



## **BASES GENÉTICAS DE LA ENFERMEDAD DE HUNGTINGTON Y LA TRANSMISIÓN HEREDITARIA. MECANISMOS MOLECULARES. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**Autores:** Sara Rocío Sánchez Jorge<sup>1</sup>, Dayanet García Céspedes<sup>2</sup>, Luis Alberto Estrada Illana<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de Medicina 1er año. Facultad de Ciencias Médicas de Granma.

<sup>2</sup>Estudiante de Medicina 1er año. Facultad de Ciencias Médicas de Granma.

<sup>3</sup>Estudiante de Medicina 1er año. Facultad de Ciencias Médicas de Granma.

Email: sararocio@nauta.cu

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE GRANMA. FACULTAD "CELIA SÁNCHEZ MANDULEY

### **RESUMEN**

Introducción: La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo hereditario y progresivo que afecta al Sistema Nervioso Central, de ahí la importancia de su conocimiento. Con la realización de este trabajo se pretende abordar las bases genéticas principales de dicha enfermedad. El objetivo de la presente investigación es explicar los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la enfermedad de Huntington a partir del comportamiento de las mutaciones en el gen HTT y su influencia en la heredabilidad. Método: la búsqueda bibliográfica se realizó en un período de un mes. Se realizó un sondeo en Internet de los artículos que abordan temáticas relacionadas con la enfermedad de Huntington. Se utilizaron un total de 12 bibliografías. A través de una revisión exhaustiva de la literatura científica, se analizaron los estudios y modelos experimentales que han revelado los mecanismos subyacentes de la EH. Se destacaron las variantes genéticas asociadas y su influencia en la expresión y agregación de proteínas anormales, así como su relación con la progresión de la enfermedad. La búsqueda demostró que las diferentes formas de variantes genéticas en el gen HTT están relacionadas con la EH.



## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad hereditaria que provoca el desgaste de algunas células nerviosas del cerebro. Las personas nacen con el gen defectuoso pero los síntomas no aparecen hasta después de los 30 o 40 años. Los síntomas iniciales de esta enfermedad pueden incluir movimientos descontrolados, torpeza y problemas de equilibrio. Más adelante, puede impedir caminar, hablar y tragar. Algunas personas dejan de reconocer a sus familiares. Otros están conscientes de lo que los rodea y pueden expresar sus emociones. Si uno de los progenitores tiene la enfermedad de Huntington, la descendencia tiene un 50% de posibilidades de padecerla. Un análisis de sangre puede indicar si tiene el gen de la enfermedad y si la desarrollará. La consejería genética trata de evaluar los riesgos y los beneficios de someterse al análisis. No existe una cura hasta el momento aunque existen medicamentos que pueden ayudar a controlar algunos síntomas, pero no tienen la capacidad de retrasar ni detener la enfermedad.<sup>1</sup>

Toma su nombre de el Dr. George Huntington, un médico de Long Island, Nueva York que describió lo que él llamó "corea hereditaria" en el año 1872. La Corea, de la palabra griega para danza, se refiere a los movimientos involuntarios que son un síntoma común de la EH. En los Estados Unidos, la EH ocurre en aproximadamente 1 en 10,000 personas. En la actualidad cerca de 30,000 personas en los EE.UU. tienen la EH y hasta 200,000 están en riesgo. En 1993, luego de una búsqueda de diez años, los científicos identificaron el gen que causa la enfermedad. A partir de este descubrimiento tan importante, la investigación ha ganado impulso y ahora se entiende mucho más acerca de la EH y de cómo afecta a las células nerviosas en el cerebro. Mientras los investigadores están buscando activamente un tratamiento que pueden retrasar la aparición o retrasar la progresión de la EH, los medicamentos que están disponibles pueden ayudar con algunos síntomas.<sup>2</sup>

La EH es una enfermedad rara con muy baja prevalencia. En 2016 se estimó una prevalencia a nivel mundial de 2,7 por 100.000 habitantes, con diferencias entre regiones del mundo (2,1 a 10 por 100.000 mil hbtes) (1,4). En efecto, existe una tasa de prevalencia menor en países del este asiático y en la población de raza negra y una mayor prevalencia en poblaciones de origen caucásico, no registrándose diferencias entre hombres y mujeres (5,6). Los síntomas generalmente aparecen entre las edades de 35 y 40 años, pero se han registrado casos desde los cinco años de edad.<sup>3</sup>

Por tanto, nos planteamos como **problema científico:** Insuficiente conocimiento de las bases genéticas de la enfermedad de Huntington y la transmisión hereditaria a través del gen HTT, así como sus bases genéticas y los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo de la enfermedad.



