

Los fármacos inhibidores de la HDAC previenen los problemas de memoria en los ratones con EH



La CBP previene la falta de memoria en ratones EH; los 'inhibidores de la histona deacetilasa' pueden hacer lo mismo

Por Dr Ed Wild el 04 de mayo de 2012

Editado por Dr Jeff Carroll; Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 13 de diciembre de 2011

La capacidad de pensamiento y de control de los trastornos de la activación de genes son ambos problemas de la enfermedad de Huntington. Ahora, investigadores españoles han relacionado ambos a través de una proteína llamada CBP. Y un medicamento "inhibidor de la histona deacetilasa" puede prevenir ambos problemas en ratones con la EH.

Histonas y cosas así

Si usted dedica algún tiempo a buscar novedades sobre la investigación de la enfermedad de Huntington, no pasará mucho tiempo hasta que encuentre términos como 'histonas', 'enzimas HDAC' e 'inhibidores HDAC'.

Todos estos términos se refieren a los mecanismos que utilizan nuestras células para activar o desactivar distintos genes.

Pero incluso si usted consigue aclararse con estos nombres, es fácil olvidar cuáles son los 'buenos' y cuales los 'malos'. De hecho, déjenme contarles un secreto, a muchos científicos también les resultan confusos.

El reciente artículo de HDBuzz sobre los **inhibidores HDAC** le proporciona una completa introducción a estos términos. Dado que este artículo trata de las histonas y la activación y desactivación del gen, haremos un rápido resumen.

Para que las células sean capaces de realizar su función y sobrevivir es muy importante un buen control de qué genes se han de activar ("on") y cuáles se han de desactivar ("off"). En las células que tienen la mutación de que causa la enfermedad de Huntington, el control de los genes es un caos debido a la proteína huntingtina mutada.

Las células tienen un mecanismo de defensa para hacer frente a los problemas de control de los genes y es agrupar el ADN en unas estructuras protectoras con forma redonda que se llaman histonas. Para activar un gen, hay que desenrollar el ADN de esa estructura en espiral



Las histonas son como candados que esconden nuestro ADN. El equilibrio entre lo cerrado y lo abierto está descontrolado en la EH.

donde está fuertemente sujeto.

Al igual que un candado, las histonas pueden estar ‘abiertas’ o ‘cerradas’. Las histonas abiertas tienen un marcador químico que se llama acetil unido a ellas. Las histonas cerradas no tienen dicha etiqueta acetil, lo que hace que se enrollen con fuerza, manteniendo el ADN oculto en la célula. El grupo acetil es la clave para mantener las histonas abiertas y el ADN desenrollado para que las células puedan leerlo.

Las enzimas **histona acetil-transferasa (HATs)** son las máquinas que le dicen a las histonas si han de abrirse añadiendo la etiqueta de acetil. Las máquinas que quitan las etiquetas se llaman **histonas deacetilasas (HDACs)**.

El equilibrio entre la actividad de HAT y HDACs controla el estado del ADN en una célula, y por lo tanto que genes se activan y desactivan. Ha de existir un delicado equilibrio entre la actividad de HATs y de HDACs para evitar problemas.

Cortar por lo sano - ¿quién es el bueno?

En la enfermedad de Huntington, las histonas tienen menos grupos acetil. Esto produce que el ADN esté encerrado con mucha fuerza, lo que provoca que una gran cantidad de genes estén desactivados o activados cuando no deberían estarlo.

Por lo tanto necesitamos que hay más grupos acetil en las histonas de los cerebros de la EH. Para ello, se puede aumentar la actividad de las HATs o disminuir la actividad de las HDACs.

Es mucho más fácil hacer que una determinada estructura celular deje de funcionar que hacer que funcione mejor. Por lo que la mayoría de los medicamentos actúan bloqueando la actividad de estas máquinas, en lugar de incrementarla.

De modo que la forma más sencilla de aumentar la cantidad de grupos acetil de las histonas es bloquear las HDACs. Estamos probando una serie de fármacos que hacen esto, llamados inhibidores de las **HDACs**, en modelos animales de la EH.



