

Novedades en la investigación de la EH.

En lenguaje sencillo. Escrito por científicos.

Para toda la comunidad EH.

[Novedades](#) [Glosario](#) [Sobre](#)  
[Sobre](#)

[Las personas](#) [Preguntas frecuentes](#) [Legal](#) [Financiación](#) [Compartir](#) [Estadística](#) [Temas](#) [Contacto](#)

[Siga](#)

[Siga](#)

[Twitter](#) [Facebook](#) [Fuentes RSS](#) [Correo electrónico](#)

[Buscar en HDBuzz](#)

Buscar en HDBuzz



[español](#)

[español](#)

[čeština](#) [dansk](#) [Deutsch](#) [English](#) [español](#) [français](#) [italiano](#) [Nederlands](#) [norsk](#) [polski](#) [português](#) [svenska](#) [русский](#) [中文](#)

[Para más información ...](#)

**¿Está buscando un logo?** Puede descargar nuestro logo y consulte [compartir la página](#) para informarse sobre cómo utilizarlo.

## Los fármacos que doblan proteínas mejoran a los ratones EH ... temporalmente

### Un fármaco que activa un antiguo mecanismo de defensa celular enlentece la EH en ratones-¿por qué no dura el benefici



Por [Dr Ed Wild](#) 26 de octubre de 2011 Editado por [Dr Jeff Carroll](#) Traducido por [Asunción Martínez](#) Publicado originalmente el 23 de agosto de 2011

La respuesta al “estrés térmico” es una estrategia defensiva que ayuda a las proteínas a mantener la forma correcta frente al estrés. Investigadores del Reino Unido han demostrado que la activación de la respuesta al “estrés término” es beneficioso en los ratones con EH - pero el beneficio no dura mucho porque hay otros efectos de la mutación de la EH que interfieren. Ahora están trabajando para hacer que el efecto dure.

## Doblando proteínas y chaperonas

Imagínate que tienes que doblar cien camisas muy bien dobladas. Si las lanzas al aire puedes apostar que ninguna de las camisas quedará bien doblada. Pero si las doblas y las guardas en un cajón sí quedarán bien dobladas.

Las camisas no se doblan solas y las proteínas tampoco. Las chaperonas ayudan a las proteínas de nuestras células a mantener la forma correcta.

Ocurre lo mismo cuando hay que doblar proteínas - que son las máquinas moleculares que realizan tareas especializadas en las células. Cuando se fabrica una proteína se parece a un collar de cuentas. Cuando esa cadena se gira y se dobla de una forma concreta, la proteína comienza a ser útil.

Para una proteína, la forma lo es todo. La forma de una proteína determina lo que puede y lo que no puede hacer. Incluso pequeñas variaciones en la forma de una proteína puede impedir que realice su tarea.

Pero al igual que las camisas, las proteínas no adquieren la forma adecuada automáticamente. Las células tienen una red de máquinas llamadas **proteínas chaperonas** cuyo trabajo es asegurarse de que las otras proteínas se doblan de forma correcta. Las chaperonas también pueden volver a doblar las proteínas perfectamente si por alguna razón se desdoblan.

Algo así como una madre robot que merodea por tu habitación doblando y colocando todas tus camisas.

## El plegamiento y la enfermedad de Huntington

Una de las cosas sorprendentes que podemos ver cuando miramos el cerebro de un enfermo de Huntington al microscopio, son los grumos de proteínas llamados agregados. Estos grumos están formados por varias proteínas, incluyendo la proteína huntingtina mutada que causa la enfermedad. Los agregados nos proporcionan una prueba de que existe un grave problema en el doblamiento de las proteínas de la EH.

Sin embargo, el problema al doblar las proteínas en la EH no se limita a la huntingtina mutada. La huntingtina mutada provoca un caos generalizado, que interfiere con el plegamiento de otras proteínas, e incluso desactiva las chaperonas cuyo trabajo es proteger a las proteínas.

Como resultado, las células con la mutación de la enfermedad de Huntington tienen problemas generalizados de plegamiento de proteínas lo que las hace menos saludables.

## Reforzar el ejército de chaperonas

Naturalmente, los investigadores de la enfermedad de Huntington se han preguntado si sería posible reforzar el ejército de chaperonas que protege a las proteínas para que no se doblen mal.