## OBJETIVOS

**Objetivo general:** Explicar los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la enfermedad de Huntington a partir del comportamiento de las mutaciones en el gen HTT y su influencia en la heredabilidad.

Objetivos específicos:

- Analizar las diferentes variantes genéticas asociadas a la enfermedad de Huntington para la identificación de las mutaciones más frecuentes.
- Explorar los mecanismos moleculares implicados en la patogénesis de la enfermedad de Huntington, incluyendo la expansión de agregados proteicos y la disfunción de las vías de señalización celulares.
- Investigar los avances en la terapia genética y otras estrategias dirigidas a modificar la expresión del gen HTT y contrarrestar sus efectos negativos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizó un método de estudio que se basa en la recopilación, análisis y síntesis de información relevante de diversas fuentes bibliográficas. En un grupo de estudiantes de la brigada 1.6 de primer año de la facultad de ciencias médicas de Granma "Celia Sánchez Manduley", cumpliendo con una encuesta anónima que consta de 3 preguntas para evaluar el nivel de conocimiento respecto a las bases genéticas de la enfermedad de Huntington y la transmisión hereditaria a través del gen HTT. Se realizó un análisis de los resultados. La búsqueda de la información se ha realizado en un período de 1 mes. Las referencias para este estudio fueron identificadas mediante la búsqueda en los artículos que abordan las temáticas relacionadas con las bases genéticas de la enfermedad de Huntington y la transmisión hereditaria. En los términos de búsqueda se incluyeron enfermedad de Huntington, trastorno neurodegenerativo, herencia y genética. Se tomaron en consideración artículos dedicados a la dicha enfermedad y sus criterios moleculares. Solamente se revisaron las publicaciones en español. Se seleccionaron 12 bibliografías que cumplieron con los criterios de selección.

## DESARROLLO

La enfermedad de Huntington es una enfermedad hereditaria degenerativa y progresiva que resulta en el desgaste de las células nerviosas (neuronas) en algunas áreas del cerebro. Las personas con la enfermedad de Huntington muy a menudo viven muchos años después del inicio de la enfermedad (ver anexo 1). Es causada por alteraciones (mutaciones) en el gen HTT y se hereda de forma autosómica dominante.

La enfermedad de Huntington es causada por un defecto genético en el gen HTT localizado en el cromosoma 4. El gen HTT tiene las instrucciones para



producir una proteína llamada huntingtina. No se sabe la función exacta de esta proteína, pero parece ser importante para las células nerviosas (neuronas) del cerebro.

El defecto en el gen resulta en que una parte del ADN, llamada "repetición CAG" (que significa Citosina-Adeninina-Guanina), ocurra muchas más veces de lo normal. Normalmente, esta sección del ADN se repite de 10 a 35 veces, pero en personas con la enfermedad de Huntington, se repite de 36 a 120 veces. Las personas que tienen 36 a 39 repeticiones de CAG (tamaño intermedio) pueden o no llegar a tener la enfermedad de Huntington, mientras que las personas con 40 o más repeticiones casi siempre desarrollan la enfermedad.

El número aumentado de repeticiones CAG resulta en una versión demasiado grande de la proteína huntingtina que se quiebra en varios pedazos que se acumulan y son tóxicos para las neuronas, lo que provoca las señales y síntomas de la enfermedad.

La enfermedad de Huntington (HD) se hereda de forma autosómica dominante. Esto significa que se necesita solamente una mutación en uno de los dos genes HTT para tener la enfermedad. Cuando una persona con la enfermedad de HD tiene hijos, hay una probabilidad de 50% (1 en 2) con cada embarazo de que su hijo o hija herede la mutación y desarrolle la enfermedad.

