

Inhibidores de la fosfodiesterasa: pronto empezarán los estudios con nuevos tratamientos para la EH



CHDI y Pfizer informan de trabajos con animales y sus planes con un fármaco que interactúa con las 'fosfodiesterasas'

Por Carly Desmond el 08 de noviembre de 2012

Editado por Dr Jeff Carroll; Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 07 de junio de 2012

En la Conferencia sobre Terapias para la EH de este año, Pfizer Pharmaceuticals y la Fundación CHDI informaron de sus planes para trabajar con nuevos fármacos para la EH que interactúan con algo llamado 'fosfodiesterasas'. ¿Qué tienen de interesante estos nuevos fármacos? y ¿cuánto van a tardar en probarlo en personas?

Fosfo-di-¿qué?

La mayoría de la gente ha oído hablar de la viagra. Sin embargo, muchos se sorprenderían al descubrir que la "pequeña píldora azul" fue desarrollada originalmente como un tratamiento para la hipertensión arterial y fue al realizar los ensayos clínicos cuando se descubrió que tenía algún - ejem - efecto secundario inesperado.

La viagra es uno de los medicamentos llamados **inhibidores de la fosfodiesterasa** que se utilizan para tratar una serie de dolencias como enfermedades cardíacas y asma. Aunque todos estos medicamentos funcionan de manera similar, tienen efectos muy diferentes en el cuerpo. De hecho, son tan variables que determinados inhibidores de la fosfodiesterasa se están estudiando para el tratamiento de la EH.

Para entender cómo los inhibidores de la fosfodiesterasa podrían ser útiles en la EH, primero tenemos que tener unas nociones básicas acerca de las fosfodiesterasas en sí mismas y cómo afectan a nuestros cerebros.



La viagra, un fármaco muy utilizado para la impotencia, es un inhibidor de la fosfodiesterasa

Las neuronas necesitan comunicarse

Nuestras neuronas son las que hacen posible que pensemos y nos movamos mediante la formación de muchas conexiones con otras neuronas vecinas, cada una con funciones distintas en la creación y entrega de mensajes a nuestro cuerpo. Una neurona puede formar muchos miles de conexiones.

Los mensajes se transmiten de una neurona a otra a través de señales químicas llamadas neurotransmisores. Al igual que una carrera de relevos, cuando una neurona envía un neurotransmisor a otra neurona, se ponen en marcha una serie de eventos que activan a la neurona receptora, y la prepara para seguir pasando el mensaje.

Los neurotransmisores son llamados los 'primeros mensajeros' porque son los primeros en recibir el mensaje cuando llega, alertando de otra neurona ha enviado un mensaje. Dentro de las neuronas hay otros 'segundos mensajeros', como los productos químicos **AMP cíclico** y **GMP cíclico**, que modifican la forma de responder de la neurona receptora en función del primer mensaje.

Este proceso podría compararse a un cartero que intentando entregar una carta. Cuando el cartero llama a la puerta, y responde un niño, el cartero le pedirá al niño que avise a su madre. En este ejemplo, el cartero es el neurotransmisor (o primer mensajero), que pasa el mensaje desde el exterior de la casa, y es el niño (o segundo mensajero) el que pasa el mensaje a su madre desde el interior.

Los segundos mensajeros AMP cíclico y GMP cíclico son fundamentales para el funcionamiento del cerebro. Una de las formas en que trabajan es mediante la activación y la desactivación de los genes a través de su interacción con los 'factores de transcripción'.

Por lo tanto, a pesar de que una explosión de neurotransmisor es muy breve, al cambiar los niveles de AMP cíclico y el GMP cíclico en el interior de la célula, puede dejar una huella duradera en la neurona pues interactúa con factores de transcripción y activa y desactiva genes.

Para crecer y aprender, las neuronas necesitan conformarse y moldeado de acuerdo a los mensajes que reciben. La modificación realizada por los segundos mensajeros es muy importante para el aprendizaje y la memoria de cada día. Los genes activados por el aumento de las concentraciones de los segundos mensajeros produce que se fortalezcan o se pierdan conexiones con otras neuronas. Esta flexibilidad en la fuerza de las conexiones entre neuronas permite la formación de nuevos recuerdos y el aprendizaje de nuevas tareas.

Tener los niveles adecuados de AMP cíclico y GMP cíclico es obviamente muy importante. Las neuronas que no son capaces de recibir e interpretar correctamente las señales van a perder sus conexiones, lo que puede causar su muerte.

¿Cuál es la función de las fosfodiesterasas en el cerebro?