Parece que la CBP está unida a las burbujas de huntingtina mutada - como si la proteína mutada ‘atrapara’ la CBP

Problemas de pensamiento en la EH

La disminución de las habilidades de pensamiento, o “capacidad cognitiva”, es muy frecuente en la enfermedad de Huntington, y puede causar algunos de los mayores problemas. A menudo comienza temprano y puede desencadenar problemas en la realización de varias tareas a la vez, en la organización y en la personalidad.



El almacenamiento y recuperación de los recuerdos es una parte importante en las tareas cognitivas. La EH no provoca una gran pérdida de memoria como ocurre en la enfermedad de Alzheimer, pero sí existen problemas de memoria dentro de los problemas cognitivos de la EH.

No sabemos muy bien los que produce los problemas cognitivos en la EH, pero sí sabemos que

a lo largo de la enfermedad, algunas neuronas se van muriendo, mientras que otras tienen dificultades para funcionar.

Los tratamientos que ayudan a las neuronas a funcionar mejor deberían mejorar las habilidades cognitivas y si tenemos suerte podrían también disminuir la muerte de las neuronas.

Sinapsis: entre el pensamiento y el control

Las **sinapsis** son las conexiones químicas que transmiten mensajes de una neurona a otra. Son cruciales para la memoria y el pensamiento - una forma de ver la memoria es como un grupo particular de neuronas conectadas por sinapsis.

Sabemos que en la EH las sinapsis no funcionan con la misma eficacia. No sabemos bien el por qué pero podemos encontrar una buena pista en la activación del gen. La activación del gen mutado podría ser el responsable de algunas de las disfunciones de nuestras sinapsis, lo que da lugar a los problemas de memoria.

Un equipo de investigadores de Barcelona investiga esto. Dirigido por el Dr. Ginés Silvia, su trabajo ha sido publicado en la revista Human Molecular Genetics.

CBP y los genes de la memoria

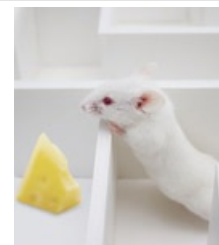
A menudo, los genes que permiten a las células realizar un trabajo en concreto, se activan o desactivan a la vez. Un grupo de genes puede ayudar a la 'memoria', mientras que otro puede ayudar a 'prevenir los daños' o a 'tirar la basura', y así sucesivamente.

Hay un gran grupo de genes está controlado por una proteína llamada CBP y esto es importante para la sinapsis y la memoria.

La CBP es una enzima HAT - pone etiquetas acetil a las histonas, convirtiéndolas en formas 'desbloqueadas' lo que permite que el ADN sea leído por la célula. Por lo que, dado que el ADN se enrolla demasiado apretado en la EH, la CBP debe ser un 'chico bueno'.

Trabajos previos han demostrado que la proteína huntingtina mutada interfiere con la CBP, y que los niveles de CBP son más bajos en modelos animales y de pacientes humanos con EH. Y las células con la mutación de la EH, que han sido manipuladas mediante ingeniería genética para producir más CBP de lo normal sobreviven más tiempo que las células con la cantidad normal de CBP.

Lo que no estaba claro era si la CBP ha participado realmente en los problemas de memoria en la EH y si un tratamiento que mejore el efecto de la CBP protegería contra esos problemas. Esto es lo que Ginés se propuso estudiar, en ratones con la mutación de la EH.



Los ratones con EH tienen problemas para recordar objetos y caminos familiares. La tricostatina, un fármaco inhibidor de HDAC, protege esta capacidad.

Pruebas de memoria

Hay diferentes tipos de memoria. Recordar los acontecimientos de su niñez es diferente de recordar un número de teléfono durante unos segundos. Los científicos tienen que diseñar los experimentos con cuidado para asegurarse de que están midiendo la memoria de una manera precisa.

Ginés y su equipo utilizaron dos pruebas de memoria diferentes. Una utiliza la tendencia de los ratones a explorar objetos nuevos, y analizaron la memoria a corto y largo plazo - es la llamada memoria de reconocimiento.

La otra utiliza una piscina con un laberinto para ver la capacidad de los ratones para aprender y recordar lugares - que se llama memoria espacial.

Encontraron que los ratones con EH tienen problemas con ambos tipos de memoria. Los ratones con la EH eran capaces de aprender pero no recordaban los objetos que habían visto y se perdían en el laberinto de agua con más frecuencia que los ratones sin el gen de la EH.

¿Es la CBP la responsable de los problemas de memoria en la EH?