Un pequeño número de casos de enfermedad de Huntington son esporádicos (ocurren al azar) debido a una mutación de novo (nueva mutación genética sin que haya otros casos en la familia) en el gen HTT. Sin embargo, la mayoría de las personas afectadas tienen un padre o una madre con la enfermedad, aunque a veces la historia familiar parece ser negativa para la enfermedad de Huntington.

Cuando la mutación se hereda y pasa a través de las generaciones el tamaño de la repetición de la triplete CAG (que significa Citosina-Adeninina-Guanina) a menudo aumenta. Una repetición más larga en el gen HD puede causar un inicio más temprano de los síntomas. Este fenómeno se llama anticipación.<sup>4</sup>

El gen de la enfermedad de Huntington es dominante. Por ello, una sola copia del gen anormal, heredado de un progenitor, es suficiente para causar la enfermedad. Por lo tanto, los hijos de un afectado por la enfermedad de Huntington tienen una probabilidad del 50% de desarrollarla.

La enfermedad de Huntington está causada por la degeneración gradual de partes de los ganglios basales que incluyen núcleo caudado y putamen. Los ganglios basales son agrupaciones de neuronas ubicadas en la base del cerebro, en las profundidades del encéfalo. Ayudan a suavizar y coordinar los movimientos.



Los ganglios basales (ver anexo 2) son agrupaciones de neuronas que se encuentran localizadas en las profundidades del encéfalo. Se incluyen los siguientes:

- Núcleo caudado (una estructura en forma de C que se estrecha en una cola delgada)
- Putamen
- Globo pálido (situado al lado del putamen)
- Núcleo subtalámico
- Sustancia negra

Los ganglios basales ayudan a iniciar y suavizar los movimientos musculares, suprimir los movimientos involuntarios y coordinar los cambios de postura.<sup>5</sup>

La proteína huntingtina es altamente expresada en el sistema nervioso, así como en otros tejidos. Su tamaño y estructura varían debido a polimorfismos. REPETICIONES DE TRINUCLEÓTIDOS CAG expandidas se han identificado en el gen de la huntingtina (HD) de los pacientes con ENFERMEDAD DE HUNTINGTON y están asociadas con AGREGADO DE PROTEÍNAS anormales. La huntingtina interactúa con las proteínas implicadas en la expresión de una variedad de procesos celulares y génicos. También es esencial para el desarrollo embrionario.<sup>6</sup>

Un trabajo científico en el que participan investigadores del CSIC aporta nuevas claves sobre el papel de la huntingtina en la formación de agregados proteicos tóxicos en el cerebro de las personas que padecen esta enfermedad neurodegenerativa rara.

Un equipo con participación de investigadores del Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha revelado la estructura de la proteína responsable de la enfermedad de Huntington, una patología neurodegenerativa grave que se caracteriza por el trastorno progresivo del movimiento y la función cognitiva.

Los resultados del trabajo, publicado en la revista Nature Structural and Molecular Biology, allanan el camino hacia una mejor comprensión de la enfermedad, ya que aporta nuevas claves sobre el mecanismo que desencadena la formación de agregados proteicos en el cerebro de estos pacientes.

La enfermedad de Huntington se desencadena por una mutación genética que afecta a la proteína huntingtina. Este defecto se debe a la expansión de los nucleótidos citosina, adenina y guanina, encargados de codificar en el ADN la síntesis de la glutamina, uno de los 20 aminoácidos que intervienen en la composición de las proteínas. Como resultado, se incrementa el número de glutaminas en la proteína, algo que está directamente relacionado con la formación de agregados proteicos en el cerebro.



A pesar de que se desconoce la función de la proteína huntingtina, hasta ahora se sabe que está implicada en el desarrollo neurológico y que es necesario un número mínimo de moléculas del aminoácido glutamina para este desarrollo. Pero hay un umbral de repeticiones de glutaminas en la proteína huntingtina a partir del cual una persona desarrolla la enfermedad. La población sana tiene entre 17 y 23 glutaminas consecutivas, pero por encima de 36 se desarrollan los síntomas de la enfermedad.

