

Novedades en la investigación de la EH.

En lenguaje sencillo. Escrito por científicos.

Para toda la comunidad EH.

[Novedades](#) [Glosario](#) [Sobre](#)
[Sobre](#)

[Las personas](#) [Preguntas frecuentes](#) [Legal](#) [Financiación](#) [Compartir](#) [Estadística](#) [Temas](#) [Contacto](#)

[Siga](#)

[Siga](#)

[Twitter](#) [Facebook](#) [Fuentes RSS](#) [Correo electrónico](#)

[Buscar en HDBuzz](#)




 [español](#)

[español](#) 

[čeština](#) [dansk](#) [Deutsch](#) [English](#) [español](#) [français](#) [italiano](#) [Nederlands](#) [norsk](#) [polski](#) [português](#) [svenska](#) [русский](#)  [中文](#) 

[Para más información ...](#)

 **¿Está buscando un logo?** Puede descargar nuestro logo y consulte [compartir la página](#) para informarse sobre cómo utilizarlo.

Una proteína de reparación del ADN modifica la estabilidad de largos fragmentos de CAG en el gen de la enfermedad de Huntington

La reparación del ADN es crucial, pero errores en este proceso pueden originar inestabilidad genética en la EH



Por [Carly Desmond](#) 07 de febrero de 2018 Editado por [Dr Jeff Carroll](#) Traducido por [Dr Felix Moruno Manchon](#) Publicado originalmente el 03 de junio de 2013

La proteína MSH3 juega una importante función en las células, buscando y ayudando a reparar errores genéticos y el ADN dañado. Sin embargo, un nuevo estudio realizado por científicos en la Universidad de Toronto, Hospital for Sick Children, sugiere que MSH3 puede ayudar a la progresión de la enfermedad de Huntington aumentando la inestabilidad de las [repeticiones CAG](#) en el cerebro.

El problema de la inestabilidad genética

La causa básica de la enfermedad de Huntington (EH) está bien establecida. Un segmento repetitivo de tres bloques del código genético Citosina-Adenina-Guanina (o más simplemente, 'C-A-G') cerca del inicio del gen EH es excesivamente largo en las personas que desarrollan la enfermedad.

Las proteínas de la familia MSH (morado) escanéan a lo largo del ADN (cadenas apareadas) buscando errores.

La longitud del tramo de [repeticiones CAG](#) es muy diversa en la población, incluso en las personas no afectadas. La longitud normal del segmento repetitivo puede estar entre 6 y 36 repeticiones, mientras que más de 40 repeticiones irremediablemente desencadena la EH.

Pero la longitud del segmento CAG tiene propiedades predictivas. No solo el número de repeticiones puede determinar si una

persona desarrollará o no la EH, sino que también puede predecir la edad a la que los síntomas pueden manifestarse. En general, mientras más largo sea el segmento CAG, más pronto se manifiesta la EH.

En las familias portadoras de la mutación, la EH a veces manifiesta cierta 'anticipación' – es decir, con cada generación, la enfermedad puede manifestarse más tempranamente. Los científicos han descubierto que esta anticipación puede ser explicada por un evento biológico llamado 'inestabilidad genética'.

La inestabilidad se refiere a una tendencia de crecimiento de los fragmentos repetitivos del ADN durante la vida de una persona. Esto puede causar, por ejemplo, que la región C-A-G en el gen EH sea más larga.

Por razones que no se conocen, la inestabilidad genética ocurre más frecuentemente en algunos tejidos y tipos celulares que en otros. Por ejemplo, mientras que las repeticiones son bastante estables en la sangre (de donde se toman las muestras para el análisis genético de la EH), en las células espermáticas son más extensas.

Esta inestabilidad genética explica por qué ocurre la anticipación en la EH. Las repeticiones tienden a ser más largas, generalmente causando que los niños manifiesten los síntomas antes que los padres. Debido a que esta expansión es especialmente común en las células espermáticas, las expansiones son más frecuentes en los genes EH heredados de los padres que de las madres.

