

Estudiando todo el genoma para encontrar nuevos objetivos farmacológicos para la EH

Los científicos analizan TODO el genoma para encontrar nuevos objetivos terapéuticos potenciales para la EH. Este ambicioso estudio proporciona una gran cantidad de datos para investigadores de la EH



Por Dr Rachel Harding

22 de marzo de 2020

Editado por Dr Jeff Carroll

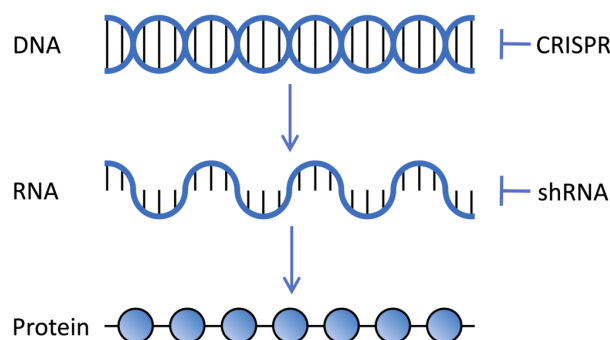
Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 23 de febrero de 2020

Un estudio publicado recientemente en la revista 'Neuron' ha identificado nuevos potenciales objetivos terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad de Huntington (EH). El trabajo realizado por la profesora Myriam Heiman y sus colegas utilizó tecnologías genéticas de vanguardia y descubrió que varios genes podían modificar la progresión de la EH en sus modelos en el laboratorio. Muchos de estos genes no se han relacionado con la EH antes y podrían ser nuevos objetivos interesantes para los investigadores a la hora de desarrollar medicamentos y tratamientos para la comunidad de pacientes con EH.

Cribado ambicioso de todo el genoma

Las células en nuestros cuerpos contienen ADN que codifica miles de genes, cada uno de ellos es una receta que da instrucciones a nuestras células sobre cómo hacer una molécula de proteína diferente. Estas recetas se transcriben desde nuestro ADN a un mensaje llamado ARN mensajero. El ARN es luego traducido por la maquinaria celular en moléculas proteicas. Los científicos pueden manipular estos procesos en el laboratorio para comprender el papel de los diferentes genes en nuestros cuerpos.



El ADN codifica genes que se transcriben en ARN que se traduce en proteínas, las moléculas que hacen cosas en nuestras células. Las tecnologías CRISPR y shRNA utilizadas

en los cribados genéticos pueden cambiar la expresión de genes a nivel de ADN y ARN, respectivamente.

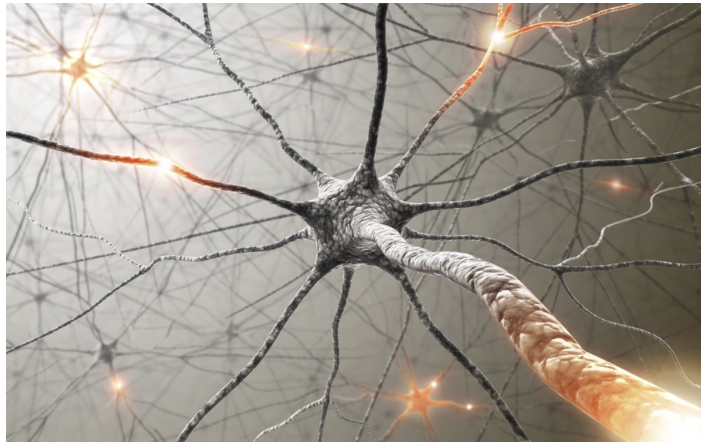
El cribado genético busca comprender el papel de un solo gen en diferentes contextos, en este caso, los investigadores estaban interesados en el papel de todos los diferentes genes en nuestras células en la protección contra los efectos dañinos de la mutación de la EH. Así que la idea es estudiar cada gen para tratar de descubrir si ese gen tiene algún impacto en los síntomas de la EH.

Las tecnologías de cribado genético pueden funcionar de muchas maneras diferentes, pero todas apuntan a detener o disminuir la expresión de proteínas de genes específicos. Los genes pueden ser estudiados directamente editando el genoma mismo. Otras tecnologías interfieren con el mensaje de ARN que se transcribe del gen y es esencial para que las células produzcan la proteína que codifica el gen.

Esto puede sonar familiar para los lectores de HDBuzz, ya que estas son tecnologías similares a las que se usan en las terapias para reducir la huntingtina que actualmente se están evaluando en varios ensayos clínicos. Mientras que estas terapias reductoras de huntingtina se dirigen solo al gen de la huntingtina, en el caso del cribado genético, los investigadores se dirigen a cada gen del genoma, uno por uno, para determinar el papel que desempeñan en la EH.

El Broad Institute, donde tiene su sede el Prof. Heiman, es un líder mundial en el desarrollo de bibliotecas que se pueden utilizar para el cribado genético. En este estudio, los investigadores utilizaron dos tecnologías diferentes en su cribado, las cuales llegan a las células cerebrales mediante tipos especiales de virus. En primer lugar, los ARN de horquilla corta que se dirigen al ARN mensajero y disminuyen la expresión del gen al interrumpir la traducción del mensaje a la molécula de proteína funcional. En segundo lugar, CRISPR se utilizó para editar directamente la secuencia del gen en el genoma, lo que interrumpe su capacidad de activarse para producir la proteína que codifica.