“Aunque todavía no están establecidas las bases de la enfermedad, se cree que esas repeticiones adicionales de glutaminas hacen que las proteínas interaccionen entre sí y se facilite la formación de precipitados y acúmulos proteicos, lo que resulta en la degeneración neuronal y en síntomas como la pérdida de coordinación y la demencia”, detalla Ramon Crehuet, investigador del CSIC en el IQAC y uno de los firmantes del trabajo liderado por Pau Bernadó, del Centre de Biologie Structurale de Montpellier (Francia).

El estudio aporta una nueva perspectiva del umbral patológico de la enfermedad, que va más allá de la longitud de la cadena de repeticiones de glutaminas

El científico español indica que “se sabe que la proteína con un determinado número de glutaminas hace más propensa la aparición de la enfermedad, pero seguimos sin entender del todo por qué la estructura de la proteína cambia y se vuelve más tóxica”.

Ahora, los resultados de esta investigación revelan que no hay ningún cambio cualitativo entre la estructura de la huntingtina con un número patológico de repeticiones de glutamina, y la huntingtina de personas sanas. Solo hay cambios graduales que se incrementan a medida que aumenta el número de glutaminas.

“Nuestros resultados aportan una nueva perspectiva del umbral patológico de la enfermedad que va más allá de la longitud de la cadena de repeticiones de glutaminas. Conocer la estructura de la proteína y el mecanismo de su agregación puede ser el primer paso para diseñar fármacos que ayuden a paliar los síntomas y mejorar la vida de los pacientes”, resalta el investigador del CSIC.

La exploración de la estructura de las proteínas puede abrir nuevas posibilidades para una mejor comprensión de las enfermedades por expansión de tres nucleótidos, entre las que, además de la enfermedad de Huntington. <sup>7</sup>

“Autosómico dominante” se refiere a un patrón de herencia característico de algunos trastornos genéticos. “Autosómico” significa que el gen en cuestión se encuentra en uno de los cromosomas numerados, o no sexuales. “Dominante” significa que una sola copia del gen con la mutación (de uno de los progenitores) es suficiente para que el trastorno se manifieste. Los hijos de una persona afectada por un trastorno autosómico dominante tienen una



probabilidad del 50% de ser afectados por ese trastorno a través de la herencia de un alelo dominante. Por el contrario, en el trastorno autosómico recesivo, se necesitan dos copias del gen con la mutación (una de cada progenitor) para manifestar el trastorno. La enfermedad de Huntington es un ejemplo de trastorno genético autosómico dominante.<sup>8</sup>

La disfunción mitocondrial es otro de los mecanismos moleculares involucrados en la EH. Las mitocondrias son organelas que se encuentran en el interior de las células. Tienen numerosas funciones, pero la más importante es la de producir energía a partir del metabolismo de los nutrientes (azúcares, grasas y aminoácidos), para que las células puedan realizar sus funciones vitales. «Por tanto, son las fábricas de energía de nuestro organismo», indica el Dr. Francisco Martín Bermudo, médico colaborador de SHC Medical.

La disfunción mitocondrial aparece cuando hay una reducción del funcionamiento de la mitocondria. Esto puede ocurrir porque disminuye el número de mitocondrias que hay dentro de las células o porque éstas no funcionan correctamente. Las causas de esta disfunción suelen ser la exposición a ciertos factores medioambientales o por alteraciones genéticas. En este último caso, se suelen denominar enfermedades mitocondriales. La disfunción mitocondrial genera múltiples síntomas, que dependen de los tejidos afectados.<sup>9</sup>

La degeneración neuronal distal (DND) presente en dicha enfermedad se define como el proceso de desintegración de una neurona o un circuito neuronal como consecuencia de una noxa localizada a distancia. Es un hallazgo frecuente debido al creciente número de realización de pruebas de imagen y a que refleja un desenlace común a múltiples etiologías.<sup>10</sup>

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo genético causado por la mutación del gen de la huntingtina, que provoca la pérdida precoz de las neuronas estriatales de proyección, con efectos en la coordinación motora y deterioro cognitivo y psiquiátrico. El nuevo trabajo ha analizado el rol que en este proceso tiene la alteración de la síntesis proteica, un mecanismo que permite a las neuronas leer el código genético para sintetizar proteínas.

