

Un fármaco inhibidor de la KMO mejora la esperanza de vida en los ratones con enfermedad de Huntington.



Resultados positivos de las pruebas de un nuevo fármaco "inhibidor de la KMO" en ratones con la enfermedad de Hunting

Por Dr Ed Wild el 05 de julio de 2011

Editado por Dr Jeff Carroll; Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 02 de junio de 2011

Una enzima llamada KMO, que modifica el equilibrio entre las sustancias químicas dañinas y protectoras del cerebro ha sido el centro de la investigación de posibles tratamientos para la enfermedad de Huntington durante varios años. Ahora, los primeros resultados positivos de los fármacos inhibidores de la KMO se han publicado en una revista científica llamada Cell.

HDBuzz investiga ...

Quin y Kyna - la típica historia del bien contra el mal

La historia del KMO empezó en 1983, un década antes de que se descubriera el gen que produce la enfermedad de Huntington. El Dr Robbie Schwarcz observó que al inyectar en el cerebro de los ratones una sustancia tóxica llamada ácido quinolínico o "Quin" se producía un daño similar al observado en el cerebro de los pacientes con EH. El Quin daña el cerebro mediante la sobre-estimulación de las neuronas hasta que mueren - a esto se le llama "muerte por excito-toxicidad".

Quin no es sólo un veneno en un frasco - en realidad es producido naturalmente en el cerebro como un subproducto de la descomposición de las proteínas. Muchas máquinas químicas diferentes llamadas enzimas descomponen las proteínas siguiendo una serie de pasos consecutivos, como una cadena de desmontaje. Retrocediendo un par de pasos en la producción de Quin se encuentra la enzima que es el corazón de esta historia: quinurenina mono-oxigenasa - KMO para sus amigos.

La actividad de KMO determina cómo se irá produciendo la degradación de las proteínas. Si KMO es más activa, se produce el tóxico Quin. Si KMO es menos activa, se producirá el ácido quinurénico en su lugar.



Los efectos del Kyna son opuestos a los del Quin - en realidad Kyna protege al cerebro contra el daño causado por sustancias químicas como Quin.

Resumiendo - Kyna es el “chico bueno” y Quin es el dañino. KMO es quien inclina la balanza más hacia el Quin y menos hacia el Kyna. Por lo tanto, la reducción de la actividad de KMO podría ser una manera de proteger a las neuronas del daño producido por la excitotoxicidad.

¿Está KMO implicado en la enfermedad de Huntington?

Parece que KMO es importante, pero ¿hay alguna evidencia de que esté realmente involucrado en la enfermedad de Huntington? Pues sí. En 2005, un grupo de investigadores dirigido por el **Dr. Paul Muchowski** estudió células de levadura que contenían la mutación genética de la EH y encontró que silenciar el gen de KMO protegía a las células contra los efectos perjudiciales de la mutación.

Este efecto de la KMO sobre la enfermedad de Huntington se ha reforzado esta semana, cuando el equipo del * Dr. Flavio Giorgini * de la Universidad de Leicester anunció que había confirmado que la KMO producía efectos similares en un modelo de mosca de la fruta con EH.

Mientras tanto, se ha visto que los niveles de Quin en el cerebro de los pacientes con EH son anormalmente altos, mientras que los niveles de Kyna son bajos - una situación que podría causar daños excitotóxicos, a menos que el equilibrio puede ser restaurado.

El fármaco

El equipo de Muchowski de la Universidad de California, San Francisco, se propusieron hacer un fármaco que bloqueara o “inhibiera” la KMO, con la esperanza de que protegería las neuronas. Se acaban de publicar los resultados de 5 años de esfuerzos en la revista científica Cell.

Ya estaba disponible un fármaco que inhibía la KMO - se llama Ro 61-8048, pero lo vamos a llamar * Ro-61 . *Muchowski sabía que Ro-61 se descompone muy rápidamente en el cuerpo, así que modificó la Ro-61 en una nueva molécula que podría durar más tiempo. Llamó a la nueva droga *JM6***, y confió en que el cuerpo la convertiría gradualmente en el inhibidor de la KMO, es decir la Ro-61.

