

Autores originales: Sandro Alves e Almeida

Investigadores Portugués, Suizo y Francés muestran, por primera vez, que es posible inhibir, en un organismo vivo, las copias mutadas de un gen sin afectar cualquier copia normal existente del mismo gen. La investigación, aparece en la 8th edición de Octubre del diario PloS One, describe como los científicos utilizaron exitosamente la terapia en ratas para revertir los síntomas de la enfermedad de Machado Joseph (MJD), una enfermedad neurodegenerativa incurable y potencialmente fatal. Si estos resultados pueden ser transferidos a humanos - y se muestra que el método trabaja sobre células humanas aisladas - puede no solo convertirse en el primer tratamiento disponible para la enfermedad de Machado Joseph, sino también abre la puerta a una nueva terapia genética mas segura y eficiente para otras enfermedades neurodegenerativas, tales como el Alzheimer o el Parkinson.

Este artículo es el resultado de un proyecto para la divulgación de la ciencia portuguesa" <http://www.cienciahoje.pt/1455>

"

Enfermedad de Machado Joseph (MJD) (o ataxia espinocerebelosa tipo 3) es una enfermedad neurodegenerativa provocada por la repetición anormal de una serie de tres nucleótidos - nucleótidos son los bloques que forman el ADN - dentro del gen de la MJD, el cual produce la proteína del cerebro ataxina-3. La proteína mutada, incapaz de funcionar normalmente, se acumula en depósitos insolubles en el cerebro del paciente, promoviendo el daño neuronal ligado a la MJD que es caracterizada por su alta descoordinación motora y ausencia progresiva del control motor que lleva a un confinamiento en silla de ruedas y, en casos extremos, la muerte. La enfermedad también es incurable.

Sandro Alves, Luís Pereira de Almeida, Nicole Déglon y los colegas del Centro para las Neurociencias y Biología Celular y la Facultad de Farmacia en la Universidad de Coimbra, Portugal y el Instituto de Imagen Molecular y el Centro de Investigación de Imagen molecular en Orsay, Francia ha estado interesado por un largo tiempo en las enfermedades neurodegenerativas, particularmente en la SCA3, y en la investigación ahora publicada explota una nueva herramienta llamada ARN de interferencia (ARNi) para tratar y silenciar el MJD1 mutado y controlar el daño neuronal asociado con la enfermedad.

El método esta basado en el hecho que durante la expresión genética, la información contenida en el ADN es transferido a las moléculas del ARN mensajero (ARNm) que después instruyen a otras moléculas para producir una proteína. El método del ARNi introduce, en las células que expresan el gen que nosotros queremos silenciar, una molécula de ARNi complementario para este ARNm del gen, así las dos moléculas se unirán. Debido a que dos moléculas ARN no existen de forma natural, este ARN doble será rápidamente eliminado deteniendo la expresión de los genes a mitad del camino (por ello el nombre "ARN de interferencia").

Lo que es nuevo y particularmente interesante del trabajo de Alves, Almeida, Déglon y colegas es que ellos utilizan un ARNi que específicamente se dirige a la versión mutada del gen de la ataxina-3, sin tocar cualquier MJD1 normal aun existente en las células. De hecho,

siempre hay dos copias de cualquier gen en cualquier célula, lo cual significa que la mayoría de las veces los pacientes de MJD - porque una MJD1 mutada es suficiente para producir la enfermedad - aun tiene una copia funcional produciendo ataxina-3.

Este nuevo ARNi se dirige a una muy pequeña región en el ARNm del MJD1 encontrado siendo diferente entre las versiones normal y mutada del gen. Así se cree que la ataxina-3 participa en la destrucción de las proteínas anormales y potencialmente tóxicas en el cerebro, exactamente los mismos que pueden llevar a enfermedades neurodegenerativas, es importante proteger la producción de esta proteína que podría aun existir.

Con este nuevo ARNi en las manos los investigadores comenzaron por evaluar su eficacia en células embrionarias humanas aisladas del riñón donde se mostró que esto eliminaba el ARNm del MJD1 mutado llevando tanto como a una reducción del 70% en los niveles de ataxina-3 anormal.

