

# Unión peligrosa: una nueva forma de concebir la proteína perjudicial de la enfermedad de Huntington

Los investigadores descubren otra forma de formar los fragmentos dañinos de huntingtina en las neuronas.

Por [Dr Tamara Maiuri](#) 05 de marzo de 2014 Editado por [Dr Ed Wild](#)

Traducido por [Asunción Martínez](#) Publicado originalmente el 06 de mayo de 2013

---

Los investigadores están trabajando duro para averiguar exactamente cómo causa el daño el gen expandido de la enfermedad de Huntington. En los últimos trabajos de un grupo del Reino Unido se les ha ocurrido una idea para ayudar a resolver el misterio. Resulta que el procesamiento defectuoso de la “receta” de la huntingtina produce unos fragmentos cortos perjudiciales de la proteína huntingtina.

## El libro de cocina, la receta y el pastel de cereza

La enfermedad de Huntington está causada por una expansión no deseada del gen de la **huntingtina**. Pero los genes están hechos de ADN y es la **proteína** huntingtina expandida la que causa el problema. ¿Cómo podemos llegar hasta las proteínas a partir del ADN? Mediante una molécula mensajera intermedia llamada **ARN**.



*Se cree que los pequeños trozos de la proteína huntingtina son los más dañinos. Pero ¿son trozos de la proteína o provienen de una receta ya dañada, o ambos?*

Puede ayudar si imaginamos que tenemos una receta de la abuela - guardada con exceso de celo en su libro de cocina que está bajo llave en una caja fuerte para que no se estropee en la cocina. Cualquier persona que quiera hacer su famoso pastel de cereza tiene que ir a la caja fuerte, hacer una fotocopia de la receta e ir a la cocina para conseguir los ingredientes.

De forma muy parecida, nuestras células guardan nuestro ADN en el núcleo de la célula. En dicho núcleo se hacen copias de ARN y se llevan fuera donde se “traducen” en proteínas. Los mensajes de ARN actúan como recetas que le dicen a la célula exactamente qué ingredientes tiene que utilizar para hacer la proteína.

En el caso del gen de la huntingtina expandido, la copia de ARN también está expandida. La proteína final tiene demasiados “ingredientes” y no se forma correctamente. A pesar de que sabemos que esta expansión produce la enfermedad de Huntington, todavía no se conoce exactamente cómo la proteína expandida causa los problemas en las neuronas.

## **El largo y el corto**

El gen de la huntingtina es muy largo - uno de los genes más largos que tenemos - y guarda la receta para una gran proteína. Pero la región expandida anormal se encuentra justo al comienzo del gen: sería como la primera línea de la receta.

Una de las cosas que los investigadores han notado es que las células cerebrales de los pacientes con EH y los modelos de ratón contienen versiones muy cortas de la proteína huntingtina, sería sólo como el cinco por ciento más o menos.

Entonces, ¿cómo se forman estos fragmentos? Hasta ahora se sabía que hay unas proteínas especiales como unas “tijeras” que cortan la proteína huntingtina, y la convierten en fragmentos de huntingtina.

Pero los fragmentos que contienen la expansión anormal son perjudiciales para las células del cerebro. Los investigadores dirigidos por la profesora Gill Bates del King College de Londres sugieren que estos fragmentos se pueden producir de otra forma y ocurre en la etapa cuando se realiza la copia de ARN de la receta.

## La sala de montaje

Recordemos que los genes están hechos de ADN, que se copia en el ARN, para luego traducirse en proteína. Sencillo, ¿no? Pero, al igual que con casi todo en la naturaleza, hay otra capa de complejidad a tener en cuenta.

«Empalmando, donde los fragmentos no codificantes son eliminados del ARN mensajero, es defectuoso en la enfermedad de Huntington. »

De hecho, los genes tienen regiones que **codifican** y que **no codifican** y que se colocan siguiendo una secuencia, como las rayas de una cebra. Sólo las regiones codificantes del gen producen proteínas, mientras que las regiones no codificantes se omiten.

Así pues, en el proceso de copiar el ADN en ARN, primero se hace una copia de todo el gen y a continuación, las regiones no codificantes se omiten a partir de ARN, en un proceso llamado **empalme**.

Siguiendo con la analogía del libro de cocina de la abuela, podemos imaginar que el libro de cocina tiene líneas de anotaciones insertadas entre las instrucciones. Toda la receta, con las anotaciones incluidas, es fotocopiada desde la caja fuerte, pero la copia se corta y se vuelve a unir, sin las anotaciones, antes de ir a la cocina.

## ¿Qué hay de nuevo?

El equipo de Bates, estudiando ratones, ha encontrado que la etapa de unión, donde se eliminan las anotaciones no codificantes del mensaje de ARN, está mal cuando el ARN de la huntingtina está expandido, como en la enfermedad de Huntington.

