

Informe desde CHDI: Día 3



Día 3 de la reunión de CHDI sobre terapias en la EH: factores de crecimiento y terapias avanzadas del CHDI

Por Dr Jeff Carroll el 12 de febrero de 2011

Editado por Dr Ed Wild; Traducido por Asunción Martínez

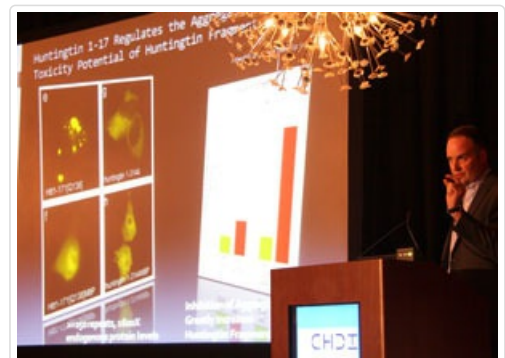
Publicado originalmente el 10 de febrero de 2011

Este es el tercer y último informe desde la reunión del CHDI sobre terapias en Palm Springs, que trató sobre compuestos químicos que puedan ayudar a que las neuronas sobrevivan y también sobre los programas más avanzados de CHDI sobre fármacos experimentales.

Factores de crecimiento

El último día de la reunión de CHDI sobre terapias comenzó con una sesión dedicada a los factores de crecimiento. Un factor de crecimiento es un compuesto químico producido por el cerebro que permite que las neuronas crezcan, se mantengan sanas y vivan más. Estas propiedades hacen que los investigadores se pregunten si sería posible utilizar los factores de crecimiento para hacer que las neuronas se mantengan sanas en las personas con las mutaciones de la EH.

En el cerebro hay muchas clases diferentes de factores de crecimiento, lo que hace que sea una parte complicada de la EH. Y no sólo esto, sino que además cada factor de crecimiento tiene diferentes receptores. Un receptor es una molécula que “recoge” una señal química liberada por otra célula que así le transmite un mensaje. Los factores de crecimiento tienen muchos efectos en las células cerebrales dependiendo del receptor con el que se encuentren. **Clive Svendsen** del Cedars-Sinai en Los Angeles dio un buen resumen sobre los diferentes factores de crecimiento en el cerebro. El había demostrado en pacientes con Parkinson que la infusión directa de un factor de crecimiento llamado “factor neurotrófico glial derivado celular” o “GDNF” en el cerebro, era beneficiosa. Estos resultados hacen que haya gran interés en la posibilidad de utilizar factores de crecimiento como tratamiento para la EH.



Ray Truant de la Universidad de McMaster, Canadá, ganó un premio por su investigación sobre el comportamiento de la proteína huntingtina mutada. Imagen cedida por Gene Veritas. Imagen por: Gene Veritas

Si los factores de crecimiento tienen un efecto beneficioso en las neuronas, ¿por qué no se las damos a todo el mundo? Igual que muchas otras cosas en biología, la acción de los factores de crecimiento ha de tener un delicado equilibrio. Demasiado factor de crecimiento puede

conllevar muchos problemas, incluyendo disminución de memoria y estado de ánimo en ratones. **Moses Chao** de la Universidad de Nueva York mencionó que dichas limitaciones han hecho que las compañías farmacéuticas se abstengan de trabajar con los factores de crecimiento. Su equipo ha estado trabajando para comprender qué ocurre después de que el factor de crecimiento se una a su receptor. Si pudiéramos comprender precisamente cómo producen los factores de crecimiento su efecto beneficioso, podríamos tratar de reproducir estos efectos directamente, sin tener que introducir factores de crecimiento extra en el cerebro. Otro compuesto químico, la adenosina, parece imitar muchos de los cambios producidos por los factores de crecimiento. Conseguir una mejor comprensión de estos efectos puede permitir tratamientos basados en los factores de crecimiento pero con menos efectos secundarios.