Y así, finalmente, llegamos a la importante tarea de las fosfodiesterasas. Las fosfodiesterasas desactivan el AMP cíclico y el GMP cíclico mediante la descomposición de su

« CHDI y Pfizer han realizado una gran cantidad de trabajo con animales para probar que esta sustancia tiene efectos interesantes. También han



estructura química.

Dado que las fosfodiesterasas suavizan las señales de segundos mensajeros, los fármacos que bloquean las fosfodiesterasas, es decir, los inhibidores de la fosfodiesterasa, permiten la acumulación de AMP cíclico y de GMP cíclico, fortaleciendo el mensaje.

Normalmente, es bueno tener las fosfodiesterasas activas en nuestro cerebro - tener mucho AMP cíclico y GMP cíclico llevaría a la sobre-estimulación de las neuronas. Y cuando se trata de productos químicos en el cerebro, siempre hay que mantener un delicado equilibrio.

El estriado, los mensajes confusos y una nueva esperanza

Trabajando con modelos de ratón de EH, los investigadores han encontrado que los niveles de AMP cíclico en el estriado son más bajos que en los ratones normales. Esto podría explicar por qué esta región cerebral es particularmente sensible a los efectos de la enfermedad de Huntington.

A pesar de que los neurotransmisores pueden enviar los mensajes correctos a las células vulnerables de un cerebro afectado por EH, los bajos niveles de los segundos mensajeros podría significar que esas células no pueden interpretar correctamente la información.

Un equipo de científicos de la CHDI, liderados por el Dr. Vahri Beaumont, están muy interesados en la medición de la comunicación neuronal. En lugar de esperar a que las neuronas se mueran, piensan que es mejor diseñar pruebas que midan los cambios en la comunicación entre las neuronas.

Beaumont y su equipo han trabajado con especialistas en la medición de las comunicaciones entre neuronas y han desarrollado pruebas que miden con precisión las comunicaciones entre las mismas. Tras haber elaborado estas pruebas, han demostrado que la comunicación entre las neuronas está claramente alterada en el cerebro con EH, especialmente en el estriado - la región del cerebro más vulnerable en la EH.

Su hallazgo es que las neuronas vulnerables en el estriado de los ratones con EH son 'inestables' y demasiado excitables.

- Un nuevo estudio en humanos

Para tratar de combatir esta hiperexcitabilidad, CHDI estableció una colaboración con Pfizer, el gigante farmacéutico internacional. Pfizer ha desarrollado medicamentos que funcionan como inhibidores de la fosfodiesterasa, como la viagra, por lo que tienen una gran experiencia y eso nos podría resultar útil para resolver este problema.



Los mensajes son transmitidos de una neurona a otra mediante neurotransmisores y segundos mensajeros que se encuentran dentro y fuera de la célula, como un cartero

Uno de los fármacos desarrollados por Pfizer es un inhibidor de la fosfodiesterasa, llamado TP-10, que bloquea una forma particular de fosfodiesterasa que se encuentra en altas concentraciones en algunas partes del cerebro que son vulnerables en la EH.

Cuando los ratones EH fueron tratados con TP-10, los resultados fueron muy esperanzadores. Los investigadores no sólo observaron una mejoría general de las habilidades motoras de los ratones, sino que también se vio menos pérdida de neuronas en el estriado.

En la Conferencia Anual sobre Terapias de la EH, Pfizer y CHDI anunciaron sus esfuerzos conjuntos para las pruebas de TP-10 y una relacionada con las drogas en las personas. Actualmente están terminando los estudios en animales, y planificar varios estudios piloto en personas en 2012 y 2013.

Estos estudios preliminares son importantes para asegurar que los medicamentos llegan a donde pensamos que deberían hacerlo, y que hacen lo que se supone que deben hacer cuando lleguen allí. Si todo va según lo planeado, esperamos tener un estudio en humanos de 6 meses de duración a finales de 2013 diseñado para intentar demostrar que estos medicamentos funcionan en los pacientes con EH.

Este es un avance muy emocionante. CHDI y Pfizer han realizado una gran cantidad de trabajo en animales para demostrar que este medicamento puede ser interesante. También han presentado un camino corto pero sensible para los ensayos clínicos, para ver si la droga es lo que todos esperamos - un tratamiento eficaz para la EH.

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes

Glosario

Fosfodiesterasa una proteína que destuye el AMP-cíclico y el GMP-cíclico

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.

terapias tratamientos

neurona Células cerebrales que almacenan y transmiten información

© HDBuzz 2011-2017. 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 23 de julio de 2017 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/086>