

¿Cuán cerca estamos de una cura?

La comprensión del conocimiento sobre el Síndrome de Angelman ayudará a ilustrar cuán de cerca estamos de una cura.

El Síndrome de Angelman es único en muchos sentidos.

El Síndrome de Angelman es único porque está causado por la pérdida de la función de un único gen, no de muchos genes y el gen ya se conoce - UBE3A. El gen UBE3A se encuentra en el cromosoma 15. Cada ser humano hereda una copia del cromosoma 15 de cada uno de sus padres. Eso significa que cada uno de nosotros tenemos un par de genes UBE3A - una copia paterna, de nuestro padre y una copia materna, de nuestra madre.

Los científicos tienen un gran conocimiento sobre la función que desempeña el UBE3A en el organismo. El gen UBE3A produce una proteína, la ligasa ubiquitina E3A que es esencial para el aprendizaje. En el cerebro, esta enzima permite la "plasticidad neuronal", lo que significa que permite que las neuronas se doblen y se unan para formar las vías esenciales en el aprendizaje. Sin la proteína ligasa ubiquitina E3A, no se puede aprender.

El gen UBE3A es en sí mismo bastante singular debido a "la Impronta genómica" En cada persona, la copia paterna del UBE3A está silenciada - sólo la copia materna es funcional y es activamente utilizada para producir la proteína ligasa ubiquitina E3A. En los niños con Síndrome de Angelman la copia materna o bien está mutada o falta (por delección ó por Disomía Uniparental). A pesar de que la copia paterna está probablemente intacta, está silenciada.

En esta ilustración se puede ver que ambos ratones tienen un gen mutado que causa enanismo. Sin embargo, sólo la parte inferior del ratón sufre enanismo porque, debido a la impronta genómica, en este caso el gen mutado debe estar en la copia paterna para tener efecto.

Las implicaciones de la impronta genómica es quizás lo más importante. Por un lado, es debido a esta singularidad en el UBE3A que un niño tendría el Síndrome de Angelman, sin embargo, por otro lado, haría factible una posible cura. Debido a que cada niño lleva una copia sana paterna silenciada de UBE3A, ese gen permitiría al cerebro producir la proteína ligasa ubiquitina E3A

Los científicos han desarrollado un modelo de ratón con el Síndrome de Angelman. Estos ratones carecen del gen UBE3A materno y, por tanto, carecen de la proteína ligasa ubiquitina E3A. Su comportamiento y condiciones fisiológicas son bastante similares a las condiciones de las personas con Síndrome de Angelman. Los científicos han demostrado que al reintroducir la proteína ligasa ubiquitina E3A, en un modelo de ratón con el Síndrome de Angelman, se produce la reversión de los síntomas - los ratones son capaces de aprender y desarrollarse como lo haría un ratón típico.

Esto es muy importante porque nos muestra que no sólo el "daño" no es permanente, sino que una cura podría potencialmente revertir los efectos debilitantes del síndrome de Angelman. Garrett (*hijo del autor de este escrito*) podría aprender a hablar y desarrollarse como una persona normal - vivir una vida completamente funcional! Esto es una cosa tan increíble que nos hace tener esperanza y es por eso que es tan importante que presionemos para que la curación sea posible cuanto antes!

El siguiente paso es entender cómo está silenciada la copia paterna para que podamos activarla. Sólo en los últimos años se han producido grandes avances en

este ámbito. Los científicos ahora entienden que la copia paterna está "silenciada epigenéticamente." Esencialmente, hay mucha actividad en los genes activos encima del UBE3A en el cromosoma 15 paterno simplemente el sitio está "demasiado ocupado" para que el gen UBE3A se exprese. Es por eso que en realidad se expresan niveles muy bajos de la proteína ligasa Ubiquitina E3A en algunos individuos con Síndrome de Angelman.

Una buena manera de mirar este escenario es que nuestro ADN es extremadamente activo – es como si hubiera un flujo constante de camiones de reparto (enzimas de transcripción) accediendo a su centro base y haciendo copia de genes (las enzimas). La copia que hacen se convierte en una proteína que se utiliza en el cuerpo humano. Necesitamos que el gen UBE3A produzca su proteína – la proteína ligasa ubiquitina E3A - pero hay demasiados camiones que entran y salen de los genes cercanos! De paso están bloqueando que nuestro muy necesario camión, recoja su carga!

Sabiendo esto, una posible solución es la construcción de una proteína a medida que se uniría a los genes justo encima del UBE3A, evitando que todos esos camiones vayan a trabajar allí. Esto permitiría a nuestro camión enlazar y permitir la expresión del UBE3A. Este tipo de solución se está viendo cómo funciona en UCDavis y otras instituciones de investigación - es absolutamente la ciencia de vanguardia.

Los científicos ahora tienen una variedad de herramientas a su disposición para hacer esto posible:

I. Proteínas Dedos de Zinc, TARs y CRISPR son todas maneras de hacer proteínas "Ajuste personalizado" con afinidad a los tramos largos específicos de ADN.

II. Proteínas de suministro se crean para que puedan "llevar a" una proteína deseada desde el sitio donde se inyecta en el cerebro y dentro de la neurona.

III. Proteínas de seguimiento que permiten en tiempo real la formación de imágenes, de la propagación de la medicina a través de las células del cuerpo.

IV. Medición de la proteína ligasa ubiquitina enzimática E3A, permite a los científicos confirmar el éxito de la expresión del gen silenciado.

V. científicos conductuales que están especializados en el comportamiento de ratones, ratas, cerdos y otros animales que pueden evaluar los cambios y determinar las implicaciones teóricas en los seres humanos.

La fórmula anterior para la cura se está convirtiendo rápidamente en una realidad. Los científicos han demostrado que este proceso ya ha tenido éxito en ratones. Modelos de ratón con síndrome de Angelman fueron inyectados con una proteína con el objetivo de bloquear los genes cercanos y activar el gen UBE3A paterno. ¡Funcionó! La proteína ligase ubiquitina E3A se confirmó que fue producida por las células a niveles casi normales y el comportamiento mejoró en algunas áreas!

Hay todavía muchos pasos que deben darse - ensayos adicionales en especies superiores, análisis de los resultados, la evaluación de los posibles efectos secundarios (a corto y largo plazo), y hay que esperar el desarrollo de sistemas de

suministro que sean más factibles, estos son sólo los primeros de esos pasos.

Los científicos confían en que una cura no tardará en llegar y ésto nos da motivos para tener esperanza. El Síndrome de Angelman podría ser el primer síndrome neurogenético curado y provocaría un renacimiento en la medicina moderna! Pero necesitamos desesperadamente más fondos para conseguir que esto suceda! Por favor, ayúdenos a difundir para hacer esto posible! Cada voz y cada dólar nos pone más cerca de una cura para el síndrome de Angelman!.