HDBuzz

Novedades en la investigación de la EH. En lenguaje sencillo. Escrito por científicos. Para toda la comunidad EH.

Los inhibidores de las HDACs y un posible "biomarcador sanguíneo".

Los inhibidores de las HDACs y la nueva investigación de las HDACs asociadas a EH pueden ayudar a hallar biomarcadore

Por Dr Ed Wild el 26 de octubre de 2011
Editado por Dr Jeff Carroll; Traducido por Asunción Martínez
Publicado originalmente el 14 de octubre de 2011

Una de las formas que tiene el gen de la enfermedad de Huntington de producir daños es mediante la alteración del control de muchos otros genes. Los inhibidores de las HDACs son fármacos que pretenden corregir esta alteración y los investigadores están trabajando para poder realizar estudios en humanos con ellos. Mientras tanto, el campo de las HDACs se ha colocado a la cabeza de la búsqueda de biomarcadores para ayudarnos a probar estos fármacos.

El libro de recetas

Un gen es una receta que está escrita en el ADN, que le dice a nuestras células cómo fabricar una proteína en concreto. Las proteínas son las máquinas moleculares que hacen la mayor parte del trabajo duro dentro de las células.

El gen de la EH es uno de los miles que tiene cada una de nuestras células. Es un buen ejemplo de cómo un pequeño cambio en un gen puede provocar grandes cambios en el cuerpo. En el caso de la EH, un pequeño error en el gen - como si

fuera un error ortográfico en una receta - hace que las células produzcan la proteína huntingtina mutante, lo que causa todos los problemas y síntomas de la enfermedad de Huntington.

Las histonas son como un candado que protegen las “recetas secretas” de nuestro ADN. Como si fueran una llave, las enzimas HDACs abren la cerradura, dejando al ADN al descubierto.

¿Cómo están regulados los genes?

Pero cocinar es algo más que seguir una receta simplemente. En primer lugar es importante elegir qué recetas vamos a hacer y luego decidir qué cantidad de cada receta vamos a preparar. Si vamos a celebrar una fiesta no sería lógico hacer sólo veinte tipos de sopas diferentes o preparar una cena para dos personas cuando esperamos que vengan cientos de invitados.

Para nuestras células es tan importante elegir el gen adecuado como hacer la receta del gen el número de la veces correctas para que se fabrica la cantidad adecuada de cada proteína. También es importante que las células sean capaces de adaptarse porque según sean las diferentes situaciones será necesaria una cantidad distinta de cada proteína.

El primer paso en la lectura de un gen es hacer una copia de trabajo del ADN a una sustancia química llamada ARN. Eso se llama **transcripción**. El control de los niveles de activación de los distintos genes se llama **regulación transcripcional**. Cuando las cosas van mal se llama **disfunción transcripcional**.

Los factores de transcripción y las histonas

Las células tienen una maquinaria compleja para controlar los niveles de activación de los genes que les permiten reaccionar a diferentes situaciones. Para esto son importantes unas proteínas llamadas **factores de transcripción**. Cuando es el momento adecuado, se unen a unos sitios específicos en el ADN, es como poner una marca en un libro de

recetas. Entonces la célula identifica los sitios marcados y empieza a leer el gen. Otros factores de transcripción comunican a las células que no deben leer un gen en particular, y otros regulan muchos genes relacionados al mismo tiempo.

Si usted tuviera un libro de recetas secretas le gustaría que estuviera bien protegido, tal vez mediante un candado o lo mantendría bajo llave. Las células también son muy protectoras y envuelven su ADN con unas proteínas llamadas **histonas**. Antes de que un gen se pueda leer tenemos que quitar el recubrimiento de histonas que envuelve el ADN.

Problemas de regulación de genes en la EH

Ahora imagínese que usted está preparando una comida a partir de una receta y alguien que se supone que le está ayudando, se empeña en decirle que tiene que preparar el doble de lo que usted necesita, o le cambia las marcas del libro para que siga una receta equivocada. Lo más probable es que esto termine en un gran lío.

En cierto modo, eso es lo que sucede en la enfermedad de Huntington.

La proteína huntingtina mutante se comporta de forma parecida a como lo hace el supuesto ayudante. Sabemos que una de las principales formas en que la huntingtina mutante hace daño es mediante la alteración de los niveles de activación de otros genes.

En parte, la huntingtina mutante crea problemas directamente, al unirse al ADN como un factor de transcripción. Y en parte, lo hace indirectamente, alterando otros factores de transcripción.

