

EL MISSATGER EN LA MALALTIA DE HUNTINGTON

- **Una investigació liderada per Eulàlia Martí al Centre de Regulació Genòmica descobreix nous mecanismes moleculars de la malaltia de Huntington.**
- **Els resultats, que acaba de publicar la revista *The Journal of Clinical Investigation*, qüestionen les aproximacions que fins ara es feien per abordar el tractament de la malaltia i assenyalen l'ARN missatger com un component patogènic clau que permetrà definir noves estratègies terapèutiques.**

La malaltia de Huntington és una malaltia neurodegenerativa que a data d'avui és incurable. Científics a tot el món n'investiguen les seves causes i processos moleculars per tal d'intentar trobar-ne tractament.

El treball que acaba de publicar un grup de científics del Centre de Regulació Genòmica (CRG), liderats per Eulàlia Martí, en col·laboració amb investigadors de la Universitat de Barcelona (UB) i l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), aporta nova informació sobre els mecanismes moleculars que causen la malaltia de Huntington i defineix noves vies per a trobar-ne un tractament. Els resultats d'aquesta investigació es publiquen en un article a l'exemplar de novembre de la revista *The Journal of Clinical Investigation*, que compta amb les investigadores Laura Rué i Mónica Bañez com a primeres autores i Eulàlia Martí com a autora principal.

La malaltia de Huntington està causada per la repetició excessiva d'un triplet de nucleòtids (CAG) al gen de Huntington. El nombre de repeticions CAG és variable entre individus i, en persones sanes, hi podem trobar fins a 36 repeticions. En canvi, a partir de 36 repeticions es desenvolupa la malaltia de Huntington. La conseqüència directa d'aquest excés de repeticions és la síntesis d'una proteïna mutada – diferent a la que s'obtidria sense aquest excés de repeticions CAG - que des de fa més de 20 anys ha estat considerada com la principal causa de la malaltia.

“El què hem observat en el nostre estudi és que el fragment mutat que fa d'intermediari – l'anomenat ARN missatger - és important en la patogènesi”, explica la Dra. Eulàlia Martí, autora principal d'aquesta investigació, conjuntament amb Xavier Estivill, i cap de grup en funcions al laboratori de Gens i Malaltia al Centre de Regulació Genòmica. “La recerca en torn a aquesta malaltia per part de la majoria de grups a tot el món que busquen noves estratègies terapèutiques se centra en intentar evitar l'expressió de la proteïna mutada. El nostre treball apunta que el bloqueig de l'activitat de l'intermediari, l'ARN missatger, seria suficient per revertir les alteracions associades a la malaltia de Huntington i esperem que això contribueixi a millorar les estratègies per a trobar-ne la cura,” afirma la investigadora.

Aprofundir en els mecanismes moleculars permet avançar cap a futures aplicacions

Aquest treball és un clar exemple de la importància de replantejar-se els mecanismes que causen les malalties per tal de trobar nous tractaments. El treball dels científics al CRG s'ha endinsat en explorar els mecanismes moleculars que causen la malaltia i ara els seus resultats contribuiran a poder acotar millor la investigació cap a una cura.

A diferència de la majoria de grups de recerca, l'equip liderat per Eulàlia Martí volia identificar si el problema estava en l'ARN missatger - que seria la còpia encarregada de fabricar la proteïna -, o bé en la proteïna resultant. En treballs previs s'apuntava que l'ARN missatger produïa, a banda d'una proteïna defectuosa, altres danys. Aquests treballs previs van ser el punt de partida per Martí i col·laboradors que han acabat demostrant que l'ARN té un paper important en la patogènesi de la malaltia de Huntington. "La recerca que acabem de publicar demostra un paper clau de l'ARN en la malaltia de Huntington i aquesta informació és molt important en recerca traslacional per tal d'abordar nous tractaments," afirma la investigadora.

Encara cal estudiar més en profunditat tots aquests mecanismes i preguntar-se, per exemple, si els efectes de la malaltia de Huntington es podrien revertir en els pacients, com els investigadors han demostrat en els models en ratolins. També caldrà veure si la proposta dels investigadors del CRG podria servir de forma preventiva, doncs la malaltia no apareix, en general, fins a partir dels 40 anys (en els humans). Tot i els interrogants que encara queden, el treball publicat suposa un pas fonamental en el coneixement sobre els mecanismes d'aquesta malaltia neurodegenerativa que a data d'avui és incurable.

Referència: 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

Imatges disponibles aquí: https://www.dropbox.com/sh/75z69t066w6tc56/AAAo-edUH_-xvvnQvUX2ZwDca?dl=0

Peus de foto:

- EulaliaMarti.jpg => Eulàlia Martí, cap de grup en funcions del laboratori de Gens i Malaltia al Centre de Regulació Genòmica (CRG) i responsable de l'estudi.
- CRG_ArticleJCI_Cells expressing huntingtin.jpg => Imatge de fibroblasts de pacients amb la malaltia de Huntington marcats amb fluorescència. A dalt, les cèl·lules mostren acumulacions d'ARN mutat. A sota, les cèl·lules amb l'ARN bloquejat ja no expressen les acumulacions.

Contacte per a mitjans:

Laia Cendrós, Oficina de Premsa, Centre de Regulació Genòmica (CRG)
Tel. +34 93 316 02 37 / Mòbil +34 607 611 798
Correu electrònic: laia.cendros@crg.eu