Informe desde CHDI: Día 1

Día 1 de la Reunión de la CHDI sobre terapias en EH: las conexiones cerebrales alteradas y el silenciamiento del gen

Por Dr Jeff Carroll el 12 de julio de 2011
Editado por Dr Ed Wild; Traducido por Asunción Martínez
Publicado originalmente el 08 de febrero de 2011

Durante el primer día de la Reunión Anual del CHDI sobre terapias en la EH, en Palm Springs, se han expuesto las estrategias para "apagar" el gen dañino y conseguir que las células cerebrales se comuniquen con más eficacia.

La reunión sobre terapias del CHDI consiste fundamentalmente en presentaciones hechas a lo largo de tres días, por los científicos de fama mundial, que están trabajando para encontrar tratamientos eficaces. Estas presentaciones cubren una amplia selección de temas desde diferentes aproximaciones para entender mejor y tratar la EH. Los temas del primer día, el martes 8 de febrero, fueron "Bajar los niveles de huntingtina como aproximación terapéutica" y "Alteración neuronal temprana".

Progreso en el silenciamiento del gen

Doug Macdonald, Director de desarrollo de nuevos fármacos del CHDI, hizo una actualización sobre el progreso en el silenciamiento del gen. Imagen por: Gene Veritas

La expansión anormal del gen de la EH es el origen de los problemas de la enfermedad. El gen le dice a las células del cuerpo que produzcan una forma alterada de una proteína llamada huntingtina. Las proteínas son las máquinas que hacen que las células funcionen, pero la proteína huntingtina alterada, llamada "huntingtina mutada", está dañando las células y haciendo que funcionen mal y finalmente mueran. Si consiguiéramos deshacernos de la proteína dañina, es muy probable que pudiéramos ralentizar la enfermedad o incluso prevenir el daño.

No podemos arreglar directamente el problema en el gen en el cerebro de las personas, pero los científicos pueden diseñar objetos químicos especiales que entren en las células y les diga que ignoren los mensajes que normalmente reciben para fabricar la proteína de la EH. La alteración en el gen sigue en el organismo, pero las moléculas diseñadas "silencian" el mensaje para que las células produzcan menos proteína dañina. Esta técnica de "silenciamiento del gen" es una de las formas más

prometedoras de atacar la EH. De hecho, **Robert Pacifici**, que es el Director Científico del CHDI, reveló en su conferencia de apertura que CHDI estima gastar el 50% de sus recursos en el silenciamiento de la huntingtina, haciéndolo su principal prioridad.

Varios grupos de investigadores están trabajando en paralelo en diferencias técnicas para reducir los niveles de una determinada proteína, incluyendo “el ARN de interferencia (ARNi)” y “los oligonucleóticos anti-sentido (ASOs)”. Hay diferentes maneras de productos químicos y todavía no sabemos cuál es el mejor para el silenciamiento del gen.

Antes de pensar en “apagar” la proteína huntingtina mutada, tenemos que saber si existen problemas asociados a esta técnica. **Scott Zeitlin** de la Universidad de Virginia tocó el tema de cuánta huntingtina es necesaria para que las células estén sanas. Todos tenemos dos copias del gen de la huntingtina - uno de la madre y otro del padre. El grupo de Zeitlin fue uno de los tres primeros en desarrollar ratones sin huntingtina a mediados de los 90. Estos ratones morían antes de llegar a nacer, mostrando que la huntingtina es muy importante en el desarrollo de un organismo. Pero, tras el nacimiento del ratón, ¿sigue siendo importante la huntingtina? Los datos preliminares muestran que lo es y el grupo de Zeitlin ha desarrollado ratones en los que se puede controlar la cantidad de huntingtina que producen. El primero de este tipo de ratones acaba de nacer y en los próximos meses seremos capaces de averiguar exactamente cuánta huntingtina es necesaria para que el ratón siga sano.

Karen Chen trabaja en una enfermedad totalmente diferente, la atrofia muscular espinal (SMA). ¿Por qué dio una conferencia en una reunión de terapias de EH? Al igual que en la EH, la SMA está causada por una única mutación genética y también es una enfermedad neurodegenerativa, es decir, las neuronas funcionan mal y mueren prematuramente. Los investigadores de la SMA también están muy interesados en técnicas que puedan “apagar” o “encender” genes concretos.

La Fundación de la SMA ha obtenido resultados alentadores en modelos animales para modificar los niveles de la proteína en la SMA. También ha mantenido negociaciones con las Agencias Gubernamentales del Medicamento que son las que regulan la aprobación de los fármacos y creen que podemos tener ensayos clínicos con seres humanos para cambiar los niveles de proteína en la SMA a finales del 2011. Si ya hay ensayos clínicos similares llevándose a cabo, será más fácil hacerlos también en la EH una vez que las técnicas y los tratamientos hayan sido perfeccionados.

