

Nuevos experimentos clarifican el papel de SIRT1 en la EH - ¿o no?



Varios laboratorios sugieren que la activación de la proteína SIRT1 puede ser beneficioso en la EH, pero no está claro

Por Dr Jeff Carroll el 04 de febrero de 2012

Editado por Dr Ed Wild; Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 12 de enero de 2012

Los biólogos están muy interesados en la proteína llamada SIRT1 pues su activación parece que alarga la vida. ¿La activación de esta proteína podría ayudar a la EH? Nuevos experimentos realizados en ratones sugieren que la activación de la SIRT1 puede ser un buen objetivo para los fármacos de la EH, pero otros investigadores creen todo lo contrario.

Vida útil y controversias de la SIRT1

Uno de los temas más populares de la biología últimamente es el de la “prolongación de la vida”. Es un tema curioso y que pone de relieve el hecho de que los científicos, que se supone que son totalmente objetivos, son tan susceptibles como todo el mundo a dejarse llevar por la emoción.

Durante décadas, los científicos sabían que disminuir la cantidad de calorías que come un animal aumenta la duración de su vida útil - a veces de forma espectacular. En la década de los 90, los científicos identificaron una serie de genes que responsables de esta extensión de la vida.

Uno de estos genes conocidos como ‘genes de la longevidad’ se llama **SIRT1**. Si añadimos copias extra de SIRT1 a la levadura y a los gusanos, su vida útil se alarga de manera significativa. Para hacerlo aún más emocionante, David Sinclair, del Instituto de Tecnología de Massachusetts ha descubierto que algunas moléculas activan la SIRT1, como por ejemplo el resveratrol. Se sabe que el resveratrol es un compuesto del vino tinto que activa la SIRT1, lo que podría alargar la vida.

Después de todo este entusiasmo inicial, la historia de la SIRT1 se complicó. Otros científicos demostraron que añadir copias de SIRT1 *no* alargaba la vida útil, como se había dicho. La compañía farmacéutica GlaxoSmithKline invirtió 720 millones



En algún momento los investigadores creyeron que SIRT1 podría ser la fuente de la eterna juventud ... ahora sabemos que las cosas no son tan sencillas.

de dólares americanos para desarrollar fármacos que activaran la SIRT1. Pero después de la inversión, se empezaron a publicar datos que ponían en duda la utilidad de los fármacos.

Los posibles efectos de SIRT1 en la salud humana y en la vida son muy interesantes, pero las controversias en el área sugieren precaución.

SIRT1 y la enfermedad de Huntington

Dado que se ha sugerido que la activación de SIRT1 podría ser beneficiosa en el envejecimiento y en las enfermedades relacionadas con el mismo como la diabetes y las enfermedades del corazón, los científicos se preguntaron si también podría ser beneficioso para la EH.

En los primeros experimentos, los científicos añadieron copias del gen de la SIRT1 a los gusanos y a las moscas que tenían el gen mutado de la huntingtina. Al igual que las personas con EH, estos animales pierden las células del cerebro debido a este gen mutado.

Los resultados fueron contradictorios - en los gusanos con SIRT1 se observaban más células cerebrales que sobrevivían, pero no se observó ningún beneficio en las moscas tratadas de una manera similar.

Aunque los gusanos y las moscas son útiles para investigar algunos aspectos de la pérdida celular en la enfermedad de Huntington, son muy diferentes a las personas. Los científicos confían en modelos animales con mamíferos como los ratones y las ratas para crear modelos más precisos de la EH.

Teniendo en cuenta el interés suscitado por el campo de la SIRT1, una serie de grupos trabajaron en colaboración para alterar los niveles de SIRT1 en 3 modelos diferentes de ratón de la enfermedad de Huntington. Los resultados de este trabajo han sido publicados en dos artículos en la revista Nature Medicine.

SIRT1 en modelos de ratón de EH

Los grupos dirigidos por Wenzhen Duan de la Universidad de Johns Hopkins en Baltimore añadieron copias extra de los genes de la SIRT1 a ratones con EH. Por precaución, se utilizaron dos modelos diferentes de ratón - si se llega a los mismos resultados de formas distintas, tendremos más seguridad de que los efectos observados son reales.

Ellos encontraron que añadir copias extra de SIRT1 previene parcialmente la pérdida de las células del cerebro y la torpeza en los ratones. El efecto no era total - los ratones no fueron "curados" de la EH, pero sí mostraron mejoría. Sorprendentemente, sin embargo, las copias extra de SIRT1 no hicieron que los ratones vivieran más tiempo - los ratones se morían prematuramente debido a la EH, a pesar de tener más SIRT1.



Los potenciales efectos de SIRT1 son muy emocionantes, pero la controversia en este área sugiere que sea tratada con precaución



Otro grupo de científicos, dirigidos por Dimitri Krainc en el Massachusetts General Hospital de Boston también investigó el efecto de las copias extra de SIRT1 en otro modelo de ratón. Realizaron experimentos similares a los del grupo de Duan, con ratones que tenían copias extra de SIRT1. A continuación analizaron lo que ocurre cuando a los ratones de EH se les quita SIRT1.

Los resultados de Krainc con copias extra de SIRT1 son algo diferentes a los del grupo de Duan, al trabajar con diferentes modelos de ratón. El equipo de Krainc encontró que la expresión de SIRT1 extra *no* mejoró torpeza observada en los ratones, pero *sí* que vivían más tiempo. Estos resultados son contrarios a los de Duan, que sugerían que los ratones mejoraban sus síntomas, pero no se alargaba su vida. Pero en ambos casos, las copias extra de SIRT1 prevenía la muerte de las células cerebrales en los ratones con EH.

