

01 DE ABRIL DE 05

Estudios en moscas abren la posibilidad de nuevos tratamientos para trastornos cerebrales neurodegenerativos

Unos investigadores han encontrado que una enzima que ayuda a que las células se deshagan de proteínas indeseadas podría, en realidad, proteger contra un tipo de trastornos cerebrales hereditarios que incluyen a la enfermedad de Huntington.

Los investigadores dijeron que sus resultados sugieren que drogas o compuestos que activen la proteína protectora, llamada ataxina 3, podrían servir como terapia para enfermedades neurodegenerativas que son causadas por proteínas cuyas secuencias son anormalmente largas debido a la repetición excesiva del aminoácido glutamina.

El equipo de investigación, conducido por Nancy M. Bonini, investigadora del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de Pensilvania, publicó sus resultados en el número del 1 de abril de 2005, de la revista *Molecular Cell*. Los coautores de Bonini son de la Universidad de Richmond y de la Facultad de Medicina Carver de la Universidad de Iowa. En sus experimentos, Bonini y sus colegas exploraron la función de una proteína anormal ataxina 3 en un raro trastorno hereditario llamado ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3, por sus siglas en inglés), que también se llama enfermedad de Machado Joseph. Las personas con la enfermedad experimentan ataxia, lo que les hace perder la coordinación muscular y sufrir parálisis de los músculos del ojo. El interrogante clave, dijo Bonini, era si la función normal de la proteína ataxina 3 -proteína que muta en la enfermedad poliglutamina- era central para el trastorno. “Se sabía que estos tipos de ataxias se deben a la expansión de un dominio de poliglutamina de la proteína, de modo que tienen un mecanismo molecular común”, dijo Bonini. “Sin embargo, la expansión está en distintos productos genéticos para cada enfermedad. Por lo tanto, uno de los grandes interrogantes sobre estas enfermedades es: ¿cómo influye la función normal de la proteína, si es que tiene alguna influencia?” La ataxina 3 cumple una función desconocida en las vías celulares que recogen y destruyen a proteínas indeseadas. En estas vías bioquímicas, las enzimas marcan a las proteínas condenadas con una molécula de tipo cadena llamada ubiquitina, marcándolas para ser

transportadas al proteosoma que destruye las proteínas. Sólo se sabía que la proteína ataxina 3 tenía dominios que se unen a las cadenas de ubiquitina, que podía asociarse con el proteosoma y que tenía actividad “proteásica” o de corte de ubiquitina. Bonini y sus colegas tenían todas las herramientas para explorar la función de ataxina 3 en SCA3, porque habían desarrollado moscas de la fruta *Drosophila* con genes alterados de forma tal que produzcan versiones normales y varias versiones anormales de la proteína humana. En sus estudios, los investigadores primero encontraron que las moscas con la versión normal de ataxina 3 humana no presentaban ninguna evidencia de SCA3. Sin embargo, la forma de ataxina 3 con una región poliglutamina expandida -conocida por estar involucrada en la SCA3 humana- produjo una versión con todas las características de la neurodegeneración SCA3 en las moscas. “En muchas enfermedades neurodegenerativas humanas se encuentra que la proteína normal también está, en realidad, involucrada en el proceso de la enfermedad”, dijo Bonini. “Pero en este caso, pensamos, que es inusual que la ataxina 3 normal no parezca ser nada tóxica; no pudimos observar ninguna indicación de que causaba degeneración o cualquier fenotipo causado por la proteína patógena”. “Entonces, pensamos que quizás podríamos revelar un fenotipo de la enfermedad si expresábamos la ataxina 3 normal junto con la proteína patógena. Quizás veríamos una mejoría o un sinergismo en la patología. Pero lo que sucedió, de forma muy sorprendente, fue que la ataxina 3 normal suprimió dramáticamente la enfermedad. Eso dice que la función normal de la proteína patogénica puede ayudar a atenuar su propia toxicidad”.

"Este descubrimiento sugiere que si podemos aprender más sobre lo que regula esta actividad de ataxina 3, de modo que podamos utilizar drogas para activarla, podría existir la posibilidad de desarrollar una terapéutica que retrase el curso de la enfermedad."

- Nancy M. Bonini

En otros estudios, los investigadores estudiaron varias versiones de ataxina 3 truncada en busca de pistas sobre su función en la supresión de la enfermedad. Encontraron que la ataxina 3 necesitaba su actividad de proteasa y su capacidad de unirse a la ubiquitina para proteger contra la patología. Además encontraron que el proteosoma que destruye a la proteína tenía que ser funcional para que la ataxina 3 fuera protectora.

Es importante notar que cuando los investigadores introdujeron ataxina 3 en los modelos de mosca de otras enfermedades poliglutaminas, incluyendo la enfermedad de Huntington, encontraron un efecto protector similar. “Este descubrimiento sugiere que si podemos aprender más sobre lo que regula esta

actividad de ataxina 3, de modo que podamos utilizar drogas para activarla, podría existir la posibilidad de desarrollar una terapéutica que retrase el curso de la enfermedad”, dijo Bonini. Bonini dijo que el paso siguiente es centrarse en la comprensión del mecanismo de los efectos protectores de ataxina 3. La mosca continuará siendo un modelo útil para las fases iniciales de pruebas de drogas. “La mosca resulta ser un sistema prometedor para utilizarlo en la búsqueda de compuestos pequeños, porque tiene una barrera cerebral sanguínea limitada para drogas”, dijo. “Por lo tanto, se puede determinar si una droga funciona, en principio, en la mosca y después realizar estudios en mamíferos, donde se puede resolver el problema de hacer que la droga llegue al cerebro”.