

Explorando el vecindario: nuevas proteínas compañeras de la huntingtina



Un estudio sobre las proteínas vecinas de la huntingtina desvela docenas de nuevos objetivos terapéuticos

Por Dr Jeff Carroll el 06 de enero de 2013

Editado por Dr Ed Wild; Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 13 de agosto de 2012

¿Por qué todavía no hemos curado la enfermedad de Huntington? Una de las razones es que tras 20 años de estudios, los científicos siguen sin saber lo que hace la gran proteína huntingtina - la que está alterada en los pacientes con EH. El grupo de William Yang de la UCLA ha realizado un estudio para explorar el "vecindario" de la huntingtina e intentar arrojar nueva luz sobre este asunto. Al hacer esto han descubierto docenas de nuevos posibles objetivos para el desarrollo de fármacos.

Genes, proteínas y funciones

Todos los pacientes con enfermedad de Huntington tienen una mutación en el mismo gen, que los científicos llaman 'huntingtina'. Este gen, tanto cuando está mutado como cuando no, fabrica una **proteína** que es la que actúa en la célula. En el caso del gen de la huntingtina mutada, la proteína fabricada es la que causa daño en las células.

Los genes son las instrucciones que le indican a las células, cómo hacer unas determinadas proteínas. Estas proteínas son máquinas moleculares que llevan a cabo la mayor parte del trabajo que hace que las células funcionen.

Así que cuando preguntamos "¿qué hace este gen?", por lo general, estamos preguntando cuál es la función que hace la proteína fabricada a partir de dicho gen, en realidad. El gen de la huntingtina le dice a las células cómo hacer una proteína que se llama también "huntingtina".

La proteína huntingtina es un tanto misteriosa: en primer lugar, es enorme, casi 6 veces más grande que el promedio de proteínas de una célula humana. En segundo lugar, se encuentra en muchos animales - incluso en aquéllos tan alejados de nosotros como los erizos de mar y los mohos mucilaginosos. tienen un gen de la huntingtina. Los científicos llaman a estas proteínas que se encuentran en muchas especies diferentes "conservadas".



Estudiando las proteínas relacionadas con la proteína huntingtina nos puede dar a conocer la huntingtina

La función de la proteína huntingtina ha de ser importante para que esté presente en especies tan diversas. Por último, la proteína huntingtina es muy diferente a otras proteínas que se encuentran normalmente en una célula humana. La mayoría de las proteínas tienen **dominios** reconocibles, o pequeñas zonas que se parecen a otras proteínas y nos ayuda a entender lo que hacen. La huntingtina no tiene ninguna de estas características - parece ser completamente única.

A pesar de que llevamos 20 años estudiando, la situación actual no ha mejorado mucho desde que descubrimos el gen que causa la EH. Sabemos que la proteína es muy importante - los animales que han sido genéticamente modificados para carecer del gen de la huntingtina mueren antes de nacer. La disminución brusca de los niveles de huntingtina también parece ser dañino, múltiples estudios han demostrado efectos negativos en las células o tejidos que carecen de huntingtina - en particular los tejidos del cerebro.

Intentar conocer la función mediante las conexiones

Las proteínas por lo general no son máquina aisladas, flotando en nuestras células haciendo su trabajo. De hecho, el interior de una célula es más como un gel muy pegajoso que una solución acuosa - las proteínas y otras partes de las células se hacen juntas en una pasta densa en la que las proteínas deben trabajar de alguna forma.

Las proteínas normalmente trabajan en asociación con otras proteínas - a veces docenas o incluso cientos de proteínas trabajan juntas para realizar una función determinada. Un buen ejemplo de esto es la "sinapsis" - la conexión entre dos neuronas. Las sinapsis dependen de cientos de proteínas que se unen de una manera precisa para permitir que una neurona se comunique con otra.

Dado que la proteína huntingtina es tan singular, y a la vez tan importante, los científicos han considerado que podrían entender mejor la función de la huntingtina estudiando las proteínas con las que interactúa. ¿A qué otras proteínas se une la huntingtina mientras realiza su función en la célula? Por ejemplo, si vemos que todas las proteínas con las que interactúa la huntingtina están relacionadas con la sinapsis, podríamos limitar la búsqueda a esa función en las células con enfermedad de Huntington.