Ensayo clínico

El equipo de Muchowski decidió probar el JM6 en un modelo de ratón de Huntington, llamado * ratón R6 / 2 *. Estos ratones desarrollan síntomas de la enfermedad rápidamente, aproximadamente al mes de vida y por lo general mueren a los 3-4 meses.

Cuando a los ratones se les dio JM6 en su alimentación, su esperanza de vida aumentó considerablemente. La mitad de los ratones no tratados murieron al cabo de 13 semanas, mientras que la mitad de los animales tratados con JM6 fallecieron dos semanas más tarde - una mejoría del 15%.

El equipo de Muchowski estudió al microscopio el cerebro

de los ratones tratados con JM6. Sorprendentemente, no encontró cambios en la acumulación de la proteína huntingtina mutada. Sin embargo, observaron dos cambios importantes: en primer lugar, las conexiones entre las neuronas - llamadas sinapsis - parecía más saludable, y en segundo lugar, hay menos evidencia de la activación de las células inmunitarias del cerebro llamadas microglia.



Parece que el JM6 puede proteger el cerebro de los ratones EH - a través de un canal no habitual y dando un rodeo

Trasfondo: ¿cómo y por qué?

Siempre es importante estudiar el trasfondo de un buen resultado como este para saber **cómo** está funcionando la droga y **por qué** produce dichos efectos. Esto es lo que hizo el equipo de Muchowski y los hallazgos fueron bastante sorprendentes.



Cuando los ratones recibieron una dosis única de JM6, los niveles de la droga en sangre aumentaron como se esperaba. Los niveles de Ro-61 también aumentaron en sangre, como resultado de la conversión en el cuerpo de JM6 en Ro-61. Lo sorprendente fue que ninguno de los medicamentos alcanzó el cerebro en absoluto - ambos productos químicos fueron bloqueados por la **barrera hemato-encefálica**, un escudo de defensa que impide que muchas moléculas pasen de la sangre al cerebro.

Pero si la droga no llega al cerebro, ¿cómo puede producir las mejoras vistas bajo el microscopio en el cerebro de los ratones tratados con JM6?

Teniendo en cuenta que muchos de los procesos químicos se producen tanto dentro como fuera del cerebro, Muchowski se preguntó si el medicamento podría estar inhibiendo la KMO en los glóbulos blancos de la sangre, lo que causa la producción de una sustancia química llamada **quinurenina** que es parecida a la Kyna - el “chico bueno” que protege al cerebro.

Sabemos que la quinurenina puede cruzar la barrera hemato-encefálica y que una vez en el cerebro se convierte en Kyna. ¿Podría ser este el mecanismo por el cual la droga protege al cerebro?

Para comprobar esta idea, el equipo realizó algunos estudios adicionales utilizando una técnica llamada **microdiálisis**. La microdiálisis permite a los investigadores medir los niveles de productos químicos en el cerebro de los seres vivos.

Utilizando microdiálisis, Muchowski confirmó que los niveles de Kyna aumentaron rápidamente en el cerebro tras la inyección de JM6 en el torrente sanguíneo, y que la presencia de Kyna en el cerebro provenía de la conversión de la quinurenina.

Es hora de otra recapitulación.

Parece que JM6 puede proteger el cerebro de ratones con EH pero lo hace dando un rodeo. En primer lugar el JM6 inyectado en sangre se convierte en Ro-16, a continuación, el Ro-16 inhibe la KMO en las células de la sangre, lo que produce quinurenina. La quinurenina cruza la

barrera hemato-encefálica y en el cerebro convierte en Kyna.

Para complicar más las cosas, Muchowski señala en su artículo que la Kyna podría proteger al cerebro de diferentes maneras - modificando las señales eléctricas y químicas, suprimiendo el sistema inmune del cerebro o aumentando la producción de energía dentro de las células.

¿Funcionará la JM6 también en la enfermedad de Alzheimer?

Dado que en la enfermedad de Alzheimer también se observa un desequilibrio entre Kyna y Quin, Muchowski decidió poner a prueba el JM6 en un modelo de ratón genético de la enfermedad de Alzheimer, también con resultados positivos.

