ARN en la enfermedad de Huntington y se le nombra en una patente asociada. El artículo ha sido redactado sin su colaboración y su trabajo y sus publicaciones no se mencionan en este artículo. Su colaboración como editor por precisión científica no lo ha modificado en su contenido o equilibrio. Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes*

---

## **Glosario**

**proteína huntingtina** Proteína producida por el gen de la EH

**núcleo** Una parte de la célula que contiene los genes (ADN)

**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.

**AAV** virus que se puede utilizar para llevar fármacos de terapia genética a las células. AAV significa virus adeno-asociado.

---

© HDBuzz 2011-2017. 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](http://hdbuzz.net)

Generado el 21 de julio de 2017 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/103>