

26 DE AGOSTO DE 2005

## Identificación de la causa de un trastorno neurodegenerativo

Unos investigadores han descubierto la forma en la que la repetición anormal de una secuencia genética puede tener consecuencias desastrosas que llevan a la muerte de neuronas que gobiernan el equilibrio y la coordinación motora. Los estudios refuerzan la teoría emergente de que los trastornos neurodegenerativos pueden ser causados por la presencia de copias adicionales de una proteína normal, no sólo de una mutada.

Las personas que padecen del raro trastorno neurodegenerativo llamado ataxia espinocerebelosa tipo 1 (SCA1, por sus siglas en inglés) sufren daño en las células cerebelosas de Purkinje a causa de una acumulación tóxica de la proteína Ataxina-1. Los investigadores sabían que la SCA1, la enfermedad de Huntington y otros trastornos relacionados surgen debido a un “tartamudeo genético”, en el cual una mutación hace que una secuencia genética particular se repita a sí misma. Estas repeticiones genéticas anormales hacen que las proteínas resultantes contengan porciones repetitivas inusualmente largas del aminoácido glutamina.

---

**"Pero también concluimos que además de la glutamina había algo que realmente está mediando la toxicidad de la proteína."**

— **Huda Y. Zoghbi**

---

Los nuevos descubrimientos, que están publicados en el número del 26 de agosto de 2005, de la revista *Cell*, proporcionan una explicación molecular del ataque de Ataxina-1 a las células cerebelosas de Purkinje.

Los resultados deberían ayudar a comprender una variedad de enfermedades, entre las que se encuentran la enfermedad de Huntington, que son causadas por un número anormal de secuencias genéticas repetitivas. El descubrimiento también podría ofrecer una nueva metodología para comprender la patología de la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, según indica Huda Y. Zoghbi, investigadora del Instituto Médico Howard Hughes en la Facultad de Medicina Baylor.

Las personas con trastornos poliglutamina sufren una degeneración severa en grupos particulares de neuronas que varían dependiendo del tipo de

enfermedad. En la SCA1, por ejemplo, la acumulación de Ataxina-1 daña las células cerebelosas de Purkinje. Como resultado del daño, las personas con SCA1 pierden el equilibrio y la coordinación motora. La pérdida de control muscular se empeora hasta que los pacientes ya no pueden comer o respirar.

“Sabíamos que la expansión del segmento de glutaminas dentro de la Ataxina-1 probablemente interfería con la eliminación normal de Ataxina-1, lo que significaba que se acumulaba en células”, dijo Zoghbi. Observó que estudios anteriores produjeron pistas de que las repeticiones de glutamina hacen, de alguna manera, que la función de la Ataxina-1 se altere de forma tal que dañe o mate a las células de Purkinje.

“Habíamos estado acumulando pistas de que la expansión del segmento de glutaminas es claramente lo que es importante para la enfermedad porque ésa es la mutación”, dijo Zoghbi. “Pero también concluimos que además de la glutamina había algo que realmente está mediando la toxicidad de la proteína”. Esas conclusiones se basaron, en parte, en experimentos en ratones que mostraron que niveles crecientes de Ataxina-1 normal pueden causar la patología de la SCA1.

Utilizando la mosca de la fruta *Drosophila*, que es un animal modelo favorito de los genetistas, Zoghbi y sus colegas mostraron que un dominio particular de la Ataxina-1 era responsable de hacer que las moscas perdieran neuronas sensoriales, pero la función del dominio seguía siendo desconocida. Entonces, un descubrimiento del coautor Hugo Bellen, investigador del HHMI en Baylor, encaminó a los investigadores en una dirección más fructífera. El equipo de Bellen estaba haciendo experimentos diseñados para identificar las proteínas que interactuaban con la proteína de *Drosophila* Senseless. Casualmente, su grupo descubrió que Senseless interactúa con el dominio de Ataxina-1 y que es importante para el desarrollo del sistema nervioso.

En otros experimentos realizados con moscas, Zoghbi y sus colegas mostraron que aumentos en Ataxina-1 reducían los niveles de Senseless durante el desarrollo del sistema nervioso periférico, causando anomalías de desarrollo. Experimentos adicionales mostraron que el incremento en los niveles de la Ataxina-1 normal y anormal del ser humano producía una patología aún más seria en las moscas.

Los investigadores entonces mostraron que la misma interacción y efectos patológicos ocurrían en ratones -en los cuales la Ataxina-1 afectaba la versión mamífera de Senseless, que se llama GFi-1-. Y encontraron que los ratones que carecían de GFi-1 tenían degeneración de células de Purkinje, al igual que los seres humanos con SCA1.

“La idea general que tenemos ahora es que la expansión de glutaminas causa algunos aspectos de la patología de la SCA1, en parte al aumentar la actividad del dominio que se encuentra fuera de la repetición de glutaminas”, dijo Zoghbi.

El descubrimiento ofrece pistas sobre los mecanismos moleculares que causan la SCA1, la enfermedad de Huntington y otros trastornos debidos a la repetición de glutaminas, dijo Zoghbi. “Parece ser un tema recurrente en los trastornos neurodegenerativos que el tener copias adicionales de una proteína normal, no sólo una proteína mutada, puede causar una patología. Ha habido observaciones que indican que el tener copias adicionales de la proteína sinucleína alfa normal, que causa la enfermedad de Parkinson, o de la proteína precursora amiloidea, que causa la enfermedad de Alzheimer, puede causar una patología”, dijo. “Así que esto plantea el interrogante de si las mutaciones en los genes para estas proteínas aumentan su acción normal”.

“Es importante que tales pistas ahora pueden guiar estudios que se centran en la función y en las interacciones normales de estas proteínas y la forma en la que pueden incrementarse por mutaciones que causan enfermedades”, dijo Zoghbi. “Estos estudios podrían ayudar a comprender mejor la forma en la que las proteínas causan enfermedades”.