

Una nueva molécula puede revertir la enfermedad de Huntington en modelos de laboratorio

Un equipo de científicos de Canadá y Japón han identificado una pequeña molécula que puede cambiar el tamaño de la repetición de CAG en diferentes modelos de laboratorio de la enfermedad de Huntington. #HuntingtonsDisease #DrugDiscovery

Por Dr Michael Flower | 22 de marzo de 2020 | Editado por Dr Rachel Harding

Traducido por Asunción Martínez | Publicado originalmente el 13 de marzo de 2020

Un equipo de científicos de Canadá y Japón han identificado una pequeña molécula que puede cambiar el número de las repetición de CAG en diferentes modelos de laboratorio de la enfermedad de Huntington.

Las repeticiones CAG son inestables

La enfermedad de Huntington es causada por una secuencia de letras químicas C, A y G en el gen huntingtin, que se repiten una y otra vez hasta que el número de repeticiones supera un límite crítico; se necesitan al menos 36 repeticiones CAG para producir EH.



El número de repeticiones de CAG de la secuencia del gen de la huntingtina puede variar e incluir más y más repeticiones, en un proceso llamado expansión de repeticiones

Imagen por: "Gattaca?" by IRGlover is licensed under CC BY-NC 2.0

De hecho, estas repeticiones pueden ser inestables y seguir creciendo a lo largo de la vida de los pacientes con EH, pero la tasa de crecimiento de la repetición varía en los diferentes tejidos del cuerpo.

En la sangre, la repetición de CAG es bastante estable, por lo que el resultado de un análisis de sangre genético EH sigue siendo fiable. Pero la repetición CAG puede expandirse particularmente rápido en algunas estructuras profundas del cerebro que están involucradas en el movimiento, donde pueden crecer hasta más de 1000 repeticiones CAG. Los científicos piensan que podría haber una correlación entre la expansión de la repetición y la degeneración de las células cerebrales, lo que podría explicar por qué ciertas estructuras cerebrales son más vulnerables en la EH.

¿Pero por qué?

Esto plantea la pregunta, ¿qué es lo que está causando que la repetición de CAG se haga más grande? Parece tener algo que ver con **la reparación del ADN**.

Todos estamos expuestos continuamente a una avalancha de daños en el ADN todos los días, desde la luz solar y el tabaquismo pasivo, hasta el envejecimiento y lo que comemos. Durante millones de años, hemos desarrollado una red compleja de sistemas de reparación del ADN para reparar rápidamente el daño hecho a nuestros genomas antes de que pueda matar nuestras células o causar cáncer. Al igual que todas las máquinas celulares, esa maquinaria de reparación del ADN se realiza siguiendo instrucciones en ciertos genes. En efecto, nuestro ADN contiene las instrucciones para repararse a sí mismo, lo cual es bastante extraño pero también bastante bueno.

«¿Qué está causando que la repetición de CAG se haga más grande?»

Sabemos desde hace varios años que ciertos modelos de ratones con EH tienen sistemas menos eficientes para reparar su ADN, y esos ratones tienen repeticiones CAG más estables. Es más, eliminar ciertos genes de reparación del ADN por completo puede evitar totalmente que se repita la expansión.

Pero espera, ¿no está nuestro sistema de reparación del ADN destinado a proteger contra mutaciones como estas? Bueno, normalmente sí. Sin embargo, parece que un sistema de reparación del ADN específico, llamado reparación de desajuste, ve que el CAG se repite en el gen de la huntingtina como un error, e intenta repararlo, pero hace un trabajo de mala calidad e **introduce repeticiones extra**.

¿Por qué importa esto?

Recientemente ha habido una explosión de interés en este campo, en gran parte debido a los enormes estudios genéticos en pacientes con EH que han encontrado que varios genes de reparación del ADN pueden afectar a la edad en que comienzan los síntomas de la EH y a la velocidad con que progresan. Una hipótesis para explicar estos hallazgos es que la disminución de la expansión de repeticiones ralentiza la enfermedad. ¿Qué pasaría si pudiéramos hacer un medicamento que pare, o incluso revierta la expansión de repeticiones? Tal vez podríamos reducir la velocidad o incluso prevenir la EH.

¿Qué hay de nuevo?