Al igual que en los ratones con EH, el JM6 no afectó a la acumulación de proteínas dañinas pero previno el daño de las sinapsis. Los ratones con Alzheimer tratados con JM6 también mejoraron en comparación con los ratones no tratados tras la prueba de memoria y ansiedad en el laberinto. Una vez más, estas mejoras ocurrían junto a aumentos en los niveles de Kyna en el cerebro.

Sin duda, buenas noticias

Se mire como se mire, los resultados de esta investigación confirman que los fármacos inhibidores de la KMO - una nueva clase de tratamiento para la EH - pueden proteger contra algunos de los daños que se producen en la enfermedad de Huntington. La mejoría en la supervivencia de los ratones Huntington R6 / 2 es, sin duda, una buena noticia.

Muchowski confía en que el JM6 pronto esté disponible para probarlo en ensayos clínicos con humanos. Los resultados positivos de los estudios con ratones en la enfermedad de Alzheimer es probable que aumenten las probabilidades de que el medicamento esté listo antes, dando un impulso a los beneficios potenciales para los pacientes con EH.

Y aunque JM6 no se convierta en un éxito en el tratamiento de los pacientes, la idea de que puede alterar la enfermedad en el cerebro, actuando sobre las células fuera del cerebro, representa un gran cambio en nuestra manera de pensar acerca de qué medicamentos podrían ser candidatos para la EH. El hecho de no poder cruzar la barrera hemato-encefálica podría no ser el ultimátum que siempre hemos asumido que sea.

¿Cuál es el truco?



Esperamos que los inhibidores de la KMO sean capaces de proteger a las células del daño producido de un exceso de estímulos eléctricos o químicos, lo que se conoce como muerte por excito-toxicidad.

Deberíamos celebrar estas noticias tan buenas. Al mismo tiempo, HDBuzz cree que siempre es saludable ser un poco escépticos. Los pacientes con EH y sus familias están muy acostumbrados a escuchar nuevos descubrimientos prometedores que no se traducen en tratamientos. Los inhibidores de la KMO son muy novedosos - por lo tanto, ¿cuáles son los posibles peligros?

Por un lado los ratones EH tratados con JM6 y que vivían más tiempo, no mostraron ninguna mejoría de sus síntomas. Eso podría deberse a que los ratones R6 / 2 tiene una enfermedad que prograsa muy rápidamente. Pero es difícil predecir con seguridad lo que podría ocurrir en pacientes humanos con EH - si se les administrara JM6, ¿vivirían también más tiempo? ¿Y se sentirían mejor y funcionarían mejor? De momento, no lo sabemos.

Otra cosa que vale la pena considerar es la forma de actuar del JM6. Hay un montón de pasos entre la ingesta de la droga y los efectos protectores de la Kyna. Esto puede tener sus ventajas - como Muchowski señala, quizá podría ser más seguro administrar el fármaco por la noche. Por otro lado, cada paso adicional podría ser algo que podría no funcionar tan bien en pacientes humanos.

La única manera de resolver estas cuestiones de seguridad es poner a prueba el JM6 en los seres humanos. Los ensayos clínicos en humanos tardarán varios años en realizarse. Mientras tanto, debemos ser capaces de obtener más información sobre la droga en otros modelos animales de la EH.

La última palabra

Hemos estado esperando los resultados de esta investigación sobre el inhibidor de la KMO bastante tiempo y la revelación de estos resultados positivo, en una revista tan respetada, da un gran impulso a la obra de Muchowski y otros investigadores que trabajan en el campo de la KMO. Usted puede apostar que pronto habrá más novedades sobre la KMO y HDBuzz estará ahí para traerle todas las noticias.

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

Glosario

proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

ensayo clínico Experimentos muy bien planeados diseñados para responder determinadas preguntas sobre cómo afecta un fármaco a humanos

Sinapsis lugar de la conexión entre dos neuronas en el cerebro

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

JM6 fármaco experimental que el cuerpo transforma en Ro-61, que a su vez inhibe la enzima KMO

© 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 17 de enero de 2018 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/032>