

24 DE ENERO DE 2000

Desmenuzando las etapas tempranas de la neurodegeneración

Estudiando ratones que desarrollan un desorden neurodegenerativo similar a la ataxia espinocerebelosa tipo I (SCA1), los investigadores han identificado anomalías en la expresión génica que aparecen mucho antes de que los signos de la enfermedad se manifiesten. Los investigadores creen que su descubrimiento podría establecer la base para explorar la cascada de malfuncionamientos que termina conduciendo a la degeneración de grupos específicos de neuronas en pacientes con SCA1.

La investigadora Huda Zoghbi del HHMI, en la Facultad de Medicina Baylor, y sus colegas informaron sus descubrimientos en el número de febrero de 2000 de la revista *Nature Neuroscience*.

"La identificación que realizamos de varios genes que parecen ser importantes en esos estadios tempranos (de ataxia espinocerebelosa tipo I), podría ofrecer una base importante para entender los eventos moleculares que ocurren más tempranamente y que eventualmente hacen que la célula funcione anormalmente y muera."

— Huda Y. Zoghbi

En 1993, Zoghbi y su colaborador Harry Orr de la Universidad de Minnesota encontraron que la SCA1 es causada por un "tartamudeo genético" en la secuencia trinucleotídica de ADN, CAG. Los genes que presentan este tartamudeo tienen un número alto e inusual de repeticiones de CAG, lo que a su vez los hace producir proteínas con regiones de glutamina anormalmente largas. Un gen normal *SCA1* tiene cerca de 30 repeticiones de CAG que son interrumpidas por otro triplete de secuencias repetidas. Las personas que tienen SCA1, sin embargo, llevan un gen con entre 40 y 100 repeticiones de CAG ininterrumpidas.

SCA1 es una de las ocho enfermedades neurodegenerativas de las cuales la que mejor se conoce es la enfermedad de Huntington que son causadas por este tipo de mutación. De alguna manera, las proteínas "poliglutaminadas"

causan una degeneración severa en grupos específicos de neuronas, que varían de una enfermedad a otra. Los pacientes con SCA1 sufren el peor daño en las células cerebelosas de Purkinje, y consecuentemente pierden el equilibrio y la coordinación motora. La pérdida del control muscular empeora ininterrumpidamente hasta que los pacientes ya no son capaces de comer o de respirar.

En 1998, Zoghbi y sus colegas mostraron que la proteína SCA1 anormal, ataxina-1, se acumula en el núcleo celular donde presumiblemente perjudica a las funciones normales.

"Luego de esos estudios, nos quedaban por responder dos preguntas principales", dijo Zoghbi. "Queríamos entender cómo la acumulación de ataxina-1 afectaba el funcionamiento normal del núcleo celular. Y queríamos entender por qué las células de Purkinje eran las afectadas más severamente, a pesar de que ataxina-1 está presente en todas las células cerebrales".

Para contestar estas preguntas, los investigadores usaron un modelo en ratón de SCA1 que imitaba a la enfermedad humana. Al igual que los humanos con SCA1, los ratones nacieron con un gen *SCA1* que contenía un número excesivo de repeticiones de glutamina y sufrieron la degeneración de las células de Purkinje.

Usando una técnica conocida como "sustracción de ADNc basada en PCR", que les permitió comparar la expresión de genes en ratones normales y en ratones con SCA1, Zoghbi y sus colegas fueron capaces de identificar otros genes cuyo patrón de expresión se vio alterado por el gen *SCA1* anormal. "Encontramos que seis genes neuronales, todos altamente abundantes en las células de Purkinje, fueron regulados por disminución en estadios sorprendentemente tempranos de la enfermedad", dijo Zoghbi. "En efecto, el gen que actúa más tempranamente, llamado *PCCMT*, fue regulado por disminución sólo un día después de que el gen *SCA1* se activara. Otros fueron regulados por disminución unos días o semanas después".

También fue sorprendente, dijo Zoghbi, que muchos de los genes regulados por disminución produjeran proteínas que ayudaban a regular los niveles de calcio en las neuronas. "Este descubrimiento sugiere que la fisiología y la homeostasis del calcio son alteradas en las células de Purkinje afectadas", dijo Zoghbi. El calcio es crucial para la habilidad de las neuronas de enviar y recibir señales electroquímicas.

Los investigadores encontraron que el homólogo en ratón de un gen humano llamado α *ACT-1*, que está alterado en pacientes con las enfermedades de Alzheimer y de Huntington, también fue regulado por aumento en sus ratones transgénicos. De acuerdo a Zoghbi, el descubrimiento de que este gen es afectado sugiere un posible punto en común entre las enfermedades, en las reacciones de las células cerebrales a malfuncionamientos que ocurren en etapas más tempranas.

Al comparar los perfiles de expresión génica de su modelo en ratón con la expresión génica en tejidos humanos de pacientes con SCA1, Zoghbi y sus

colegas encontraron similitudes en los patrones de expresión de los genes afectados.

"En humanos, estas enfermedades neurodegenerativas no aparecen hasta etapas tardías en la vida, así que los cambios en las células deben ser muy sutiles", dijo Zoghbi. "Así, la identificación que realizamos de varios genes que parecen ser importantes en esos estadios tempranos, podría ofrecer una base importante para entender los eventos moleculares que ocurren más tempranamente y que eventualmente hacen que la célula funcione anormalmente y muera".

Los experimentos futuros, dijo Zoghbi, se concentrarán en entender cómo la proteína ataxina-1 mutante interacciona con genes presentes en el núcleo. En particular, dijo Zoghbi, a ella y a sus colegas les gustaría entender la función de *PCCMT*, el primer gen que es regulado por disminución, dado que podría ser clave para malfuncionamientos que ocurren en etapas tardías en la célula.

Zoghbi enfatiza que los descubrimientos básicos de los científicos probablemente no conduzcan a aplicaciones clínicas directas.

"No obstante, si pudiéramos entender las perturbaciones que ocurren en etapas tempranas en la homeostasis del calcio en las células de Purkinje y si éstas pudieran ser alteradas farmacológicamente, estos descubrimientos básicos podrían finalmente ayudar al tratamiento de esta enfermedad", dijo.