Los efectos inter-generacionales de la inestabilidad genética se conocen desde hace bastante tiempo. Sin embargo, nuevos estudios están desvelando cómo puede también afectar a la prognosis de la enfermedad en un mismo individuo.

La inestabilidad en el cerebro

El daño cerebral en la EH tiene un patrón específico: no todas las partes del cerebro degeneran en el mismo grado. Las partes del cerebro que son más vulnerables en la EH son el estriado y el córtex cerebral. Los científicos han descubierto que estas regiones del cerebro son también las áreas que muestran los niveles de inestabilidad del segmento CAG más significativos.

Debido a que la repetición de la longitud está tan estrechamente relacionada con la edad de inicio de la EH, el alargamiento del segmento CAG en esas regiones cerebrales podría explicar por qué degeneran durante la enfermedad. En apoyo a esta idea, los pacientes de la EH que muestran el daño cerebral más severo son aquellos que muestran niveles más altos de inestabilidad del segmento CAG.

Estos hallazgos plantean una importante pregunta. ¿Por qué algunos pacientes con EH tienen mayores niveles de inestabilidad genética en el cerebro que otros? ¿Qué problema aparece antes: que el mayor daño cerebral causa una mayor inestabilidad genética, o que la inestabilidad causa mayor daño cerebral?

En un intento de abordar este problema, un grupo guiado por el Dr. Christopher Pearson en el Hospital for Sick Children en Toronto se interesó por los genes que pudieran controlar las diferencias en la inestabilidad genética entre una persona y otra. Un gen llamado MSH3 apareció como el primer candidato.

«Desafortunadamente, una de las consecuencias del proceso de reparación es que repeticiones adicionales CAG pueden ser erróneamente introducidas en la secuencia. Como una avalancha, cuantas más repeticiones son añadidas, mayor es el problema original. Este es el origen de la inestabilidad genética. »

La evidencia

Para encontrar los genes que pueden controlar la inestabilidad genética, los investigadores añadieron un pequeño pero tóxico fragmento del gen de la EH en dos diferentes **cepas** de ratones. Diferentes cepas de ratones son como diferentes familias de personas, o diferentes camadas de perros - aunque todos ellos son ratones, tienen diferentes antecedentes genéticos.

Los investigadores descubrieron que la inestabilidad del gen de la EH ocurría en una cepa de ratones (llamada B6), pero no en la otra (llamada CBy). A partir de investigaciones anteriores sobre la inestabilidad genética, llevadas a cabo por el laboratorio de Pearson y otros, los investigadores sospecharon que la diferencia dramática entre los ratones podía basarse en variaciones de un particular proceso biológico, llamado **reparación de discordancias de bases**, y más específicamente de uno de sus principales protagonistas, la proteína MSH3.

Para comprobar si las diferencias genéticas en MSH3 son las causantes de la alteración en la inestabilidad genética, los investigadores transfirieron el gen MSH3 de los ratones CBy (los cuales previamente no mostraron expansión de la repetición CAG) a la cepa B6, y viceversa.

Los resultados fueron sorprendentes. El intercambio de los genes entre las cepas de ratón causó una inversión de la inestabilidad del segmento CAG. Los ratones CBy, los cuales previamente habían sido inmunes a los incrementos en las repeticiones, fueron luego la cepa con mayores repeticiones, mientras que la cepa B6 mostró poca inestabilidad genética. ¡El efecto fue debido al gen MSH3!

Para determinar qué podría causar la discrepancia, los investigadores miraron en las secuencias genéticas del gen MSH3 de ambas cepas de ratones. En la cepa CBy se identificó una simple mutación con un efecto importante en la función de MSH3. Esta simple mutación causa que la proteína MSH3 sea inestable y rápidamente degradada por la célula. Como consecuencia, cualquier molécula MSH3 fabricada por las células puede ser rápidamente rota y reciclada, reduciendo considerablemente sus niveles totales.