Para estudiar este mecanismo se analizaron los niveles totales y fosforilados de 4E-BP1, una proteína que inhibe la síntesis proteica, en un modelo de ratón de la enfermedad. «Los resultados muestran que los niveles totales de esta proteína se reducen, mientras que los niveles de fosforilación aumentan, en las neuronas estriatales de proyección de los ratones con la dolencia, en comparación con los ratones control, por lo que aumenta la síntesis de proteínas, cosa que igualmente encontramos en muestras de cerebros de pacientes», explica Esther Pérez Navarro, también investigadora del Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED).



Para confirmar esta relación entre la actividad inapropiada de la síntesis proteica y la enfermedad, los investigadores bloquearon farmacológicamente este mecanismo y comprobaron que mejoraba la función motora de los ratones y que se restablecían los niveles normales de diferentes valores moleculares en el cerebro. «Estos resultados indican que un aumento de la síntesis proteica en la enfermedad de Huntington es perjudicial y, por tanto, supone una potencial diana terapéutica para nuevos tratamientos, como por ejemplo un fármaco que pueda suministrarse de forma no invasiva para normalizar la síntesis proteica», detalla la investigadora.

Aunque es la primera vez que se relaciona la alteración de la síntesis proteica con la enfermedad de Huntington, se trata de un mecanismo que se ha descrito en otras enfermedades neurodegenerativas (como el alzhéimer y el párkinson) y en otros trastornos mentales, como el autismo. «El hecho de encontrar mecanismos comunes a distintas patologías que afectan a nuestro cerebro hace más atractivo el hallazgo, ya que la misma terapia podría ser beneficiosa para varias enfermedades», destaca la investigadora.

Esta investigación también abre la puerta a la identificación de biomarcadores que permitan detectar la enfermedad antes de que aparezcan los primeros síntomas. En este sentido, los investigadores, en colaboración con la Unidad de Párkinson y Trastornos del Movimiento del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, están estudiando si la síntesis proteica también está alterada en células fuera del cerebro, como las sanguíneas y los fibroblastos (células de la piel). «La ventaja de realizar este estudio con una enfermedad como la de Huntington, que está asociada a una mutación genética, es que podemos analizar estos cambios en individuos portadores que aún no presentan síntomas y hacer un seguimiento a lo largo del tiempo», concluye la investigadora.<sup>11</sup>

El gen causante de esta patología fue el primer gen humano localizado a través de análisis de ligamiento usando polimorfismos en fragmentos de restricción (RFLPS); el gen se encuentra en una región telomérica del cromosoma 4 (4p16.3) <sup>6</sup>. Diez años después de este descubrimiento, en 1993, fue identificado el gen y la mutación patogénica que consistió en la expansión de una secuencia repetitiva de CAGs situada en el primer exón del gen IT15 <sup>7</sup>.

Aún no existe clara evidencia de que el progreso de la enfermedad varíe en función del número de repeticiones de CAG presentes en el gen IT15 <sup>8, 9</sup>. Típicamente, el tiempo que media entre el diagnóstico y la muerte es de unos 15 años <sup>2</sup>. A pesar de haber sido encontrada una correlación inversa estadísticamente muy significativa entre el número de repeticiones de CAG y la edad de inicio y progresión de la enfermedad, existe una gran variabilidad en la edad de inicio independiente de la longitud del tracto de CAG, que sugiere la existencia de otros modificadores con mayor efecto en individuos con pequeño número de repeticiones de CAG <sup>10</sup>. Recientemente y a través de un modelo de regresión logarítmica, fue estimado que la longitud de la secuencia de CAG es responsable del 65 al 71% de la variabilidad observada



en la edad de inicio<sup>11</sup>. Además, ha sido estimado que la variabilidad residual de la edad de inicio, aquella que no depende del (CAG)<sub>n</sub>, tiene una heredabilidad de aproximadamente un 40%<sup>12</sup>. Los individuos homocigóticos parecen tener edades de inicio similares a las de los heterocigóticos, y una más acelerada progresión del síndrome clínico.