El trabajo realizado en las células cultivadas en el laboratorio y en las moscas de la fruta, ha sugerido que sí es posible. La manipulación genética y los experimentos con fármacos que activan las chaperonas han demostrado que se puede mejorar la salud de las células en estos modelos.

«A pesar de que no dure, el éxito inicial representa un paso hacia un camino totalmente inexplorado »

El siguiente paso es tratar de aumentar la función de las chaperonas en un mamífero, con un cerebro más complejo. Eso es lo que ha hecho la Profesora Gill Bates y su equipo del Kings College de Londres y los resultados han sido publicados en el Journal of Clinical Investigation.

## La respuesta al “estrés térmico”

En vez de centrarse sólo en una única chaperona, el equipo de Bates pensó que la enfermedad de Huntington causa problemas generalizados de plegamiento, por lo que tendría más éxito un enfoque que activara muchas chaperonas.

De hecho, nuestras células están equipadas con ‘modo de defensa’ especial que utilizan cuando hay una amenaza. Se llama **respuesta al estrés térmico** porque fue descubierto por primera vez en las células expuestas a un calor excesivo. Pero muchos tipos de estrés o de peligro pueden activar la respuesta al estrés térmico. Cuando se activa, los genes son activados que le dicen a la célula que produzca más cantidad de distintos tipos de chaperonas lo que ayuda a estabilizar y corregir las proteínas.

El control maestro de la respuesta al estrés térmico se llama **HSF1**. El HSF1 es un **factor de transcripción** - es decir es una proteína que controla cómo se activan ciertos genes. Un gen es un conjunto de instrucciones para fabricar una proteína, y cuando un gen está más activo, la célula fabrica más cantidad de esa proteína.

## Funcionó ... al principio

El equipo de Bates utilizó un fármaco llamada HSP990 para activar el HSF1 y activar así la respuesta al estrés térmico en un modelo de ratones con EH.

Inicialmente, los resultados fueron muy alentadores. Si comparamos los ratones con EH y los ratones sin EH, el control de los movimientos en los ratones con EH empeora gradualmente. Tras administrar el fármaco durante cuatro semanas los resultados de los ratones con EH tratados todavía eran peores que los de los ratones sanos, pero se movían mejor que los ratones con EH que no habían sido tratados.

También los niveles de la proteína huntingtina mutada y de chaperonas en el cerebro de los ratones tratados mostraron resultados en el mismo sentido - las chaperonas se habían activado y había menos huntingtina mutada atrapada dentro de las células.

Pero más tarde, los efectos del fármaco parecen disminuir, y a pesar de que los ratones seguían siendo tratados. Tras ocho semanas de tratamiento, los resultados de los ratones tratados con el fármaco ya no eran mejores que los no tratados. La cantidad de la proteína mutada también había aumentado.

## ¿Por qué dejó de actuar el fármaco?

La respuesta al “estrés térmico” es un mecanismo que ayuda a las células a defenderse del daño producido por el estrés causado por las toxinas y el calor

Por supuesto que descubrir que desaparecían los efectos beneficiosos del fármaco fue decepcionante - pero al menos encontrar que en un primer momento el fármaco redujo la progresión de los síntomas fue mejor que nada.

La ciencia no se da por vencida - cada revés o resultado inesperado indica una nueva información que los investigadores pueden utilizar para aprender más y desarrollar nuevos enfoques.

Así que el equipo de Bates trató de averiguar por qué el fármaco había dejado de funcionar. Y lo que descubrieron nos ha dado nuevas pistas sobre cómo la enfermedad de Huntington causa daños en las células.

Los investigadores analizaron cuidadosamente la relación entre el fármaco (HSP990), el controlador maestro de la respuesta al estrés térmico (HSF1), los niveles de proteínas chaperonas, y el ADN de las células.

Encontraron que en las células con la mutación de la EH, las alteraciones químicas que habían ocurrido hacían más difícil que el HSP1 se acoplase al ADN, para activar la respuesta al estrés térmico.

En otras palabras, la mutación de la EH causa problemas no sólo en las proteínas chaperonas y en el plegamiento de las proteínas, también hace que las células sean menos capaces de activar sus defensas de emergencia. Esto explica por qué el fármaco - que estaba tratando de provocar la respuesta al estrés térmico - poco a poco era incapaz de ayudar a los ratones.