El resultado final se ve muchas veces en la enfermedad de Huntington - un caos generalizado en el control de la

> « Se está realizando un gran esfuerzo para desarrollar y probar fármacos que inhiban las enzimas HDAC sin peligro.

activación de genes. Y puesto que cada gen es importante a su manera, se puede apreciar que los efectos de la proteína mutante están muy extendidos y son dañinos para las células.

HDAC, dejando al descubierto el ADN

Como hemos visto, las histonas son importantes para controlar qué partes de nuestro ADN se protegen y qué partes están al descubierto.

A su vez, las histonas están reguladas por proceso químico, poniendo o quitando una etiqueta llamada ‘acetil’.

Cuando una histona tiene una etiqueta acetil unida a ella, el ADN está protegido. Cuando se quita el acetil, el ADN está más al descubierto.

Las máquinas que quitan las etiquetas de acetil se llaman - prepárese - **enzimas histona de-acetilasas**. A lo que se conoce, por razones obvias, como **HDACs** - se pronuncia “H-Dacks”.

Dado que las HDACs eliminan el acetil de las histonas, su efecto global es dejar tramos de ADN al descubierto y potencialmente vulnerables al caos causado por la proteína huntingtina mutante.

Inhibidores de las HDACa: la protección del ADN

Los científicos que trabajan en los tratamientos para la enfermedad de Huntington se han preguntado si sería posible prevenir o revertir parte del caos causado por la proteína huntingtina mutante en la activación de los genes.

Las HDACs son especialmente interesantes porque un fármaco que reduzca la actividad de las HDACs debería proteger el ADN contra parte del caos. Los medicamentos que hacen esto se llaman **inhibidores de las**

HDACs.

Los problemas de regulación de los genes contribuyen al desarrollo de algunos tipos de cáncer, y de hecho, dos inhibidores de las HDACs ya están aprobados para el tratamiento de cierto cáncer de la sangre y se están estudiando muchos más.

Los inhibidores de las HDACs en ratones EH

Hasta ahora, la HDAC-4 es el fármaco más prometedor de todas las HDACs para producir beneficio son los menos efectos secundarios.

Muchos investigadores de la EH ven los inhibidores de las HDACs como los más prometedores para terminar siendo tratamientos eficaces para los pacientes.

En 2006, los investigadores liderados por la Prof. Gill Bates, del Kings College de Londres publicó un importante estudio, basándose en el trabajo desarrollado por otros investigadores con las moscas de la fruta y con la levadura, sobre un inhibidor de las HDACs, denominado **SAHA**. Los ratones con EH a los que se les daba SAHA en la comida obtuvieron mejores de lo habitual en las pruebas de movimiento.

Sin embargo, los ratones tratados con SAHA perdieron más peso de lo esperado - lo que nos advertía de posibles efectos secundarios tóxicos si el medicamento se utilizaba en los seres humanos.

Los efectos secundarios tóxicos de los medicamentos puede que no sea algo a tener en cuenta si estamos tratando enfermedades como el cáncer, donde el tratamiento es administrado por lo general durante cortos periodos de tiempo. Pero en la EH sí que sería una de las principales

preocupaciones, porque en última instancia, nos gustaría tratar a las personas portadoras del gen de la EH antes de que tengan síntomas - y el tratamiento puede durar años o décadas.

Mejora de los medicamentos

Hay muchas clases diferentes de proteínas histonas, y muchas enzimas HDACs diferentes que se comportan de manera diferente para proteger o dejar al descubierto diferentes trozos de ADN en diferentes circunstancias. SAHA es un inhibidor general de todas las enzimas HDACs.

Pero el trabajo posterior del equipo de Bates y otros, ha revelado que una HDAC en particular, - la **HDAC-4** - es especialmente interesante. Al desactivar genéticamente la HDAC-4 se mantienen los beneficios del tratamiento con SAHA, sin la pérdida de peso.

Se está realizando un gran esfuerzo para desarrollar y probar fármacos que inhiben la HDAC-4 sin peligro y sin interferir con las enzimas HDACs. Es de esperar que esto lleve a medicamentos para enlentecer la progresión de la EH a la vez que se reducen al mínimo los efectos secundarios nocivos.

Entonces, ¿qué hay de nuevo en las HDACs?

Al atender la solicitud de los lectores de HDBuzz de escribir un artículo sobre las HDACs, nos llamó la atención un artículo reciente sobre las HDACs y los inhibidores de las HDACs publicado en la revista PNAS por el Dr. Clemens Scherzer, de la Harvard Medical School, Massachusetts.