Estos hallazgos sugirieron dos cosas: que si una persona naturalmente es portadora de una mutación similar en su gen MSH3 puede también tener una reducida inestabilidad del segmento CAG, y así tener una mejor prognosis de la enfermedad, y segundo, que el diseño de fármacos contra MSH3 puede ser crucial para el tratamiento de la EH, indicando que la inestabilidad genética es

importante.

La reparación de discordancias de bases y la proteína MSH3

¿Qué es lo que MSH3 hace exactamente, y cómo puede influir sobre la prognosis de la EH? Para explicarlo necesitamos entender un poco el proceso mencionado anteriormente, **la reparación de discordancias de bases**.

La reparación del ADN, en general, es un proceso necesario que permite a nuestras células corregir errores, o mutaciones, que surgen dentro de nuestro código genético. Estas mutaciones pueden ser causadas por múltiples eventos: a partir de la actividad normal de la célula; y de las agresiones ambientales, como la luz ultravioleta o sustancias químicas. Algunas agresiones genéticas pueden causar roturas en el ADN, mientras que otras introducen mutaciones sencillas - cambios en la secuencia de las letras del ADN.

Las proteínas de reparación de discordancias de bases, tales como MSH2, MSH3 y MSH6, buscan dos tipos de errores genéticos diferentes: “discordancia de bases” que ocurren cuando el ADN está siendo copiado en las células que se dividen, y los pequeños bucles que se pueden formar dentro del ADN después de una rotura de cadena sencilla.

Las [repeticiones CAG](#) que causan la EH son particularmente susceptibles para la formación de esos pequeños bucles del ADN. La razón está relacionada con las propiedades fundamentales del propio ADN que hacen posible que sea copiado en la célula.

Durante la “replicación” del ADN, dos cadenas complementarias de la “doble hélice” son separadas, y nuevas cadenas son construídas por la adición secuencial de letras de ADN complementarias - duplicando perfectamente la doble hélice en el proceso.

Imagen por: [Madeleine Price Ball](#)

El ADN está compuesto solamente por 4 diferentes bloques genéticos llamados nucleótidos, los cuales se llaman citosina (C), guanina (G), adenina (A) y timina (T). C tiene una afinidad natural por unirse a G, mientras que A es atraída por T.

Cuando el ADN es replicado, la doble hélice es separada en dos cadenas individuales. Las máquinas moleculares especializadas llamadas “polimerasas” leen el código genético, una letra detrás de otra, generando una nueva segunda cadena y, de hecho, una nueva copia del ADN.

Para hacer esto las polimerasas aprovechan las afinidades naturales de los nucleótidos. Por ejemplo, cuando la maquinaria lee una C en la secuencia genética añade una G en la cadena creciente de ADN, y cuando detecta una T, añade una A. Por esto decimos que las dos cadenas de ADN no son exactamente una copia de la otra. Las cadenas de ADN proporcionan la información para construir la segunda cadena, pero esta segunda cadena no es una replica, sino complementaria.

Ahora, volvamos a las [repeticiones CAG](#). Cuando una cadena de ADN se rompe cerca o dentro de una larga repetición CAG, puede liberar un fragmento que forma un bucle debido a la afinidad natural de las C's y las G's dentro de esa secuencia.

Dos proteínas de reparación de discordancia de bases, MSH2 y MSH3 localizan y reparan esos tipos de bucles de ADN. Desafortunadamente, una de las consecuencias del proceso de reparación es que las [repeticiones CAG](#) adicionales pueden ser erróneamente introducidas en la secuencia. Como una avalancha, cuantas más repeticiones son añadidas, mayor es el problema original. Esta es la base de la inestabilidad genética.