A continuación, el ARNi fue utilizado en un modelo de rata de MJD desarrollado por los investigadores y donde la enfermedad fue creada por inyectar un virus conteniendo un gen MJD1 humano mutado dentro del cerebro de los animales.

Así las células del cerebro del animal se infectaron - y ya que estos virus infectan insertándose dentro del cromosoma del anfitrión, en este caso tomar también el MJD1 mutado - , ellos producen ataxina-3 mutada y de esta manera crear una enfermedad como la MJD. En este nuevo experimento, los animales fueron inyectados no solo con el virus conteniendo la MJD1 humana mutada sino también con uno conteniendo el ARNi, así esta última molécula podría interferir en la producción de ataxina-3 anormal de las células del cerebro.

Y de hecho, tres semanas después de las inyecciones, los análisis del cerebro de las ratas revelaron una reducción sustancial en el número y tamaño (anormal) de los depósitos de proteína (reducción de 50%) y del daño neuronal (reducción del 70%) en comparación con los controles, demostrando la capacidad de este protocolo de controlar la MJD en organismos vivos. Aunque este ARNi ha sido mostrado antes para silenciar el MJD1 mutado en células aisladas, Alves y colegas consiguen liberarlo dentro del cerebro de organismos logrando, por primera vez, una terapia genética de una mutación específica en animales vivos.

Más adelante se necesita hacer una investigación para garantizar la seguridad del método y los resultados a largo plazo antes de poder ser usado en humanos pero el hecho que es posible silenciar la producción de ataxina-3 mutada en el cerebro de ratas es muy prometedor. Además, tanto el tratamiento de animales vivos como de células humanas aisladas, aparentemente no mostraron efectos secundarios, una característica crucial para ser utilizada en humanos. Una de las más grandes preocupaciones de este tipo de métodos es la introducción de un virus en el cuerpo, aunque es inofensivo cuando es inyectado, siempre tiene el (remoto) potencial de transformarse en una forma que induce la enfermedad, o - como sucedió hace pocos años en un ensayo humano de terapia genética - activar los genes cancerosos. Sin embargo, un sistema viral similar al empleado por Alves y colaboradores es ahora utilizado en un ensayo humano de una terapia genética para el Parkinson sin efectos secundarios, mayor apoyo para la relevancia de los resultados aquí descritos para tratamientos eventuales en humano.

Y de hecho Luis Pereira de Almeida uno de los autores dice "el próximo paso inmediato es utilizar un modelo de ratón transgénico, donde el animal exprese en la mayor parte de las células cerebrales la ataxina-3 mutada una situación mucho mas cercana a lo que sucede en los pacientes, para validar el alcance de la silenciación y predecir mejor el resultado de un tratamiento clínico dentro de una región específica del cerebro. Si estos estudios tienen éxito, después trataremos de atraer el interés de las compañías farmacéuticas que trabajan en esta área para llevar la terapia a ensayos clínicos.

Finalmente la investigación tiene una implicación adicional. Después de todo, esta es la primera vez que es posible silenciar la producción de una proteína mutada sin afectar cualquier versión normal de la misma proteína en el cerebro de animales vivos. Con el uso creciente de la terapia de genes ahora se ha visto, particularmente el ARNi en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, que es capaz de salvar la producción de proteína normal la cual es una de sus mayores ventajas, especialmente en un órgano como el cerebro. Alves, Almeida, Deglon y colaboradores mostraron como esta es una posible puerta a una terapia genética de ARNi más segura y específica.

MJD fue detectada primero en descendientes Portugueses/Azorean en el año 1970 (Machado y Joseph son los apellidos de las dos primeras familias portuguesas afectadas identificadas) pero ahora esta ampliamente extendida a través del mundo donde es la ataxia mas común (enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una gran descoordinación motriz). Sin embargo, la isla Azorean de Flores es aun el lugar con más alta incidencia de la enfermedad con un increíble 1 en 140 personas afectadas. Los síntomas incluyen incremento en la debilidad de los miembros (ataxia significa descoordinación motriz) y una gran torpeza, dificultad en el habla y una perdida progresiva del control motor general que finalmente confina al paciente a una silla de ruedas, en muchos de los casos severos, lleva a una muerte prematura.