La secuencia repetitiva de CAG del gen IT es inestable durante la transmisión intergeneracional, con una marcada tendencia a expandirse. A través del genotipo de espermatozoides, ha sido determinado el espectro mutacional en líneas germinales del gen IT. La frecuencia mutacional promedio fue del 48%, mientras que en aquellos individuos con al menos 50 CAGS, ésta fue del 98%. También ha sido bien documentado que las grandes expansiones de este gen ocurren en transmisiones paternas, no obstante, éstas pueden también ocurrir en transmisiones maternas del gen, aunque con menos frecuencia.

En general, han sido establecidas cuatro categorías de alelos del gen IT15 de acuerdo con su correlación fenotípica. Los alelos menores de 27 unidades de CAG son considerados normales que son transmitidos de manera más o menos estable de generación en generación; los alelos entre 27 y 35 unidades de CAG se conocen como "normales mutables", que no causan enfermedad pero que tienen una muy alta probabilidad de expandirse al rango patológico cuando son transmitidos a la siguiente generación; los alelos entre 36 y 40 unidades de CAG son considerados como patológicos de penetrancia incompleta, mientras que los alelos con más de 40 CAGS manifiestan una penetrancia completa.

Un estudio más reciente utilizando una estrategia que permite la cuantificación de la tasa de progresión de la enfermedad en la población, a través de la medición del flujo mutacional, determinó que la enfermedad es un 100% penetrante en aquellos casos con 42 o más CAGS. Además, fue determinado que la tasa de aparición de nuevas mutaciones en cada generación es del 10% o más de los casos actualmente registrados. Basados en estos estimados ha sido recomendado que los clínicos no deben asumir que la EH es rara fuera de los pedigríes conocidos. Esta recomendación es apoyada también por recientes observaciones realizadas en pacientes con la EH en British Columbia.

Es importante notar además, que este síndrome clínico muestra heterogeneidad genética. Hasta la fecha han sido identificados tres loci responsables de la manifestación de fenotipos semejantes al característico de la EH (HDL-1, HDL-2, y HDL-3) Particularmente, los cambios genéticos en el locus HDL-1 que provocan la manifestación de este síndrome clínico consisten en varias mutaciones puntuales por lo que también muestra heterogeneidad alélica; la mutación en el locus HDL-2 (juntofilina-3) también consiste en la expansión de una secuencia repetitiva de CAG19. Además han sido encontrados pacientes con síndromes clínicos típicos de la EH que portan alelos normales del gen IT15 y que, sin embargo, portan alelos expandidos de los genes DRPLA o TBP (SCA17). En añadidura, también han sido encontrados pacientes con un síndrome clínico típico de la EH que no portan



mutaciones en ninguno de los loci antes mencionados, por lo que ha sido sugerido que existe aun más heterogeneidad genética para los fenotipos semejantes al de la EH.

El gen IT15 contiene un extenso marco de lectura abierto que codifica para una proteína (huntingtina-htt) de ~348 kDa, ampliamente expresada y que no muestra homología con ningún otro gen conocido. La htt es expresada en varias subpoblaciones neuronales del sistema nervioso central, así como en líneas celulares de diferentes tejidos somáticos. No hay un enriquecimiento particular de esta proteína en el estriado. Aún más, no hay alteraciones en la expresión de la proteína con la expansión poliglutámica en pacientes EH. Luego, ni el patrón de expresión del ARNM ni el de la proteína ofrecen evidencias de las causas de la muerte neuronal selectiva en la EH <sup>7</sup>.

Los residuos glutamínicos codificados por la secuencia repetitiva de CAG están vinculados a la formación de enlaces intra e inter-proteicos, a través de reacciones catalizadas por transglutaminasas (TGasa) De este modo, las TGasa parecen estar relacionadas con el proceso molecular de neurodegeneración en la EH, y ha sido especulado que su actividad puede ser un factor contribuyente a la variabilidad de la edad de inicio, y que la razón (CAG)<sub>n</sub>/Actividad TGasa puede ser importante en la manifestación de la EH.

