Un nuevo anticuerpo nos descubre las partes dañinas de la proteína huntingtina

Un nuevo anticuerpo indica a los científicos qué neuronas van a morir tras la producción de la huntingtina mutada.

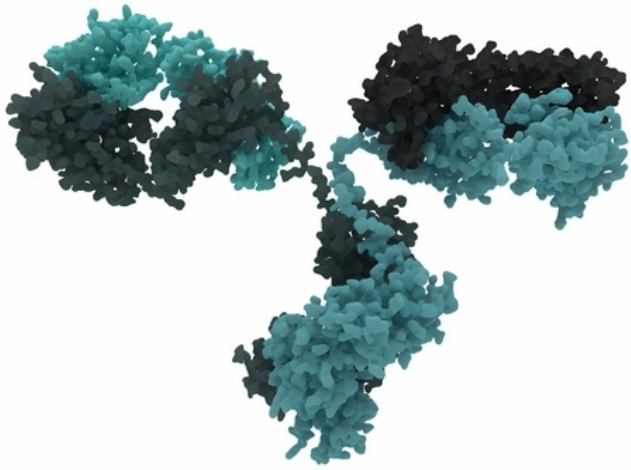
Por Dr Jeff Carroll | **04 de diciembre de 2011** | **Editado por Professor Ed Wild**

Traducido por Asunción Martínez | **Publicado originalmente el 17 de noviembre de 2011**

Los anticuerpos son producidos por el sistema inmunológico del cuerpo para combatir las infecciones, y también pueden ser utilizados por los científicos para estudiar las proteínas. Un nuevo anticuerpo ha proporcionado nuevas pistas sobre lo que hace que las neuronas se mueran en la enfermedad de Huntington.

De la mutación a la enfermedad

La enfermedad de Huntington está causada por una mutación - un tartamudeo genético - en el gen de la huntingtina. La mutación consiste en una cadena repetida de tres “letras” del código genético. En las copias normales del gen de la huntingtina hay aproximadamente 17 C-A-GS seguidos. En las personas con la enfermedad, hay 36 o más C-A-Gs.



Estructura de un anticuerpo

Pero el gen de la huntingtina no causa directamente la enfermedad. El daño se produce cuando las células del cuerpo leen el gen y fabrican la proteína huntingtina. Por lo tanto, para entender la EH, tenemos que entender todo lo posible sobre la proteína huntingtina.

Las proteínas son moléculas grandes y complicadas. Comienzan como cadenas formadas por bloques de construcción, como collares de cuentas. Los bloques de construcción son los aminoácidos, y hay 21 diferentes para elegir.

La expansión de CAG que causa la EH modifica la estructura de laproteína huntingtina. Cada vez que una célula lee 'C-A-G' en el ADN, se agrega un aminoácido llamado **glutamina** a la proteína en fabricación. Cuantos más C-A-Gs hay en el gen de la huntingtina, más glutaminas se añadirán a la proteína huntingtina.

Estas glutaminas adicionales cambian la proteína huntingtina en algo que daña las neuronas, probablemente de muchas maneras diferentes. Averiguar exactamente cómo se produce el daño, y encontrar maneras de detenerlo, es el desafío al que se enfrentan los investigadores de la EH.

En comparación con la mayoría de las proteínas, laproteína huntingtina humana es enorme - tiene 3.144 aminoácidos y todos interactúan entre sí de manera compleja, y se unen para hacer una gran estructura. La huntingtina es tan grande y complicada que ni siquiera sabemos qué forma tiene.

Anticuerpos

Para estudiar las proteínas, los científicos suelen utilizar una herramienta llamada **anticuerpo**. Los anticuerpos también son proteínas. Son producidos por el sistema inmune para detectar y combatir los microorganismos invasores.

Lo que hace a los anticuerpos especiales es su capacidad para reconocer otros productos químicos, y unirse a ellos. Cada anticuerpo tiene su propio objetivo específico al que unirse.

Con una proteína tan grande como la huntingtina, hay un montón de anticuerpos diferentes que la pueden reconocer, y cada uno se adhiere a un trozo diferente.

Los científicos pueden "fabricar" anticuerpos que se adhieren a una determinada proteína mediante la inyección de la proteína diana en animales como los ratones, 'engañando' a su sistema inmunológico para que produzca anticuerpos que se adhieren a ella.

El uso de anticuerpos para el estudio de la huntingtina

> **«El anticuerpo no se une a la huntingtina cuando está formando agregados. De hecho, si se mezcla con los agregados de la proteína huntingtina mutada, ¡los disuelve! »**

Un equipo de científicos dirigido por Jason Miller y Steve Finkbeiner de la Universidad de California, San Francisco, han utilizado anticuerpos para tratar de entender qué partes de la proteína huntingtina son tóxicas.

Comenzaron inyectando la proteína huntingtina purificada en ratones, para que produjeran anticuerpos que se adhieren a la proteína. De hecho, generaron 480 diferentes anticuerpos.

Luego fueron comprobando cada anticuerpo para ver cuál de ellos prefería unirse a la huntingtina 'mutada' con sus glutaminas extra.

La mayoría de los anticuerpos se unían a la huntingtina con independencia del número de glutaminas que contenía. Pero el equipo de Finkbeiner estaba interesado en un pequeño número de anticuerpos que mostraron cierta preferencia por la huntingtina mutada.

