



■ EL GEN DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por alteraciones motoras, pérdidas cognitivas y alteraciones siquiátricas que llevan a la demencia y a un estado vegetativo terminal. Es una enfermedad autosómica dominante que se manifiesta por lo general entre la cuarta y quinta décadas de la vida, aunque, también se puede presentar durante la juventud. Los movimientos coreicos representan su síntoma clínico característico.

A nivel patológico se encuentra destrucción selectiva de neuronas, en los núcleos caudado y putamen. Se desconoce la base bioquímica responsable de la muerte neuronal. Su incidencia en europeos es de 1/10.000 y se han detectado casos familiares en algunas localidades caribeñas tanto en Venezuela como en Colombia.

En 1983, el equipo del Dr. James F. Gusella de la Universidad de Harvard, reportó, mediante estudios de desequilibrio de ligamento con marcadores polimórficos de ADN, que el gen de la enfermedad de Huntington se encontraba en la región telomérica del brazo corto del cromosoma 4. Desde este primer reporte científico y durante diez años de investigaciones el equipo del Dr. Gusella intentó por métodos de Clonaje posicional la identificación y caracterización del gen responsable de dicha enfermedad. Inicialmente se caracterizó una región de ADN con una extensión aproximada de 2.2 Mb ubicada entre los marcadores D4S10 y D4S98 en la región 4p16.3 de cromosoma 4. Finalmente el grupo colaborador de investigación sobre la enfermedad de Huntington, reconoció que un segmento de ADN entre los marcadores D4S180 y D4S182 era la región portadora del gen Huntington (IT15: *Iteresting transcript- 15*) el cual tenía una longitud de 210 kb y que codifica para una proteína de 340 kd.

En el gen de Huntington se identificó una región polimórfica que contiene varias unidades repetitivas (11 a 34 copias) del trinucleótido (CAG)_n codificador de la glutamina y del cual se derivan 17 alelos en la población humana normal. En los pacientes con la enfermedad de Huntington se encuentra un número aumentado en el número de copias del trinucleótido CAG y en un rango que oscila entre 42 hasta 66 copias, siendo la cantidad de copias directamente proporcional a la severidad y comienzo prematuro de

la enfermedad. Las recién denominadas mutaciones dinámicas o mutaciones con copias variables de trinucleótidos (CxG)_n se han reportado en otras enfermedades genéticas como el síndrome de X- frágil (CGG), la distrofia miotónica (CTG) y la atrofia muscular espino-bulbar (CAG). Se desconoce el efecto de la región poliglutamina sobre la función de la proteína Huntington y su relación con la muerte neuronal.

Se espera que en un futuro próximo se puedan determinar y monitorear el nivel de expansión del trinucleótido CAG en individuos con riesgo congénito a la enfermedad de Huntington, facilitándose así la consejería genética y el diagnóstico prenatal. El desarrollo de ratones transgénicos ayudarán a elucidar la fisiopatología del gen Huntington.

REFERENCIAS

- The Huntington Disease Collaborative Research Group: A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's Disease Chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971-983
- Morell Virginia: Huntington's gene finally found. *Science* 1993; 260 28-30
- Goodfellow Peter: Planting alfalfa and cloning the Huntington's disease gene. *Cell* 1993; 72: 817-818

Oscar F. Ramos M., MD., PhD. Profesor Asistente, Unidad de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

■ INMUNODEFICIENCIA CAUSADA POR AUSENCIA DE LAS MOLECULAS DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (CMH).

Grusby et al, de la Universidad de Harvard, presentan los resultados sobre la función inmune de ratones (129/Sv) carentes de antígenos de histocompatibilidad clase I y II. Dichos ratones sobreviven bajo condiciones estrictas de esterilidad. A nivel tímico se encuentra un número normal de timocitos con el fenotipo común CD4+CD8 lo que indicaría que los antígenos del CMH no son necesarios durante el desarrollo intratímico de los linfocitos T.

A nivel de médula tímica, sangre y órganos linfoides secundarios se encuentra una disminución marcada de linfocitos T maduros CD4+ o CD8+. Los animales

evaluados presentan números normales de células NK y un incremento marcado en el número de linfocitos B, macrófagos y granulocitos.

Los linfocitos B, carentes en antígenos de histocompatibilidad responden solamente a estimulación con antígenos timo independientes. Las células linfoides de estos ratones deficientes en antígenos de histocompatibilidad no responden y tampoco estimulan la reacción del cultivo mixto de linfocitos. A pesar de la inmunodeficiencia, los ratones carentes de antígenos de histocompatibilidad rechazan los trasplantes de piel casi de la misma manera que lo hacen los ratones normales y dicho rechazo causado por células CD4+ residuales. Se desconocen los otros mecanismos inmunes involucrados en el rechazo a trasplantes.

REFERENCIAS

- Grusby, M.J., Auchincloss, H., Lee, R, et al., Mice lacking major histocompatibility complex class I and class II molecules. Proc Natl Acad Sci. USA. 1993; 90: 3917

Oscar F. Ramos M., PhD. Profesor Asistente, Unidad de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

■ EL COSMOS FRACTAL

En los últimos años se pensaba que el universo solo tenía uno de dos fines posibles; se continuaría expandiendo para siempre (si el universo es abierto) y resultaría en un vacío frío o sufriría un colapso sobre sí mismo (si el universo es cerrado) en un cataclismo opuesto a la gran explosión. Dos destinos deprimentes para decirlo menos. Andrei D. Linde, de la Universidad de Stanford, en *Annalen der Physik* 141 214-225. Diciembre de 1992; nos ofrece un escenario menos deprimente. El universo que se autoreproduce eternamente.