Es un mito el decir que las compañías farmacéuticas no están interesadas en el tratamiento de la EH porque hay pocos pacientes o porque es muy difícil de tratar. La presencia de Andreas Weiss en esta reunión desmintió esto porque ella encabeza un equipo de investigación sobre la EH en Novartis, una de las mayores compañías farmacéuticas mundiales. Novartis ha estado trabajando en la EH durante varios años ya y han avanzado muchísimo.

> « Apagar el gen en animales ha producido, no sólo niveles más bajos de huntingtina, sino también mejoría en las células y en los síntomas

Han estado desarrollando tratamientos que disminuyan los niveles de huntingtina, pero saben que sería de gran ayuda el poder medir los niveles de huntingtina, para poder elegir el mejor fármaco y comprobar si funciona. El equipo de Weiss ha desarrollado una forma precisa de medir la huntingtina en base a la luz que refleja. Estas técnicas serán de gran ayuda para toda la comunidad que investiga la EH y es fantástico saber que los recursos de compañías como Novartis están dedicados a la búsqueda de tratamientos para la EH.

Esta reunión incluye varias conferencias científicas de miembros del equipo investigador del CHDI que muestran una actualización de sus esfuerzos de coordinación. **Doug Macdonald** es el Director del desarrollo de fármacos del CHDI y ha liderado el trabajo sobre el silenciamiento del gen en colaboración con muchos laboratorios distintos en todo el mundo. CHDI está apoyando en paralelo muchas técnicas diferentes para disminuir la huntingtina y poder saber lo antes posible cuál de todas es la mejor y la más segura. Varios equipos han tenido éxito en "apagar" el gen en animales, lo que produjo no sólo niveles más bajos de huntingtina sino también mejoría en las células y en los síntomas. Se están produciendo avances en el diseño de fármacos y en tecnología que nos permita que los fármacos vayan a la parte del cerebro donde se necesitan. Por último, Macdonald señaló el éxito obtenido en el desarrollo de técnicas de escáner cerebral que nos permitan saber qué cantidad de huntingtina anormal hay en el cerebro de los pacientes con EH. Este tipo de escáneres han sido útiles en otras enfermedades como el Alzheimer. Evidentemente los esfuerzos de la CHDI por conseguir el silenciamiento de la huntingtina están consiguiendo un excelente progreso.

Comunicación neuronal en la EH

Las neuronas son células cerebrales que se transmiten mensajes químicos entre sí. Estas células son las que permiten que nuestro cerebro funcione y son las células que se pierden en la EH. Las neuronas no interactúan de forma aleatoria, se comunican unas con otras en un lugar específico llamado "sinapsis". Una sinapsis es una pequeña conexión entre dos neuronas - en general, sólo pueden hablar con otras células a través de estas conexiones.

Se sabe que el proceso de comunicación entre neuronas está alterado en la EH. **Lynn Raymond** de la Universidad de British Columbia expuso su trabaja en el que intentan comprender cómo se sobre-excitan las células cerebrales en la EH. Demasiada comunicación química entre neuronas puede hacer que mueran antes. El trabajo en el laboratorio de Raymond y otros, ha mostrado que en modelos animales de EH, existe demasiada comunicación a través de un grupo específico de canales que transmite mensajes en las sinapsis entre neuronas. Es muy emocionante saber que existen fármacos que pueden corregir de manera selectiva los problemas que ella describe. Uno de los fármacos es la Memantina y está aprobado su uso en la enfermedad de Alzheimer y cuando se ha administrado este fármaco a los ratones con EH en dosis bajas, se ha corregido la sobre-excitación en los ratones. Su laboratorio continúa trabajando para conocer los detalles del proceso, con la esperanza de identificar otras formas de interferir el proceso.

Por lo tanto, existen diferencias en la forma que tienen las neuronas de comunicarse, pero, ¿por qué? **Don Faber** del Albert Einstein Collage of Medicine presentó el trabajo de su grupo en el que intentan comprender en qué sentido la comunicación en la EH es diferente. Han utilizado un fármaco llamado retigabine, que se está probando actualmente en pacientes con epilepsia, y han comprobado que puede corregir algunas partes importantes de la comunicación neuronal en neuronas de ratones con EH. Junto con CHDI está diseñando experimentos para comprobar si este fármaco puede mejorar los síntomas de los ratones.

