

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](#) [한국어](#)

[Para más información ...](#)

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

## 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](#) 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.

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.

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.

# ¿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 fabrice 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.

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

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 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-acetiladas**. 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.

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

## Los inhibidores de las [HDACs](#) en ratones EH

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.

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.

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**.

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 compararlo. 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 frecuentes](#)



Más información

[Artículo informando del éxito del tratamiento con SAHA en los ratones con EH por el Grupo de la Prof. Bates en PNAS. \(para conseguir el artículo completo hay que suscribirse o pagarlo\)](#) [Artículo sobre H2AFY y macroH2A1 por el Grupo del Dr. Scherzer en PNAS. \(para conseguir el artículo completo hay que suscribirse o pagarlo\)](#)

Temas

[destacado](#) [modificadores de la enfermedad](#) [biomarcadores](#) [inhibición de la HDAC](#)

[Más ...](#)

Artículos relacionados

## [Toda la verdad sobre cómo el azúcar afecta a los cerebros con enfermedad de Huntington](#)

**24 de octubre de 2017**

## [Despegamos: ¡los primeros humanos tratados con silenciadores del gen de la EH!](#)

**21 de octubre de 2015**

## [¿Las altas dosis de creatina "retrasan el comienzo" de la enfermedad de Huntington?](#)

**18 de febrero de 2014**

[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
- **ensayo clínico** Experimentos muy bien planeados diseñados para responder determinadas preguntas sobre cómo afecta un fármaco a humanos
- **transcripción** el primer paso para formar una proteína a partir de una receta guardada en un gen. La transcripción es hacer una copia de trabajo del gen desde el ARN, un mensajero químico similar al ADN.
- **ARN mensajero** Una molécula mensajera, basada en ADN, utilizada por las células como el conjunto final de instrucciones para hacer una proteína.
- **biomarcador** un ensayo de cualquier tipo, incluyendo análisis de sangre, ensayos 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-acetilinas 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.
- [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

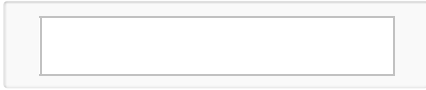
[Conoce al equipo](#)

[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](#)

<input type="text" value="Dejar en blanco"/>	<input type="text" value="Correo electrónico"/>	<input type="button" value="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/054>

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.