La HTT mutada es más resistente a la proteólisis que la proteína normal. Varias observaciones realizadas en este sentido han dado lugar a un modelo según el cual la inhibición de la proteólisis de la HTT mutada conduce a la agregación y a la toxicidad a través del secuestro de dianas importantes, incluida la htt normal <sup>23</sup>. Esta observación fue recientemente confirmada y, además, fue demostrado que los agregados de la HTT mutante secuestran HTT normal y componentes de la maquinaria de tráfico celular, provocando la pérdida de la movilidad mitocondrial y eventualmente la disfunción mitocondrial. La HTT normal parece ser un regulador transcripcional del factor neurotrófico derivado del encéfalo (BDNF), un factor producido por neuronas corticales que es necesario para la supervivencia de las neuronas estriatales del encéfalo. Este efecto beneficioso de la HTT se pierde cuando la proteína está mutada, lo que resulta en una disminución de la producción del BDNF que provoca la muerte neuronal por soporte neurotrófico insuficiente de las neuronas estriatales.

Como estrategia alternativa para identificar productos génicos que aumenten la toxicidad de un fragmento mutante de HTT, Willingham et al. desarrollaron pesquisajes genómicos en levaduras. De 4 850 mutantes haploides que contenían deleciones de genes no esenciales, fueron identificados 52 que fueron sensibles al fragmento mutado de la HTT. Los genes que aumentaban la toxicidad del fragmento mutante de la HTT coincidían en procesos celulares funcionalmente relacionados con la respuesta al estrés, plegamiento de proteínas, y catabolismo proteico dependiente de la ubiquitina. En este pesquisaje estuvieron sobre-representados genes con ortólogos humanos, sugiriendo que pueden haber descubierto conjuntos conservados y no sobrelapados de genes con autonomía celular y rutas relevantes para la EH.



Para examinar el rol de la agregación de proteínas poliQ en la etiología de la EH y de otras enfermedades con secuencias expandidas de CAG, Yang et al. generaron agregados de péptidos poliQ simples in vitro y los introdujeron en células de mamífero en cultivo. Las células COS-7 y PC12 en cultivo rápidamente endocitaron agregados de péptidos poliQ sintetizados químicamente. Los agregados poliQ simples estuvieron localizados en el citoplasma y tuvieron poco impacto en la viabilidad celular. Sin embargo, los agregados de péptidos poliQ que contenían una señal de localización nuclear estuvieron localizados en el núcleo y provocaron una dramática muerte celular. La localización nuclear de un agregado de un péptido poliQ corto fue tan tóxica como la de un péptido poliQ largo, dando fundamento a la idea de que la influencia de la longitud de la secuencia repetitiva en el riesgo de la enfermedad y en la edad de inicio se manifiesta al nivel de la eficiencia de la agregación.<sup>12</sup>