Aunque la molécula de NA no es un medicamento para la EH, servirá como una herramienta importante para los científicos que desean estudiar la mutación de la EH y la expansión de repeticiones.

Imagen por: "File:Пробирки.jpg" by Konstantin Belash is licensed under CC BY 4.0

El grupo de Chris Pearson en Toronto ha desarrollado un compuesto llamado naftiridina-azaquinolona, al que nos referiremos más fácilmente como "NA", que aglomera repeticiones CAG y podría prevenir la expansión de repeticiones.

Usando células de pacientes con EH en una placa de cultivo, se demostró que NA enlentece con éxito y posiblemente incluso conduce a una pequeña reducción en el número de repeticiones CAG. Pearson demostró que el bloqueo de la transcripción, el proceso en el cual los genes se usan como plantillas para producir proteínas, evita la expansión. Esto sugiere que durante la transcripción, la repetición de la huntingtina podría doblarse en una forma anormal, y que la maquinaria de reparación de desajuste en la célula la reconoce y luego intenta repararla. Sin embargo, aún no está claro cómo funciona NA en este proceso.

El equipo de Pearson inyectó NA en un lado del cerebro de un modelo de ratón de la EH. Inyectaron en el cuerpo estriado, una región conocida por mostrar mucha expansión CAG. En comparación con el lado no tratado, NA evitó la expansión e incluso causó cierta disminución del número de repeticiones.

Luego, mostraron que NA redujo la acumulación de grupos de proteínas tóxicas de huntingtina en las células de los ratones. Todavía no está claro si los ratones tratados han mejorado los síntomas o han aumentado la vida útil. Esto será importante para los científicos antes de decidir si prevenir el aumento del número de repeticiones podría ser un tratamiento potencial en las personas.

¿Cuál es el truco?

«Se demostró que NA enlentece con éxito y posiblemente incluso conduce a una pequeña reducción en el número de repeticiones de CAG »

Un gran obstáculo para fabricar nuevos medicamentos es introducirlos en las células que más los necesitan; en el caso de la EH, eso significa en regiones profundas del cerebro. NA puede entrar libremente en diferentes células una vez que ya está en el cerebro, pero esta versión actual de la molécula no puede cruzar la barrera hematoencefálica. Los científicos tendrían que modificar y mejorar la molécula de NA para evitar la necesidad de inyectarla directamente en el cerebro.

Jugar con la reparación del ADN, uno de los principales sistemas de defensa de nuestro cuerpo, podría ser peligroso y podría tener efectos secundarios importantes como el cáncer. Pearson demostró que el NA no afectó a la función central de la reparación de desajustes, que es eliminar las bases de ADN cuando se colocan en el lugar equivocado. Sin embargo, indujo algunas mutaciones menores en otras partes del genoma, de manera similar a la quimioterapia.

Es posible imaginar tratar a pacientes con EH a una edad temprana, antes de que desarrollen algún síntoma; esto podría estabilizar la repetición de CAG y podría prevenir o al menos retrasar la aparición. La contracción repetida de CAG en sus espermatozoides u óvulos podría incluso significar que no transmitirían la enfermedad a sus hijos.

Sin embargo, todavía hay mucho trabajo por hacer con el NA. Para empezar, tendríamos que demostrar que la prevención de la expansión del CAG ralentiza la enfermedad, luego tendríamos que encontrar una forma de llevar NA a las regiones profundas del cerebro, y finalmente deberíamos estar seguros de que es seguro y tienen efectos secundarios limitados. El tratamiento temprano también podría significar estar expuesto durante más tiempo a riesgos como el cáncer, por lo que claramente hay mucho por resolver.

En resumen, NA es un compuesto de investigación emocionante, pero todavía hay un largo camino por recorrer antes de que algo así pueda ser un medicamento que las personas puedan tomar para prevenir o tratar la enfermedad de Huntington.

El Dr. Michael Flower no tiene ningún conflicto de intereses que declarar. El Dr. Harding es colaborador en el laboratorio Pearson pero no tiene relación con el estudio publicado. [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)

GLOSARIO

barrera hematoencefálica Una barrera natural, que consiste en refuerzo de los vasos sanguíneos, que evita que muchas sustancias químicas entren en el cerebro desde el torrente sanguíneo.

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.

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.

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

© HDBuzz 2011-2025. 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 15 de mayo de 2025 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/283>