En el cerebro de los pacientes y los ratones con EH se observan unos acúmulos de proteína huntingtina que se llaman 'agregados'. El grupo de Duan no observó ningún efecto de las copias extra de SIRT1 sobre el número de estos agregados, mientras que el grupo de Krainc *sí* observó una reducción del número de agregados en sus experimentos.

A continuación el grupo de Krainc intentó eliminar algo de SIRT1 en sus ratones. Estos ratones estaban algo peor que los ratones EH. Esto es lo que cabría esperar si la SIRT1 está protegiendo a las células cerebrales en la EH. Pero estos resultados son todavía un poco confusos, ya que la eliminación de SIRT1 también era dañina para los ratones normales.

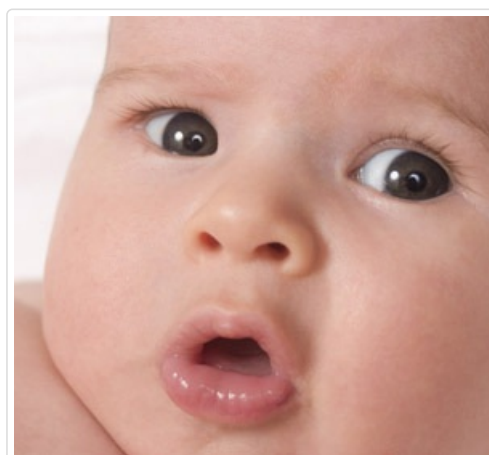
En resumen - ambos grupos observaron algunos beneficios de la SIRT1 en ratones con EH, pero estos beneficios no son iguales en todos los modelos de ratón.

¿Deberíamos inhibir la SIRT1?

Teniendo en cuenta todo esto, parece que la activación de SIRT1 podría ser un enfoque útil para tratar la EH. Pero antes de empezar a beber vino tinto en grandes cantidades, es posible que desee tener en cuenta los trabajos de Siena Biotech.

Siena es una empresa de biotecnología en Italia, con un interés en el desarrollo de fármacos para la enfermedad de Huntington. Se está llevando a cabo un estudio europeo llamado PADDINGTON en el que se está probando un fármaco diseñado para **reducir** los efectos de SIRT1, en lugar de aumentarlos.

A partir de sus propios experimentos, incluyendo estudios en ratones con EH, los científicos de Siena creen que reducir la actividad de SIRT1 podría ayudar a las células a eliminar la proteína huntingtina mutada que causa la EH. Esto es consistente con el estudio de Larry Marsh y sus colaboradores de la Universidad de California, Irvine, que han demostrado que reducir los niveles de SIRT1 en las



¿Perdido? Es normal, pero la resolución de los resultados contradictorios como estos mediante juiciosas discusiones y mediante experimentos

moscas de la fruta las protege de los daños causados por la proteína huntingtina mutada.

cuidadosamente diseñados es una importante forma en que la ciencia avanza.

El grupo de Duan sugiere en su estudio con el ratón SIRT1 que no es necesario modificar los niveles de la proteína huntingtina mutada para obtener beneficios. Cuando añadieron copias extra de SIRT1 a los ratones, sus síntomas mejoraron, sin modificar los niveles de proteína huntingtina mutada.

Es difícil explicar los resultados contradictorios de Siena Biotech y del grupo de Duan sobre el efecto de SIRT1 sobre los niveles de la proteína huntingtina mutada. Una posible explicación es que la administración de un fármaco, a diferencia de añadir o eliminar copias de genes, aunque esté dirigido a un determinado objetivo, a menudo puede afectar también a otros o un fármaco puede inhibir algunas formas de la proteína, pero no otras.

Conclusiones

Si todo esto suena un poco confuso - es porque lo es. Las personas que trabajan con modelos de ratón saben que los resultados son a veces desconcertantes, ya que no conocemos perfectamente cómo funciona el cerebro. Si lo supiéramos no habría tantas enfermedades del cerebro sin cura.

Pero estamos en el inicio de la investigación de la SIRT1 en la enfermedad de Huntington y, en la investigación de vanguardia, es muy frecuente encontrar resultados aparentemente contradictorios publicados por diferentes grupos. La publicación y comparación de los resultados, tratando de averiguar por qué los resultados son diferentes, y a continuación, llevando a cabo nuevos experimentos, es una forma de resolver este tipo de misterios.

A fin de cuentas, los efectos de la activación de SIRT1 descritos por estos grupos han de seguir estudiándose. También será muy interesante conocer los resultados preliminares del estudio europeo.

Si se diseñan fármacos que activen la SIRT1, estos medicamentos han de ser probados en animales con EH para comprobar que los beneficios son duraderos. Sólo entonces se podrá considerar la idea de realizar estudios en humanos para comprobar estos emocionantes pero controvertidos resultados.

Este artículo fue actualizado el 25 de enero de 2012 para incluir la mención a los datos publicados sobre las moscas de la fruta que apoyan la idea de la inhibición de la sirtuina, y para aclarar las comparaciones entre los estudios.

El Dr. Wild, quien edita este artículo, trabaja en UCL, que es uno de los muchos centros donde se está llevando a cabo el estudio PADDINGTON. El Dr. Wild no tiene una relación directa con este estudio. Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes

Glosario

proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

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

© 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/068>