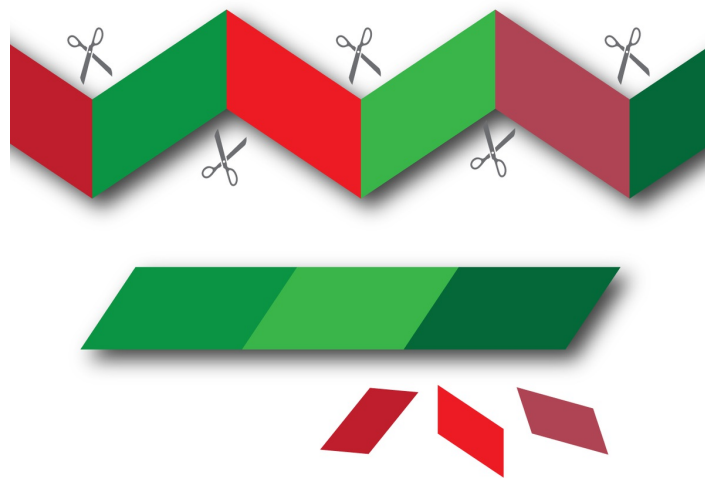
En los ratones normales, la región no codificante fue omitida correctamente y las dos primeras regiones codificantes se unieron correctamente para formar un mensaje comprensible de longitud completa.

Sin embargo, en ratones con un gen de huntingtina expandido, la primera región no codificante no se ha eliminado correctamente. Dentro de esta región se encuentra una anotación que le dice a la célula “cortar este ARN corto”. Como resultado, los ratones con un gen de EH expandido producen un corto mensaje extra de ARN, compuesto por sólo la primera región codificante y parte de la región no codificante.

Una vez que este mensaje de ARN corto se traduce en proteína, los ratones terminan con un breve fragmento de la proteína huntingtina, que contiene la región expandida: el mismo fragmento corto que se cree que es perjudicial en la EH.

El equipo analizó muestras humanas de pacientes con enfermedad de Huntington. El mensaje anormalmente corto de ARN y de proteína se encontró en algunos, pero no en todos ellos. Esto puede ser debido a que la producción de los pequeños fragmentos varía entre las diferentes regiones del cuerpo o entre pacientes.

¿Cómo afecta la expansión de la copia de ARN al proceso de unión? El equipo de Bates mostró que hay una proteína que normalmente es responsable de la edición de las moléculas del ARN mensajero que se pega al ARN de la huntingtina expandida, pero no al ARN de la huntingtina normal. Puede ser que esta adherencia inapropiada interfiera con el corte y unión correctos, lo que produce una copia más corta de ARN de la huntingtina defectuosa.



*Los mensajes de ARN contienen partes “codificantes” y “no-codificantes”. Cuando se completa el mensaje, las partes no codificantes se eliminan y las partes codificantes se unen. Parece que este proceso es defectuoso cuando el gen de la EH es anormal.*

## ¿Qué hacemos con esta idea?

Este estudio nos ayuda a entender una nueva forma posible en la que se generan fragmentos nocivos de la proteína huntingtina.

Nuestro cerebro y las neuronas son cosas complejas, y este nuevo mecanismo no puede ser la única manera por la que se producen los fragmentos de huntingtina nocivos. El mecanismo tradicional de “corte” no se descarta por este nuevo hallazgo, y, de hecho, ambos mecanismos puede estar ocurriendo a la vez.

Es más, los fragmentos dañinos seguramente no son la única forma en la que la proteína huntingtina mutada produce daño.

Pero esta nueva información es importante para nuestro conocimiento de cómo se comporta la huntingtina expandida en el cerebro. Y cuanto más sepamos, mejor equipados estaremos para abordar el problema.

Este trabajo tiene una posible implicación en el “silenciamiento del gen” de la enfermedad de Huntington, cuyo objetivo es reducir la producción de proteína huntingtina, mediante el etiquetado y eliminación de las moléculas de ARN mensajero en las células.

Hasta ahora, se pensaba que todo el ARN de la huntingtina en la célula era la versión completa. Los investigadores tendrán que tener en cuenta que parte de la proteína huntingtina dañina pueden proceder de un ARN mensajero más cort, que pueden ser ignorado por algunos medicamentos silenciadores del gen.

Afortunadamente, puesto que ya hemos visto que los fármacos silenciadores del gen funcionan en varios modelos animales de la EH, está claro que esta nueva investigación no invalida ese enfoque. De hecho, a través de la mejora de o conocimiento, tenemos nuevas formas de entender cómo el gen de la EH causa la enfermedad de Huntington, y añade “el corte anormal” a nuestra lista de posibles objetivos para la solución del problema.

---

*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

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

**empalme** el proceso de cortar los mensajes de ARN, eliminando las regiones no codificantes y uniendo las regiones codificantes.

**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.

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Generado el 05 de septiembre de 2018 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/128>

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.