Jordi Alberch de la Universidad de Barcelona ha estudiado el factor de crecimiento BDNF - factor neurotrófico derivado de cerebro. El BDNF se produce por las neuronas del córtex - la superficie del cerebro con muchas arrugas - y que llega hasta las áreas del cerebro más profundas que son las que están más dañadas en la EH, el estriado. El BDNF producido en las células del córtex ayuda a que las células del estriado sobrevivan. Sabemos que los niveles de BDNF son inferiores en el cerebro EH y que la proteína mutada de huntingtina es la causante. El grupo de Alberch ha intentado comprender por qué el BDNF está alterado en la EH. Han estudiado el movimiento del BDNF desde donde se produce hasta las partes más distantes de la célula y han visto que el BDNF no puede moverse libremente por las células con la mutación de la EH. Han estudiado dos clases diferentes de receptores BDNF. Las células con la mutación de la EH parece que tienen receptores “p75” sobre-activos y receptores “TrkB” infra-activos y probablemente este desequilibrio es el que hace que las células mueran prematuramente. Este trabajo revela que hay muchos posibles objetivos para nuevos tratamientos en la EH.

Este fue el perfecto telón de fondo para la presentación de **Alex Kiselyov**. El forma parte de un equipo del CHDI que trabaja para alcanzar estos objetivos con nuevos fármacos. Nos reveló las técnicas que está utilizando el CHDI para diseñar fármacos basados en nuestros conocimientos sobre el BDNF y sus receptores TrkB y p75. Kiselyov sugirió que la parte del TrkB que está situado fuera de la célula se parece a las alas de un fénix y que la mejor parte para ser tratada con nuevos fármacos es la zona donde se unen las dos alas. Fue fascinante escuchar cómo los químicos del CHDI experimentan con moléculas especialmente diseñadas para ser probadas como candidatos y que este equipo está trabajando a la vez al menos en tres planes paralelos, en caso de que el primer intento falle.

Programas internos del CHDI

La sesión final de la reunión fue muy importante. Por primera vez CHDI decidió informar a los científicos que acudieron a la reunión sobre sus propios programas. El CHDI realiza un gran trabajo para facilitar la investigación de otras personas, pero también tienen una serie de programas internos para desarrollar fármacos en la compañía. Estos son los



Reuniones como esta son una oportunidad de hacer balance y darnos cuenta de todo lo que ha ocurrido y del progreso real que se ha realizado.

proyectos por los que apuestan más fuerte: **Robert Pacifici**

Director Científico inició la sesión dando una visión general de los cambios internos realizados por CHDI. Dado que CHDI ha crecido mucho - actualmente trabajan 54 personas directamente para la compañía - se han organizado en grupos de investigadores que trabajan en diferentes áreas de la EH. Cada equipo lleva a cabo varios proyectos para desarrollar fármacos. CHDI está trabajando a toda velocidad en 10 proyectos diferentes al mismo tiempo en unos 10 proyectos diferentes para desarrollar fármacos. Para entender bien la proporción, estos son más programas que los que lleva a cabo la compañía farmacéutica más grande en la investigación del cerebro, incluyendo enfermedades muchos más frecuentes como el Alzheimer y el Parkinson. CHDI está cambiando el ritmo y el alcance del desarrollo de fármacos en la EH.



Una vez comprendido esto, el programa científico concluyó con una detallada presentación de dos de las líneas de investigación de CHDI. **Ignacio “Nacho” Muñoz-Sanjuan**, Vicepresidente de biología, habló sobre el proyecto de su equipo para inhibir una proteína llamada “Kinurenina-3-monooxigenasa” o “KMAO”. Muchos laboratorios universitarios han comprobado que la actividad de esta proteína está aumentada en los modelos animales de EH y creen que bloqueándola se pueden mejorar los síntomas. Pero el desarrollo de un fármaco es complejo tal y como Muñoz-Sanjuan demostró. Cada proteína corporal es como una pequeña máquina compleja que está diseñada para hacer algo muy específico. Muchos fármacos actúan bloqueando estas pequeñas máquinas de forma concreta, porque si no fueran específicos, los fármacos causarían efectos secundarios pues bloquearían otros objetivos. Para saber si el bloqueo de la KMO sería bueno para la EH, CHDI ha generado nuevos tipos de ratón modificados genéticamente, ha examinado el material humano de donantes de cerebro y ha realizado mucho trabajo químico para diseñar fármacos que alcancen la meta. Los ratones EH que tenían menos KMO mejoraron en algunos aspectos pero empeoraron en otros, por lo que el panorama es complejo pero no hay duda que desarrollar fármacos cuya diana sea el KMO, merece la pena. CHDI tiene varios fármacos candidatos de modificar la KMO pero han de ser perfeccionados antes de que se puedan probar en modelos animales de la EH. El desarrollo de fármacos es muy difícil y es muy frecuente que fracase - la mayor parte de las ideas no se convierten en fármacos útiles. Sólo si probamos cada una de las ideas, como hace CHDI, es cómo podemos saber cuáles funcionan y cuáles no.