Los estudios de este tipo realizados previamente se han visto limitados por el tamaño de la proteína huntingtina por ser tan grande. Hasta ahora los mejores esfuerzos científicos se han basado en el uso de pequeños trozos del gen de la huntingtina - cortar en trozos la huntingtina y estudiar a qué proteínas se unen esos pedacitos.

Esto es algo semejante a cortar un trozo de un gran y complejo rompecabezas, y encontrar el sitio o sitios en los que encaja. Algunos de los sitios identificados por este



Gracias a estos científicos, ahora tenemos una idea más precisa de las proteínas que interactúan entre sí en el cerebro



método serán correctos, pero un gran número serán lo que los científicos llaman “falsos positivos” - lugares donde la pieza se ajusta poco, pero la proteína huntingtina entera no lo haría.

Un nuevo intento de dibujar el mapa

La tecnología para estudiar las proteínas se ha vuelto más y más sensible con el tiempo. Tan sensible, que un grupo de científicos liderados por William Yang de la UCLA en California, EE.UU. decidió tratar de construir un nuevo mapa de los vecinos que tiene la proteína huntingtina en la célula.

Su enfoque era un poco audaz. En lugar de cortar el gen de la huntingtina en pequeños pedazos y pegarlo a las células de levadura, decidieron ir a la fuente. Los investigadores aislaron la proteína huntingtina de los cerebros de ratón - en concreto de tres áreas diferentes del cerebro - y a diferentes edades.

Su apuesta funcionó - fueron capaces de identificar 747 proteínas que interactúan con la proteína huntingtina en el cerebro de ratón. 139 de estas proteínas ya se sabía que interactuaban con la huntingtina. Eso es bueno, porque significa que estos resultados se basan en lo que se conocía antes y tienen más probabilidades de ser fiables.

Esto aporta 608 nuevas proteínas con las que interactúa la proteína huntingtina mientras realiza su función en la célula. Por la forma en la que el equipo analizó las proteínas de diferentes áreas del cerebro, también pueden identificar las interacciones que sólo ocurren en las partes del cerebro que son especialmente vulnerables en la EH.

Otra categoría interesante de interacciones son las que ocurren en los cerebros relativamente viejos, pero no en los jóvenes. Puesto que por lo general la EH afecta a los cerebros después de algunos años, estas interacciones pueden dar pistas sobre los procesos que van mal con el paso del tiempo.

El análisis de redes

Imagina que alguien te da una lista de 608 piezas de un coche. Es muy difícil saber lo que hacen sin tener conocimiento de cuáles son los sistemas en un coche, y cómo interactúan. Por desgracia, a diferencia de un coche, nadie tiene un programa completo para las células cerebrales.

Para abordar el problema de la clasificación de esta larga lista de socios de la proteína huntingtina, el equipo de Yang se dirigió a un equipo dirigido por otro investigador de UCLA, Steve Horvath. El equipo de Horvath es experto en la clasificación de este tipo de listas para tratar de entender lo que va mal en los sistemas biológicos.



Cualquier sustancia que interactúa con la proteína huntingtina es un potencial objetivo

En efecto, el grupo de Horvath se especializa en algo muy difícil - con una lista de las piezas del coche, intentan saber cuál es el modelo del coche.

Los dos equipos identificaron una serie de sistemas en las células cerebrales que ellos creen que podrían funcionar mal en el cerebro con EH. Ellos fueron capaces de hacer algunas predicciones muy específicas acerca de qué proteínas interactúan con la huntingtina en el interior de una célula. Todas estas predicciones fueron probadas posteriormente y fueron correctas - lo que nos da confianza para creer que este nuevo mapa es exacto.

¿Importa esto a los pacientes con EH?

Gracias al esfuerzo de estos científicos ahora tenemos un mapa mucho más preciso de las proteínas que interactúan con la huntingtina en el cerebro, cuáles de estas interacciones son específicos de ciertas regiones del cerebro y cuáles sólo ocurren en los cerebros más viejos.

En HDBuzz siempre estamos entusiasmados con los últimos avances terapéuticos - pero los estudios básicos como este son muy importantes. El desarrollo de la próxima generación de terapias se basa en una comprensión mucho mejor de lo que hace la proteína huntingtina de manera más precisa y cómo esto está dañado debido a la mutación que causa la EH. Este estudio nos acerca al conocimiento y añade nuevos objetivos para el descubrimiento de fármacos.

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

terapias tratamientos

Sinapsis lugar de la conexión entre dos neuronas en el cerebro

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 15 de julio de 2017 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/090>