Los anticuerpos pueden ser modificados para que brillen. Esto permite a los científicos rastrear las células que contienen una proteína específica. Las células con la proteína que les interesa brillan cuando al iluminar el anticuerpo al que se ha añadido brillo.

El robot microscopio

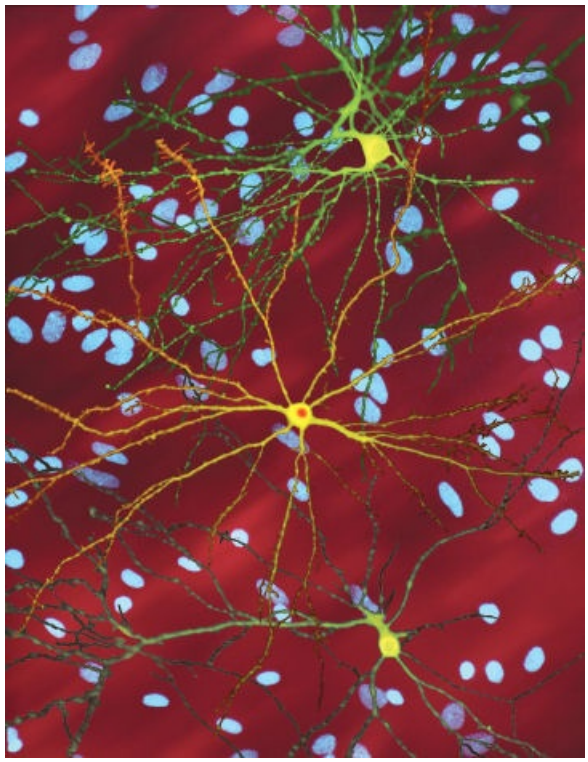
Este equipo ha construido un microscopio robótico que puede tomar miles de fotos de las neuronas en el transcurso de días o semanas. Recientemente hemos hablado de esto con Finkbeiner en una de nuestras entrevistas de 'Oz Buzz' durante el Congreso Mundial de la EH.

La utilización del microscopio robótico permite al equipo estudiar las neuronas durante largos períodos de tiempo.

El equipo utilizó un microscopio y los anticuerpos al mismo tiempo para ver si se podía predecir las células que se iban a morir.

La idea es que si el anticuerpo sensible a la huntingtina ilumina las células que son más propensas a morir, la parte de la proteína huntingtina a la que se unen debe ser muy importante.

Hacer todo esto es aún más difícil de lo que parece. El equipo de Finkbeiner ha tenido que hacer algunos cálculos sofisticados para entender la conexión entre la producción de proteínas y la muerte. Sin embargo, tuvieron éxito, y encontraron resultados muy interesantes con el anticuerpo encantadoramente llamado **3B5H10**.



Imágenes de neuronas cultivadas en el laboratorio de Finkbeiner. Las células verdes y amarillas han sido marcadas para que brillen, mostrando la forma de las células.

Imagen por: Dr S. Finkbeiner

Cuando las neuronas productoras de la huntingtina mutada se iluminaron con este anticuerpo eran mucho más propensas a morirse. Esto nos dice que la estructura sensible a este anticuerpo es una zona mala para las células.

Lo que reconoce el anticuerpo

Armado con este conocimiento, el equipo de Finkbeiner ha tratado de averiguar a qué se une exactamente el anticuerpo. Ellos descubrieron que es probable que se adhiere a un solo trozo de la huntingtina mutada.

Muchos científicos están interesados en “agregados” de proteínas en las células que expresan la huntingtina mutada. Estos agregados son agregados de proteínas que no deberían estar allí - como montones de basura sin recoger. Estos agregados se encuentran en los cerebros de los pacientes que murieron de EH - y muchas personas se han preguntado si son los responsables de matar a las neuronas.

Pero, sorprendentemente, el anticuerpo 3B5H10 no se une a la huntingtina cuando se encuentra en estos agregados. De hecho, si se mezcla con agregados de la proteína huntingtina mutada, lo que en realidad ocurre ¡es que los disuelve!

Esto apoya la idea de que las células son dañadas por proteínas huntingtina mutada que flotan libremente a su alrededor, en vez de grandes grupos de ella.

¿Qué significa esto?

El anticuerpo 3B5H10 es una buena herramienta para los científicos que estudian cómo la proteína huntingtina mutada mata a las neuronas. Pero también es importante para el desarrollo de medicamentos para la EH.

En el pasado, se realizaron una serie de estudios para probar y buscar fármacos que disuelvan los agregados de proteína formados por huntingtina mutada en las células.

La investigación de Finkbeiner nos dice que podría no ser la mejor manera de encontrar medicamentos eficaces. El anticuerpo nos dice que las neuronas con grandes agregados de proteínas no son los que van a morir.

Esta investigación es importante porque muestra cómo podemos descubrir importantes e inesperados resultados en las células, y luego usar esa información para asegurarnos de que sólo los mejores medicamentos y los más seguros se probarán en pacientes humanos.

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

aminoácidos los componentes esenciales que forman las proteínas

agregados Grumos de proteínas que se forman dentro de las células en la enfermedad de Huntington y otras enfermedades degenerativas

glutamina el fragmento formado por aminoácidos que se repite demasiadas veces al comienzo de la proteína huntingtina mutad

---

© HDBuzz 2011-2024. 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 07 de enero de 2024 — Descargado desde https://es.hdbuzz.net/059

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.