Por tanto, ¿qué está ocurriendo exactamente en los ratones CBy que los hace resistentes a la expansión de las repeticiones? Recuerda que los investigadores encontraron que los ratones CBy tenían una mutación en la secuencia genética de MSH3 que causaba que la proteína fuera inestable. Con menos MSH3 disponible para encontrar y corregir los bucles de ADN dentro de las [repeticiones CAG](#) del gen EH - posiblemente introduciendo [repeticiones CAG](#) adicionales en el proceso - la inestabilidad genética se reduce.

¿Qué es lo siguiente?

¿Qué importancia tiene todo esto para los pacientes con EH? Sugiere que una de las razones por las que hay variación en la aparición de la enfermedad entre las personas con la misma longitud del segmento CAG es la posibilidad de variación del gen MSH3 para arreglar estos bucles de ADN. Si hubiera personas que portaran una mutación similar a una de las identificadas en los ratones, esas personas podrían tener un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad.

En teoría, el estudio también sugiere que si pudiéramos modificar la actividad de la proteína MSH3 en los pacientes EH, podríamos modificar la inestabilidad de las repeticiones en su gen EH. Si la inestabilidad de las repeticiones es importante para el desarrollo de la EH, esto podría teóricamente reducir el desarrollo de la enfermedad.

Sin embargo, la dificultad de actuar sobre MSH3 se debe a que la reparación del ADN es un importante proceso para todas las células del cuerpo. Si las mutaciones en los genes no pueden ser corregidas eficientemente, existe la posibilidad de que las mutaciones se acumulen y finalmente causen cáncer. Queda por ver si la interrupción de la actividad de MSH3 puede ser tolerada para prevenir la aparición de la EH, sin causar otras enfermedades graves.

Este estudio no incide sobre una terapia potencial, pero los investigadores están muy interesados en monitorizar MSH3 en los pacientes. Cuanto más sepamos sobre los diferentes genes que pueden afectar a la EH, de mayor calidad es la información para mejorar el cuidado de los pacientes a través de prognosis más certeras de la enfermedad.

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

[Preguntas frecuentes](#)



Más información

[Manuscrito original por Tome, Pearson y colaboradores en la revista Public Library of Science Genetics \(acceso libre\) Artículo de Wikipedia muy detallado sobre la reparación de discordancias](#)

Temas
[modelo animal](#) [Genética](#)
[Más ...](#)

Artículos relacionados

[Los niños también pueden padecer enfermedad de Huntington](#)

18 de marzo de 2019

[Primero Dolly y ahora Piglet; confirmado un nuevo modelo knock-in de cerdo para la enfermedad de Huntington](#)

09 de agosto de 2018

[La cabeza del rebaño: el metabolismo y los biomarcadores en la EH](#)

02 de julio de 2018

[Anterior](#)[Siguiente](#)

- [Glosario](#)
- **Repeticiones CAG** El tramo de ADN, al principio del gen de la EH, que contiene una numerosa repetición de la secuencia CAG aparecerá en personas que desarrollarán EH.
- [Puede encontrar más definiciones en el glosario](#)

Novedades en la investigación de la EH.

En lenguaje sencillo. Escrito por científicos.

Para toda la comunidad EH.

HDBuzz

[Novedades](#)

[Destacados con anterioridad](#)

[Sobre](#)

[Colaboradores financieros de HDBuzz](#)

[Páginas que han incorporado el contenido de HDBuzz](#)

[**new_to_research**](#)

Las personas

[Conoce al equipo](#)

[Ayúdanos a traducir](#)

Siga HDBuzz

Suscríbese a nuestro resumen mensual por correo electrónico escribiendo su e-mail a continuación o elija otra opción en nuestra [lista de correo](#)



© HDBuzz 2011-2019. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una [Licencia Creative Commons](#).

HDBuzz no proporciona consejo médico. Por favor, consulte nuestros [Condiciones de uso](#) para más información.

© HDBuzz 2011-2019. 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 13 de abril de 2019 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/130>

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.