## ¿Y ahora qué?

Bates considera que los primeros resultados que indicaban que el fármaco que activa las chaperonas eran “una prueba importante” de que la activación de la respuesta al estrés térmico podría ser beneficiosa en la EH - y estamos de acuerdo. A pesar de que no duró mucho, la mejora inicial representa una puerta entre-abierta que antes estaba cerrada.

Una de las conclusiones de este trabajo es que los efectos de la mutación de la enfermedad de Huntington son tan generalizados que si comenzamos el tratamiento demasiado tarde, puede haber demasiados daños como para que un solo medicamento pueda ser eficaz.

Es probable que todavía no tengamos suficiente información como para sacar esta conclusión - aunque la mayoría de los investigadores estarían de acuerdo en que, cuando tengamos un tratamiento eficaz, cuanto antes se empiece dicho tratamiento tendremos más oportunidad de que sea efectivo.

Mientras tanto, varios equipos de científicos están trabajando juntos para saber cómo afecta la mutación de la EH al plegamiento de las proteínas y a las chaperonas - y en el desarrollo y verificación de mejores fármacos para ayudar a las células a mantenerse saludable durante más tiempo.

El Dr. Wild ha colaborado con la Prof. Bates en proyectos de investigación sobre la enfermedad de Huntington. No ha tenido ninguna relación con la investigación aquí descrita, y la Prof. Bates no ha intervenido en la redacción de este artículo. El Dr. Carroll, quien ha editado el artículo, no tiene ninguna relación con los autores de la investigación. [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)



Más información

[Artículo en la revista Journal of Clinical Investigation publicado por el equipo de Bates \(acceso libre\)](#)

Temas  
[modificadores de la enfermedad modelo animal chaperonas](#)  
[Más ...](#)

Artículos relacionados

[\*\*Primero Dolly y ahora Piglet; confirmado un nuevo modelo knock-in de cerdo para la enfermedad de Huntington\*\*](#)

**09 de agosto de 2018**

## [La cabeza del rebaño: el metabolismo y los biomarcadores en la EH](#)

02 de julio de 2018

## [Una proteína de reparación del ADN modifica la estabilidad de largos fragmentos de CAG en el gen de la enfermedad de Huntington](#)

07 de febrero de 2018

[Anterior](#)[Siguiente](#)

- [Glosario](#)
- **factor de transcripción** un gen controlador de proteínas. En respuesta a señales internas o externas a la células, los factores de transcripción se unen al ADN y hace que algunos genes sean más o menos activos, produciendo más o menos proteínas.
- **proteína huntingtina** Proteína producida por el gen de la EH
- **agregados** Grupos de proteínas que se forman dentro de las células en la enfermedad de Huntington y otras enfermedades degenerativas
- [Puede encontrar más definiciones en el glosario](#)

Novedades en la investigación de la EH.

En lenguaje sencillo. Escrito por científicos.

Para toda la comunidad EH.

## HDBuzz

[Novedades](#)

[Destacados con anterioridad](#)

[Sobre](#)

[Colaboradores financieros de HDBuzz](#)

[Páginas que han incorporado el contenido de HDBuzz](#)

[\\*\\*new\\_to\\_research\\*\\*](#)

## Las personas

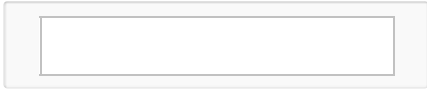
[Conoce al equipo](#)

[Ayúdanos a traducir](#)

## Siga HDBuzz

Suscríbase a nuestro resumen mensual por correo electrónico escribiendo su e-mail a continuación o elija otra opción en nuestra [lista de correo](#)

Siga



© HDBuzz 2011-2019. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una [Licencia Creative Commons](#).

HDBuzz no proporciona consejo médico. Por favor, consulte nuestros [Condiciones de uso](#) para más información.

© HDBuzz 2011-2019. 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](http://hdbuzz.net)

Generado el 13 de abril de 2019 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/043>

Algunas partes de esta página todavía no han sido traducidas. Se muestran a continuación en el idioma original. Estamos trabajando para traducirlo todo lo antes posible.