El cribado genético sistemático en diferentes modelos animales ha existido durante décadas para sistemas más simples como gusanos y moscas. Sin embargo, este tipo de experimentos ha sido mucho más difícil desde el punto de vista técnico para los cerebros de los mamíferos, lo que ha sido un obstáculo para los científicos interesados en realizar estas pruebas para comprender las diferentes enfermedades neurodegenerativas.



Los cribados genéticos en el sistema nervioso central son una nueva frontera en la ciencia médica.

El equipo del Prof. Heiman pudo superar estas dificultades al encontrar una manera de agrupar y concentrar los reactivos que deben inyectarse en el cerebro de los ratones en el cribado genético, y pudieron dirigirse directamente al cuerpo estriado, que es el área del cerebro en el que estaban interesados en estudiar. El cuerpo estriado es la región cerebral más afectada en pacientes con EH, por lo que se eligió este área.

20,000+ genes fueron analizados en este estudio

En lugar de observar genes familiares asociados con la neurodegeneración en sus modelos de ratones, los científicos en este estudio adoptaron un enfoque imparcial y completaron un cribado de todo el genoma para observar el papel desempeñado por casi todos los genes. De hecho, examinaron casi todos los aproximadamente 22,000 genes encontrados en ratones. Este fue un enfoque increíblemente ambicioso y proporciona una gran cantidad de datos a los investigadores en el campo de la EH y más allá.

Como este fue el primer cribado sistemático de todos los genes en el sistema nervioso central de los mamíferos, los investigadores utilizaron ratones normales sin mutaciones conocidas para determinar qué genes son importantes en la supervivencia de las células cerebrales en condiciones normales. Los genes que se habían identificado previamente en cribados sistemáticos en modelos más simples, como moscas y gusanos, también mostraron ser importantes en ratones.

Sin embargo, en este estudio se identificaron muchos genes nuevos, incluidos varios que juegan un papel en el metabolismo de las células. Estos no se identificaron previamente en otros cribados sistemáticos en moscas o gusanos, probablemente porque el sistema nervioso central de los mamíferos requiere más energía y depende más de los genes que ayudan a las células a producir energía. Estos hallazgos son un buen recordatorio de lo importante que es para los científicos considerar sus hallazgos de investigación en el contexto de los modelos animales que se investigan.



Con una mejor comprensión de la EH con datos de cribados genéticos como este estudio, los científicos esperan encontrar nuevas estrategias para hacer medicamentos para pacientes con EH.

Además del modelo de ratón de control, en este experimento se utilizaron dos modelos diferentes de ratón EH, R6/2 y zQ175, los cuales se describen ampliamente en la literatura científica de la EH. Al comparar los genes identificados en el cribado en los modelos de ratones EH con los identificados en los ratones control, los científicos podrían determinar qué genes eran específicamente importantes para la EH, en lugar de los genes que afectan a la función de las células cerebrales en general.

Para los cribados genéticos realizados en los dos modelos de ratones EH utilizados en el estudio, se identificaron aproximadamente 500 genes como importantes en la progresión de la EH. Muchos de estos genes juegan un papel en las vías que los científicos han identificado previamente en otros estudios, como los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) que buscaron genes que pueden alterar la edad de aparición de los síntomas de la EH en pacientes humanos. Estos incluyen genes involucrados en las vías de reparación del daño del ADN que mantienen la integridad de nuestro material genético, así como los genes en las rutas de transcripción que regulan cómo se procesa el ARN mensajero en las células y, por lo tanto, qué moléculas proteicas se forman.

También se identificaron nuevos objetivos genéticos en el cribado, incluidos los genes que pertenecen a la familia Nme. Se ha informado previamente que los genes Nme están relacionados con la propagación de algunos tipos de cáncer, pero esta es la primera vez que se han conectado a la EH. Heiman y sus colegas piensan que enfocarse en la vía Nme puede ser importante para ayudar a las células cerebrales a deshacerse de la proteína huntingtina mutada en los cerebros con EH. Si podemos diseñar terapias que modulen esta vía, ésta podría ser una posible forma de ayudar a tratar la EH.

Nuevas pistas para hacer nuevos medicamentos para la EH

Incluso con muchos ensayos clínicos innovadores en curso que prueban diferentes terapias para pacientes con EH, es importante que los investigadores continúen buscando formas alternativas de hacer potencialmente nuevos medicamentos para la EH. Esta investigación proporciona una gran cantidad de datos sobre la EH, ya que funciona en cerebros de modelos de ratones y también nos da ideas de nuevas dianas para conseguir nuevas sustancias, que algún día podrían terminar en el camino del descubrimiento de fármacos. Será emocionante ver cómo estos nuevos indicios son seguidos por investigadores de todo el mundo y también cómo esta tecnología podría aplicarse a otras enfermedades neurodegenerativas.

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

transcripción el primer paso para formar una proteína a partir de una receta guardada en un gen. La transcripción es hacer una copia de trabajo del gen desde el ARN, un mensajero químico similar al ADN.

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

metabolismo proceso por el que las células adquieren nutrientes y los transforman en energía y en bloques para construir y reparar la célula.

terapias tratamientos

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

CRISPR Un sistema para editar el ADN de forma precisa

R6/2 es un modelo de ratón para la enfermedad de Huntington. El ratón R6/2 ha sido modificado genéticamente con un gen anómalo que hace que produzcan el fragmento dañino de la proteína huntingtina mutada

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.