La teoría de Linde elabora sobre el concepto (de Alan Guth y del mismo Linde) de el universo inflacionario. La contribución de Linde es que la inflación no necesita condiciones muy especializadas (de física de partículas) y sincronizadas, la inflación puede resultar de procesos más genéricos. La mecánica cuántica afirma que el espacio nunca está completamente vacío; a escalas muy pequeñas su contenido de energía fluctúa violentamente. Linde sostiene que estas fluctuaciones cuánticas caóticas pueden producir energía suficientemente densa para disparar la inflación.

La inflación es autolimitante, la energía que la mantiene se atenúa rápidamente; pero, sostiene Linde, la inflación también es autoperpetuante. Las fluctuaciones cuánticas resultarán en que en alguna parte del universo un soplo de energía hará que salgan nuevos universos. Estos universos pueden ser bastante diferentes del nuestro, pues pequeñas alteraciones en las condiciones iniciales, pueden resultar en que las leyes físicas se manifiesten en formas drásticamente diferentes, una vez que la inflación para.

Linde y su hijo han simulado estas ideas en computador resultando una imagen de un terreno como montañoso y dentado que corresponde a una tajada bidimensional de espacio. Los picos indican regiones inflacionarias de alta energía, los valles representan regiones de baja energía (como nuestro universo local) los colores distinguen áreas de diferentes condiciones iniciales y con leyes diferentes. Este patrón es de naturaleza fractal y recurre a escalas que son trillones de veces más pequeñas que un protón hasta trillones de veces más grandes que el universo conocido. Linde sugiere que pequeñas "agitaciones" en microondas débiles (que se piensa son vestigios del fiero nacimiento de nuestro universo) están de acuerdo con las nuevas predicciones de la inflación. Los otros universos que florecen en el más allá están a distancias tan vastas de nosotros que no tenemos (en el momento) ninguna manera de observarlos.

Tobías Mojica Ph. D, Profesor de Genética, Facultad de Medicina, U. Nal. de Colombia

■ NUEVAS DROGAS CONTRA EL VIRUS DE LA INFLUENZA

Las epidemias y pandemias producidas por el virus de la influenza durante siglos han tenido efectos devastadores: se puede recordar la alta mortalidad reciente causada en los años de 1890, 1900 y 1918 por la llamada peste Española; en 1957 (peste Asiática) y en 1968 (peste de Hong Kong). Se estima que en la pandemia de 1918-19 murieron entre 20 a 40 millones de personas, la mayor mortalidad se presentó en personas mayores de 65 años, asmáticos y diabéticos. El virus de la influenza también tiene efectos devastadores en los caballos, aves, cerdos y focas; los patos representan un reservorio importante del virus.

A pesar de que se han identificado dos cepas (A y B), el virus de la influenza evade rápidamente el ataque mediado por el sistema inmune. El mayor problema radica en el polimorfismo genético y los cambios

antigénicos que presenta el virus. Por ello, las drogas y las vacunas desarrolladas hasta hoy en día, han tenido muy poca efectividad. Cualquier droga o vacuna que se desarrolle, debe estar dirigida a partes virales relativamente conservadas entre las diferentes cepas, como por ejemplo, los antígenos virales hemaglutinina y neuraminidasa.

En la actualidad la farmacoterapia de la influenza tipo A está limitada a derivados de la amantidina (rimantidina). Estas drogas bloquean los canales iónicos mediados por la proteína viral M2 y su uso en el humano está restringido por los efectos colaterales.

La neuraminidasa es una enzima presente en muchos animales y en una amplia variedad de microorganismos; su función es la de remover el ácido siálico de las glicoproteínas, glicolípidos y oligosacáridos.

La mayoría de los micro-organismos que contienen tales sialidasas son patógenos para el humano; se postula que dicha enzima ayuda a la salida continua de nuevas partículas virales a partir de las células infectadas. La inhibición de esta enzima puede limitar el establecimiento y progresión de la infección viral.

Con el conocimiento de la química y de la estructura cristalográfica de la neuraminidasa viral, el grupo de investigación del Dr. Itzstein de Australia, diseñó drogas inhibidoras que se unen químicamente a dicha molécula con una afinidad óptima. Los análisis cristalográficos revelaron la presencia de un bolsillo

vacío cercano al sitio activo de la enzima (Glutaminas 119 y 227). Sustituciones del OH-4 de un análogo del ácido siálico (sustrato DANA) por grupos amino o guanidino, llenan perfectamente el espacio de dicho bolsillo en la enzima viral. de esta manera, los análogos del ácido siálico 4-amino-Neu5Ac2en y 4-guanidino-Neu5Ac2en se unen al sitio activo de la enzima con una constante afinidad en concentraciones nanomolares.

Los análogos del ácido siálico bloquean de manera específica la actividad enzimática de la neuraminidasa viral (A y B). Dichos compuestos tienen una menor actividad de bloqueo sobre las neuraminidasas de origen humano, animal y bacteriano, en donde se requieren concentraciones 1000 veces mayores para lograr su efecto. Además los dos análogos del ácido siálico son potentes inhibidores de la infección y replicación virales, tanto en células cultivadas *in vitro* como en modelos animales. El futuro inmediato de estas dos nuevas drogas estará dirigido al humano.

REFERENCIAS

- Taylor G. A rational attack on influenza. Nature. 1993; 363: 401- 402
- Itzstein M. V., Wu. W. Y., G. G., et alo. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. Nature. 1993; 363: 418-423

Oscar F. Ramos., M., MD., PhD. Profesor Asistente, Unidad de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.