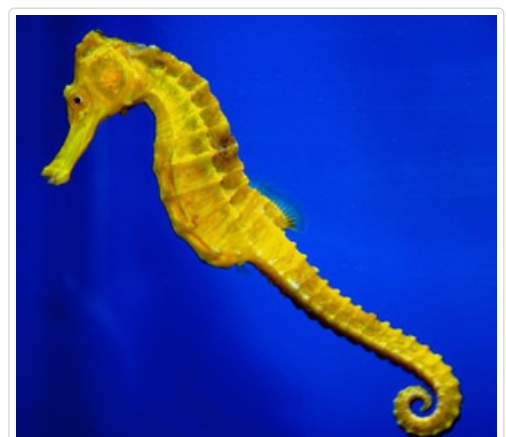
Una vez demostrado que los ratones tenían problemas de memoria, Ginés analizó los niveles de la CBP, y los genes controlados por la CBP, en el hipocampo - la zona del cerebro encargada de la memoria. (Dato interesante: El hipocampo recibe su nombre del griego "caballito de mar", ya que tiene la misma forma).

Los niveles de CBP eran mucho menores en el hipocampo de los ratones con EH. Curiosamente, la CBP parecía estar pegada a la huntingtina mutada - como si la proteína mutada estuviera 'atrapando' a la CBP.

Dado que la CBP pone etiquetas acetil a las histonas, el equipo de Ginés 'se preguntaba si habría menos histonas etiquetadas con acetil en los ratones con el gen de la EH - y eso es exactamente lo que encontraron. Y cuando midieron los niveles de activación de los genes de la memoria que son controlados por la CBP, fueron menores de lo esperado.

En conjunto, esto sugiere que la huntingtina mutada puede interferir con las funciones útiles de la CBP, la desactivación de genes importantes de la memoria y hace que los ratones con la EH sean olvidadizos.

¿Los inhibidores de la HDAC al rescate?



Este estudio se centra en el hipocampo - una parte del cerebro que es importante para la capacidad de memorizar. Es llamado así por su forma de caballito de mar.

Dado que la CBP parece ser buena para la memoria al unir etiquetas acetil a las histonas, Ginés decidió averiguar si se podía proteger la memoria usando un medicamento que tuviera un efecto similar.

Utilizaron un fármaco llamado **tricostatina**, un antibiótico que mata hongos. La tricostatina también es un inhibidor de HDAC - actúa indirectamente aumentando el etiquetado de las histonas con acetil, mediante la reducción de la actividad de las enzimas HDAC.

Como Ginés esperaba, los ratones EH tratados con tricostatina mantienen la capacidad de reconocer objetos familiares. Y los ratones tratados tenían más histonas etiquetadas con acetil y niveles más altos de genes relacionados con la memoria, como se esperaba.

¿Qué significa esto?

Los problemas de pensamiento provocan importantes problemas en la enfermedad de Huntington, a menudo empiezan pronto y por lo general empeoran a medida que progresa la enfermedad. No hay fármacos que hayan demostrado un efecto beneficioso sobre estos problemas en los pacientes humanos, sin embargo, pero este es un área en la que realmente necesitamos avanzar.

Ya estábamos muy entusiasmados con la posibilidad de que fármacos inhibidores de HDAC podrían ser capaces de proteger a las neuronas en la EH. Aunque todavía no tenemos una prueba con pacientes, sí tenemos resultados decentes en modelos animales.

Esta investigación añade datos a la posibilidad de que los inhibidores de HDAC podrían ser capaces de proteger la capacidad de memoria directamente, mediante la activación de genes.

Ya se están desarrollando fármacos inhibidores de HDAC más seguros y más eficaces y ésta es una razón más para mantener un ojo en su progreso.

Este artículo fue actualizado el 22 de diciembre de 2011 para aclarar la relación entre las histonas, la acetilación y las enzimas HAT y HDAC en la EH

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

Sinapsis lugar de la conexión entre dos neuronas en el cerebro

eficacia Una medida de si un tratamiento funciona o no

neurona Células cerebrales que almacenan y transmiten información

HDACs histonas di-acetiladas son herramientas que eliminan las etiquetas de acetilo de las histonas, haciendo que estas últimas liberen el ADN al que están unidas.

© 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 18 de enero de 2018 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/063>