El grupo de Scherzer comenzó a buscar **biomarcadores** de la enfermedad de Huntington. Un biomarcador es una prueba que se puede utilizar para medir o predecir la progresión de la enfermedad. Necesitamos buenos biomarcadores para poder probar los medicamentos con mayor rapidez.

Scherzer utiliza una tecnología ingeniosa llamada **perfil de la expresión** para analizar todas las diferentes moléculas de ARN mensajero en la sangre de los pacientes con EH. La cantidad de cada ARN es una medida la activación de un gen en concreto. Uno de los tipos de ARN más común corresponde a un gen llamado **H2AFY**, que es la receta para una proteína histona llamada **macroH2A1**.

Tanto los fármacos como los biomarcadores (pruebas que miden la progresión de la enfermedad) son difíciles de encontrar. Los estudios muy bien diseñados nos pueden ayudar a encontrar ambos.

Esta fue una gran sorpresa, ya que si las células de los pacientes con EH están produciendo demasiadas histonas se podría generar el caos en el control de la activación de los genes.

El equipo de Scherzer comprobó el resultado de varias maneras diferentes, en la sangre y en el cerebro de los seres humanos y en ratones, y cada vez que miraba, se encontraba con más cantidad del gen o más cantidad de proteínas histonas de lo que se esperaba.

Cuando los ratones EH recibieron el medicamento inhibidor de HDAC **fenilbutirato**, los niveles de la proteína histona cayó. Y cuando se mide en muestras de sangre de un ensayo clínico de fenilbutirato en pacientes con EH que se llevó a cabo hace varios años, los niveles del mensaje H2AFY fueron más bajos cuando los pacientes habían estado tomando el medicamento.

Entonces, ¿el H2AFY es un biomarcador?

Algunas fuentes informaron que la molécula de H2AFY es un biomarcador para la EH - con un análisis de sangre se puede detectar y que nos permitirá la realización de ensayos clínicos en la EH.

Por desgracia, no es tan simple - como el equipo de Scherzer señala en el artículo. Encontrar biomarcadores es casi tan difícil como encontrar tratamientos, y cada posible biomarcador debe ser probado de muchas maneras diferentes. La prueba más importante de un biomarcador es si puede predecir si un fármaco va a funcionar. Dado que ningún medicamento ha funcionado todavía no tenemos con qué comparlo. Esto significa que tenemos que diseñar estudios con cuidado, para desarrollar y probar nuestros fármacos y biomarcadores, al mismo tiempo.

Para probar si un biomarcador es útil, tenemos que entender exactamente lo que significa. En este momento, tenemos muy poca idea de por qué hay más gen H2AFY de lo esperado así como de la proteína histona que el gen fabrica. Tenemos todavía menos información de cómo estos cambios se relacionan con lo que ya sabemos acerca de los daños causados por la EH.

¡Adelante!

Este es el tipo de cosas que a los científicos les encanta hincar el diente. El caos en la activación del gen - una de las vías más importantes en que la mutación de la enfermedad de Huntington produce el daño. Las histonas que protegen el ADN, las enzimas HDACs que lo ponen al descubierto y los inhibidores de las HDACs que lo esconden de nuevo. El desafío de desarrollar inhibidores de HDAC-4 que sean seguros. Y ahora un nuevo misterio - el gen H2AFY, relacionado tanto con las histonas como con los inhibidores de las HDACs, lo que podría ayudarnos a encontrar biomarcadores útiles.

Con equipos de investigación en todo el mundo estudiando este tema desde diferentes ángulos, estamos seguros que todavía no hemos oído la última palabra sobre la inhibición de las HDACs.

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas

Glosario

proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

biomarcador una prueba de cualquier tipo, incluyendo análisis de sangre, pruebas de capacidad intelectual o escáner cerebral, que permite medir o predecir la progresión de una enfermedad como la EH. Los biomarcadores pueden hacer más fiables y rápidos los ensayos clínicos de nuevos fármacos.

HDACs histonas di-acetilasas son herramientas que eliminan las etiquetas de acetilo de las histonas, haciendo que estas últimas liberen el ADN al que están unidas.

ARN compuesto químico similar al ADN, que forma las moléculas 'mensajeras' que utilizan las células, como copias de trabajo de los genes, cuando fabrican las proteínas.

© HDBuzz 2011-2015. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una Licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported.

HDBuzz no proporciona consejo médico. Para más información visite hdbuzz.net

Generado el 03 de octubre de 2015 — Descargado desde http://es.hdbuzz.net/054