## CONCLUSIONES

1. Las variantes genéticas en el gen HTT tienen un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad de Huntington. Estas mutaciones causan la producción de una proteína anómala que conduce a la degeneración de las células nerviosas.
2. La transmisión de la enfermedad de Huntington sigue un patrón hereditario autosómico dominante, lo que significa que un solo padre afectado puede transmitir la enfermedad a sus descendientes con un riesgo del 50%.
3. El HTT ha permitido desarrollar pruebas de diagnóstico genético para la detección temprana y precisa de la enfermedad de Huntington en individuos en riesgo.
4. Los mecanismos moleculares involucrados en la enfermedad de Huntington incluyen la agregación de proteínas anormales, la disfunción mitocondrial y la respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central, lo que da lugar a la degeneración neuronal y los síntomas característicos de la enfermedad.
5. La comprensión de las bases genéticas y los mecanismos moleculares de la enfermedad de Huntington es esencial para desarrollar terapias dirigidas y mejorar el manejo y tratamiento de la enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.) [actualizado 28 ago. 2019]. Enfermedad de Huntington [citado el 17 marzo 2021; revisado el 6 sept. 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/huntingtonsdisease.html>.
2. Shannon K. Centro de excelencia de la HDSA en Rush University Medical Center. Editora Médica. La enfermedad de Huntington [revisado el 7 sept. 2023]. Disponible en: [https://hdsa.org/wp-content/uploads/2015/03/7\\_la-enfermedad-de-huntington.pdf](https://hdsa.org/wp-content/uploads/2015/03/7_la-enfermedad-de-huntington.pdf)
3. INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE Condición de Salud: Enfermedad de Huntington. [revisado el 9 sept. 2023]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/huntington.pdf>
4. Genetic and Rare Diseases Information Center. Enfermedad de Huntington. [revisado el 8 sept. 2023]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/11993/enfermedad-de-huntington>
5. Manual MSD Versión para público general. Enfermedad de Huntington. [revisado el 15 sept. 2023]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-mx/hogar/enfermedades-cerebrales,-medulares-y-nerviosas/trastornos-del-movimiento/enfermedad-de-huntington>
6. Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de Salud. Proteína Huntingtina. [revisado el 17 sept. 2023]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=56634>
7. Agencia SINC. Revelan la estructura de la proteína responsable de la enfermedad de Huntington. [revisado el 20 sept. 2023]. Disponible en: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Revelan-la-estructura-de-la-proteina-responsable-de-la-enfermedad-de-Huntington>
8. National Human Genome Research Institute. Autosómico Dominante. [revisado el 19 sept. 2023]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Autosomic-dominante>
9. SHC Medical. ¿Qué es la disfunción mitocondrial? [revisado el 1 oct. 2023]. Disponible en: <https://shcmedical.es/archivos/19272>
10. Degeneración neuronal. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-carretera-perdida-imagen-degeneracion-neuronal-S0033833822000443>
11. Universidad Pablo D Olavide de Sevilla. Identificado un mecanismo molecular implicado en la degeneración neuronal provocada por la enfermedad de Huntington. [revisado el 3 oct. 2023] Disponible en: <https://www.upo.es/diario/ciencia/2019/11/identificado-un-mecanismo-molecular-implicado-en-la-degeneracion-neuronal-provocada-por-la-enfermedad-de-huntington/>
12. Trabajo de revisión. Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias "Carlos J. Finlay". Departamento de Neurobiología



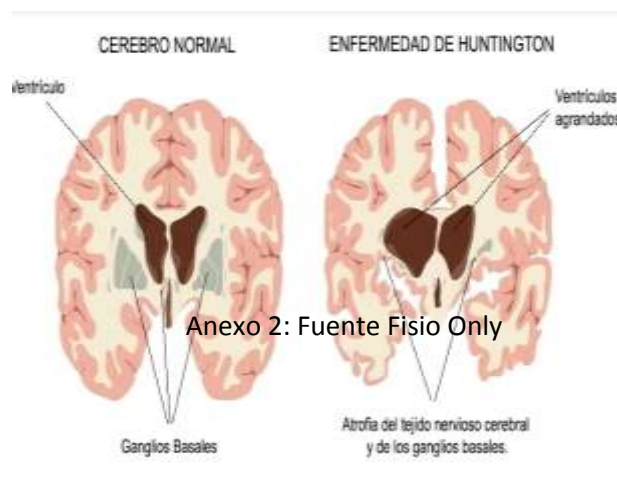
Molecular. Biología molecular de la enfermedad de Huntington. [revisado el 10 oct. 2023].

Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no114/n114rev2.htm>

## ANEXOS

	<b>Inicio juvenil</b>	<b>Inicio tardío</b>
<b>Epidemiología</b>	Predominio de herencia paterna	Predominio de herencia materna
<b>Genética</b>	Expansiones CAG en alto rango	Expansiones CAG en bajo rango
<b>Trastorno motor</b>	Síndrome rígido acinético Escaso corea Otros	Corea leve o moderado No hay otros trastornos al inicio
<b>Deterioro cognitivo</b>	Retraso intelectual	Alteración cognitiva
<b>Discapacidad funcional</b>	Severa	Ligera
<b>Evolución</b>	Deterioro rápido	Progresión lenta
<b>Neuropatología</b>	Cambios severos	Cambios leves

Anexo 1: Fuente Medwave



Anexo 2: Fuente Fisio Only