La última conferencia de la reunión fue realizada por el Vicepresidente de química de CHDI, **Celia Domínguez**. Como química médica que es, se especializa en encontrar y diseñar fármacos que modifiquen objetivos específicos en el cuerpo. El proyecto que presentó desarrolla fármacos que reduzcan la actividad de una proteína llamada HDAC4. Hay once proteínas HDAC y todas ellas actúan para descifrar el ADN en el núcleo de las células. Una de las formas que tiene la huntingtina mutada de producir daño es mediante el cambio de los genes que se activan o desactivan, así que si podemos reducir la actividad de las proteínas HDAC, el ADN estará menos expuesto y se evitarán alguno de esos problemas. Algunos fármacos inhibidores de HDAC han mostrado efecto beneficioso en ratones de EH, pero tienen efectos secundarios negativos. Un importante trabajo de la Prof. Gill Bates en Londres ha

mostrado que de las once HDAC, la HDAC4 es la que tiene más probabilidades de ser una buena diana para posibles tratamientos en la EH.

Domínguez en colaboración con BioFocus, una empresa dedicada al desarrollo de fármacos, ha logrado avances impresionantes para conseguir un fármaco que actúe sobre HDAC4. El primer paso es saber qué parte de la HDAC4 es activa y qué forma tiene. Domínguez los describió como el “bolsillo exigente” pues hay muy pocas moléculas que se adapten a dicha forma. A partir de fármacos ya existentes, el equipo realiza pequeños cambios en su estructura y comprueba si la forma se ajusta al bolsillo, al mismo tiempo tratan de balancear el riesgo de efectos secundarios y aumentar al máximo la posibilidad de que el fármaco entrará en el cerebro cuando se administre a humanos. Es un proceso difícil porque, con demasiada frecuencia, la mejora de un aspecto hace que empeoren el resto. Domínguez es una obstinada cazadora de fármacos y está convencida de que tendrá un candidato en junio de este año, con las suficientes propiedades como para ser probado en ratones EH. Ese optimismo fue una gran nota final para esta reunión.



Tres de los científicos punteros de CHDI: Robert Pacifici, Celia Domínguez e Ignacio Muñoz-Sanjuan que dieron una conferencia sobre los programas de desarrollo de fármacos que lleva a cabo la Fundación. Imagen cedida por Gene Veritas. Imagen por: Gene Veritas

Conclusiones finales

Al cierre de esta reunión hubo una sensación de que se han presentado nuevas investigaciones muy importantes y que ha habido un ambiente de apertura y colaboración sin precedentes. Sabemos que las personas afectadas por la EH pueden tener la sensación de que cada año que pasa sin que tengamos nuevos medicamentos es porque no se está haciendo nada para remediarlo, pero las reuniones como esta son una oportunidad para hacer balance de lo mucho que ha sucedido y del progreso real que se está haciendo. Lo crucial es que permite a los científicos conocerse y mejorar mutuamente sus investigaciones.

Confiamos en que las actualizaciones diarias hayan dado una idea de la forma en la que la ciencia avanza a pequeños pasos pero importantes hacia nuestro objetivo común de conseguir tratamientos eficaces. Por último no te pierdas nuestras entrevistas con tres de los mejores científicos de CHDI - estarán disponibles en breve.

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

kinurenina un producto químico similar al ácido kinurénico (Kyna)

terapias tratamientos

Receptor una molécula que está en la superficie de la célula y que indica a las sustancias químicas que se unan

núcleo Una parte de la célula que contiene los genes (ADN)

BDNF factor neurotrófico derivado del cerebro: es un factor de crecimiento que podría proteger a las neuronas en la EH

GDNF Factor neurotrófico derivado de células gliales: un factor de crecimiento que protege a las neuronas en la enfermedad de Parkinson, y quizá en la EH

KMO kinurenina mono-oxigenasa, es una enzima que controla el equilibrio entre las sustancias químicas dañinas y beneficiosas resultantes de la fragmentación de las proteínas

© HDBuzz 2011-2018. 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 16 de enero de 2018 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/019>