Lynn Raymond expuso que una actividad eléctrica excesiva puede ser dañina para las neuronas.
Imagen por: Gene Veritas

Dado que la EH produce problemas de movimiento, un grupo de personas está interesado en el estudio de las partes del cerebro que controla el movimiento. **Michael Orth** de la Universidad de Ulm, está interesado en una parte del cerebro llamada el “cortex motor”. El córtex es la parte más exterior y arrugada del cerebro. Orth utiliza una técnica llamada “estimulación magnética transcraneal” para estudiar diferentes partes del cerebro. Esta técnica utiliza campos magnéticos muy potentes para hacer que las neuronas “disparen” o se comuniquen con sus vecinas. Por ejemplo, puede hacer que una persona flexione determinados músculo de la mano, colocando un campo magnético en la parte más alta de la región del cerebro que controla los músculos de la mano. Esto sugiere que el córtex motor es especialmente sensible en las personas con la mutación de la EH, seguramente incluso antes de que se desarrollen los síntomas de la EH. Esta técnica podría ayudar a los investigadores a entender cómo se altera la comunicación en el cerebro EH.

Está claro que CHDI ha tomado una firme decisión de hacer un gran esfuerzo para estudiar la comunicación en las sinapsis. Robert Pacifici sugirió que el 25% de los esfuerzos de CHDI están destinados a comprender y reparar los cambios que se dan en las sinapsis en la EH. **Vahri Beaumont** encabeza el nuevo equipo de CHDI dedicado a estudiar las sinapsis y dio una conferencia sobre sus esfuerzos en este campo. Este equipo trabajará primero para saber cómo está alterada la comunicación neuronal en la EH y segundo, cómo corregir estos problemas. Están trabajando para saber cuál modelo de ratones y ratas se parece más al modelo humano en lo que a cambios en la sinapsis se refiere. CHDI tiene 5 fármacos diferentes en desarrollo que actúan sobre aspectos diferentes del funcionamiento de las sinapsis en la EH. Uno de ellos, en colaboración con Pfizer Neuroscience, actúa sobre una proteína llamada fosfodiesterasa-10. El bloqueo de la acción de esta proteína en ratones corrigió la mayoría de los cambios en las sinapsis producidos por la mutación de la EH. Estos fármacos se han convertido en potenciales líderes en la EH.

NeuroSearch es una compañía europea que ha desarrollado un fármaco para la EH llamado ACR-16 o Huntexil. Se han realizado grandes ensayos clínicos en Europa (MermaiHD) y en Norte América (HART) para comprobar los beneficios de este fármaco en algunos síntomas motores de la EH. Aunque todavía no son concluyentes, los datos de estos estudios sugieren

que el fármaco puede que sea eficaz. Nicholas Waters, CEO de NeuroSearch, presentó el trabajo de su compañía con ratones para comprender en detalle cómo funciona el fármaco en ratones. Si conocemos lo que los científicos denominan “mecanismo de acción” podría ayudar a NeuroSearch a desarrollar nuevos y mejores fármacos.

Conclusiones al cierre

Hoy hemos tenido un emocionante día de conferencias que cubren un amplio espectro de temas. Está claro que CHDI ha decidido centrar sus recursos en áreas específicas. Esto nos proporciona esperanza de que dichas áreas se encuentran cerca del desarrollo de fármacos que puedan modificar el curso de la enfermedad. ¡Esté atento a más novedades sobre investigación mañana!

El Dr. Carroll y el Dr. Wild han realizado anteriormente trabajos científicos para la EH financiados por la CHDI pero no han recibido compensación económica personal a parte de la financiación científica. El Grupo Europeo de Huntington financia su participación en la reunión de la CHDI que es un Grupo independiente de profesionales de la EH, con financiación independiente de la CHDI. Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes

---

Glosario

proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH
ARN de interferencia Un tipo de tratamiento de silenciamiento génico en el que se utilizan moléculas de ARN especialmente diseñadas para desactivar un gen
neurodegenerativa es una enfermedad producida por el mal funcionamiento progresivo y la muerte de células cerebrales (neuronas)
Fosfodiesterasa una proteína que destuye el AMP-cíclico y el GMP-cíclico
terapias tratamientos
Sinapsis lugar de la conexión entre dos neuronas en el cerebro
eficacia Una medida de si un tratamiento funciona o no
ASOs Un tipo de tratamiento mediante el silenciamiento del gen con moléculas de ADN diseñadas para desactivar el gen

---

© HDBuzz 2011-2017. 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 27 de abril de 2017 — Descargado desde https://es.hdbuzz.net/017