

## **EL MENSAJERO EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON**

- **Una investigación liderada por Eulàlia Martí en el Centro de Regulación Genómica descubre nuevos mecanismos moleculares de la enfermedad de Huntington.**
- **Los resultados, que acaba de publicar la revista *The Journal of Clinical Investigation*, cuestionan las aproximaciones que hasta ahora se hacían para abordar el tratamiento de la enfermedad y señalan al ARN mensajero como un componente patogénico clave que permitirá definir nuevas estrategias terapéuticas.**

La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa que a fecha de hoy es incurable. Científicos en todo el mundo investigan sus causas y procesos moleculares para intentar encontrar tratamiento.

El trabajo que acaba de publicar un grupo de científicos del Centro de Regulación Genómica (CRG), liderados por Eulàlia Martí, en colaboración con investigadores de la Universidad de Barcelona (UB) y el Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), aporta nueva información sobre los mecanismos moleculares que causan la enfermedad de Huntington y define nuevas vías para encontrar un tratamiento. Los resultados de esta investigación se publican en un artículo en el ejemplar de noviembre de la revista *The Journal of Clinical Investigation*, que cuenta con las investigadoras Laura Rué y Mónica Bañez como primeras autoras y Eulalia Martín como autora principal.

La enfermedad de Huntington está causada por la repetición excesiva un triplete de nucleótidos (CAG) en el gen de Huntington. El número de repeticiones CAG es variable entre individuos y, en personas sanas, podemos encontrar hasta 36 repeticiones. En cambio, a partir de 36 repeticiones se desarrolla la enfermedad de Huntington. La consecuencia directa de este exceso de repeticiones es la síntesis de una proteína mutada - diferente a la que se obtendría sin este exceso de repeticiones CAG - que desde hace más de 20 años ha sido considerada como la principal causa de esta enfermedad.

"Lo que hemos observado en nuestro estudio es que el fragmento mutado que hace de intermediario - el llamado ARN mensajero - es importante en la patogénesis", explica la Dra. Eulàlia Martí, autora principal de esta investigación, conjuntamente con Xavier Estivill, y jefe de grupo en funciones en el laboratorio de Genes y Enfermedad del Centro de Regulación Genómica. "La investigación en torno a esta enfermedad por parte de la mayoría de grupos en todo el mundo que buscan nuevas estrategias terapéuticas se centra en tratar de evitar la expresión de la proteína mutada. Nuestro trabajo apunta a que el bloqueo de la actividad del intermediario, el ARN mensajero, sería suficiente para revertir las alteraciones asociadas a la enfermedad de Huntington y esperamos que esto contribuya a mejorar las estrategias para encontrar la cura," afirma la investigadora.

## **Profundizar en los mecanismos moleculares, permite avanzar hacia futuras aplicaciones**

Este trabajo es un claro ejemplo de la importancia de replantearse los mecanismos que causan las enfermedades a fin de encontrar nuevos tratamientos. El trabajo de los científicos en el CRG se ha focalizado en explorar los mecanismos moleculares que causan la enfermedad y ahora sus resultados contribuirán a poder delimitar mejor la investigación hacia una cura.

A diferencia de la mayoría de grupos de investigación, el equipo liderado por Eulàlia Martí quería identificar si el problema estaba en el ARN mensajero - que sería la copia encargada de fabricar la proteína -, o bien en la proteína resultante. En trabajos previos se apuntaba que el ARN mensajero producía, además de una proteína defectuosa, otros daños. Estos trabajos previos fueron el punto de partida para Martí y colaboradores que han acabado demostrando que el ARN tiene un papel importante en la patogénesis de la enfermedad de Huntington. "La investigación que acabamos de publicar demuestra un papel clave del ARN en la enfermedad de Huntington y esta información es muy importante en investigación traslacional para abordar nuevos tratamientos," afirma la investigadora.

Todavía hay que estudiar más en profundidad todos estos mecanismos y preguntarse, por ejemplo, si los efectos de la enfermedad de Huntington se podrían revertir en los pacientes, como los investigadores han demostrado en los modelos en ratones. También habrá que ver si la propuesta de los investigadores del CRG podría servir de forma preventiva, pues la enfermedad no aparece, en general, hasta a partir de los 40 años (en los humanos). A pesar de los interrogantes que aún quedan, el trabajo publicado supone un paso fundamental en el conocimiento sobre los mecanismos de esta enfermedad neurodegenerativa que a fecha de hoy es incurable.

**Referencia:** Rué et al.: "Targeting CAG repeat RNAs reduces Huntington's disease phenotype independently of huntingtin levels", *The Journal of Clinical Investigation*. November 1, 2016;126(11):4319–4330. doi:10.1172/JCI83185

**Imágenes disponibles aquí:** [https://www.dropbox.com/sh/75z69t066w6tc56/AAAo-edUH\\_xvvnQvUX2ZwDca?dl=0](https://www.dropbox.com/sh/75z69t066w6tc56/AAAo-edUH_xvvnQvUX2ZwDca?dl=0)

Pies de foto:

- EulaliaMarti.jpg => Eulàlia Martí, jefe de grupo en funciones del laboratorio de Genes y Enfermedad en el Centro de Regulación Genómica (CRG) y líder del estudio.
- CRG\_ArticleJCI\_Cells expressing huntingtin.jpg => Imagen de fibroblastos de pacientes con enfermedad de Huntington marcados con fluorescencia. Arriba, las células muestran acumulaciones de ARN mutado. Abajo, las células con el ARN bloqueado ya no expresan dichas acumulaciones y tienen niveles de expresión normales de la proteína resultante.

## **Contacto para medios:**

---

Laia Cendrós, Oficina de Prensa, Centro de Regulación Genómica (CRG)  
Tel. +34 93 316 02 37 / Mòbil +34 607 611 798  
Correo electrónico: [laia.cendros@crg.eu](mailto:laia.cendros@crg.eu)