

## Vídeo: ¿Qué hay de nuevo en la investigación de la enfermedad de Huntington en el 2012?



Conferencia de Ed Wild a la Asoc. Europea de EH sobre cómo se hace la investigación y los tratamientos más prometedor

Por Dr Ed Wild el 07 de noviembre de 2012

Editado por Dr Jeff Carroll; Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 10 de octubre de 2012

---

*Vea el vídeo de la conferencia de Ed Wild en la reunión anual de la Asociación Europea de Huntington en septiembre de 2012, donde se resume cómo se realiza la investigación para obtener tratamientos y donde se explican las líneas de investigación más interesantes para estudiar y tratar la EH.*

Dr

**ED WILD:** Hola; buenas tardes. Mi nombre es Ed, y la razón por la que tengo tres trabajos diferentes como pueden ver en la diapositiva es que no sé decir que no. Sobre todo en la relativo a la enfermedad de Huntington.

**ED:** Así que, para desmitificar la razón por la que estoy aquí, la primera de todas se refiere a que investigo la enfermedad de Huntington. La del medio indica que soy neurólogo; y la última indica que soy co-fundador de HDBuzz junto a mi amigo y compañero Jeff Carroll.

**ED:** Lo que voy a hacer aquí hoy es muy sencillo, todos podríais hacerlo sin problemas. Sencillamente voy a explicar dos días y medio de ciencia en 50 minutos. Por lo que estoy seguro que no habrá ningún problema.

**ED:** Sobra decir, que lo haré centrándome en las cosas más emocionantes, las cosas que probablemente les resultarán más interesantes y relevantes a ustedes; a los que están viviendo con Huntington o a sus conocidos; o a los profesionales que están atendiendo a los enfermos de Huntington, y a sus familias.

**ED:** Así que lo que he decidido hacer, es resumirla. Ha sido una reunión fascinante; ha sido absolutamente fantástica. Voy a intentar resumirla en cuatro áreas; áreas de ciencia dura.

**ED:** La primera es sobre prevalencia, ¿es frecuente la enfermedad de Huntington?.

**ED:** La segunda es sobre el conocimiento de la enfermedad. A veces parece que nos pasamos el día escudriñando los microscopios y describiendo la enfermedad de Huntington, cuando lo que tendríamos que estar haciendo es tratar la enfermedad de Huntington. Pero es evidente que no podemos tratar la enfermedad de Huntington hasta que la entendamos. A la vez que estamos realizando ensayos clínicos y pruebas con fármacos en un extremo del espectro, al mismo tiempo es esencial que tengamos la investigación básica en marcha para entender lo que causa la enfermedad. Cómo se dañan las células y así sucesivamente. Así es como mantenemos todas las fases de la investigación en continuo movimiento. Así que comentaré algo de eso.

**ED:** Luego quiero hablar sobre células madre porque sé que a todos les interesa y es un tema que se ha discutido con cierta extensión en esta reunión.

**ED:** Y por supuesto uno de los temas que estoy seguro que desearán conocer sobre esta reunión es el relacionado con terapias y posibles tratamientos. Lo que esperamos que enlentezca la progresión de la enfermedad de Huntington, o proporcione nuevos tratamientos para los síntomas de la EH, para proporcionar a la gente una mejor calidad de vida durante más tiempo. Por lo que mi conferencia versará principalmente sobre tratamientos.

**ED:** Ahora que veo de nuevo esta diapositiva, me doy cuenta de que hablaré sobre tratamientos en el punto tres y de células madre en el punto cuatro, era para asegurarme de que estábais atentos.

**ED:** Pero antes, he de hablaros de HDBuzz. Que levante la mano quien haya oído hablar de HDBuzz. Excelente. Eso es fantástico. Está claro que soys unas de las personas mejores informadas del mundo en lo relativo a la enfermedad de Huntington. No porque conozcáis HDBuzz sino porque habéis hecho el esfuerzo de venir a esta reunión. Estoy muy contento de que hayáis oído hablar sobre HDBuzz. Que levanten la mano a los que les ha parecido útil. Excelente, bien, muchas gracias.

**ED:** De hecho puedo reconocer entre el público a algunas personas que representan a asociaciones Europeas que amablemente han donado dinero para mantener HDBuzz. Estamos encantados de mantener esa relación y ser capaces de proporcionar las novedades en

investigación. Por lo tanto, no voy a entretenerme mucho en este tema. De hecho lo que quiero es llamar su atención sobre algunos aspectos - oh, ahí está Jeff. No estoy seguro si él está en el pasillo - no, estará por ahí en algún sitio.

**ED:** Quiero llamar su atención sobre algunos aspectos de HDBuzz que han sido importantes en esta reunión. Porque hemos invertido gran cantidad de esfuerzo para poder venir a esta reunión y llevarla en directo a la comunidad Huntington mundial mediante HDBuzz. Por lo tanto, ¿hay algún seguidor de Twitter en la audiencia? Hey, excelente.

**ED:** Durante la reunión, hemos estado actualizando las búsquedas en Twitter de la reunión, HDBuzzFeed es nuestro nombre en Twitter. Lo hemos estado haciendo en detalle. También hemos proporcionado actualizaciones en Facebook. Hemos realizado los resúmenes al final de cada día con las novedades, que se guardan desde Twitter feed. Dichas novedades están disponibles si vas a hdbuzz.net, en la versión inglesa. Tran pronto como están disponibles nuestro ejército de traductores empiezan a traducirlas a 12 idiomas diferentes. Por lo que cada sesión científica está reflejada en los artículos de HDBuzz.

**ED:** Por lo que si hay algo que os hayáis perdido hoy, podéis ir a HDBuzz y comprobad lo que se ha dicho durante la reunión. Otra cosa que hemos hecho es EuroBuzz que se realiza al final de cada día, con entrevistas a los científicos, en tono de humor, para que nos expliquen la investigación sobre la EH. Estas sesiones estarán disponibles, espero, la próxima semana, en dos vídeos, que se incluirán en la página web de HDBuzz. Hemos seleccionado los científicos que realizan los estudios que puedan ser de mayor utilidad para vosotros, los miembros de la comunidad. Hemos ayudado a los científicos a explicar sus estudios de forma que los pacientes y los familiares puedan entenderlos. Por lo tanto, esto estará disponible al final de la semana.

**ED:** ¿He olvidado algo? No, creo que ya lo he mencionado todo. En lo relativo a las traducciones, HDBuzz está disponible en 12 idiomas europeos en este momento. Así que marcad el código que corresponde a vuestro idioma. En la página web de HDBuzz tenéis que hacer click sobre este pequeño símbolo con forma de globo que está en la parte superior de la página para poder visualizar la lista de idiomas.

**ED:** Esta es una vista preliminar exclusiva de HDBuzz 2, que estará disponible, esperamos, a finales de años. Tiene un nuevo diseño. Se han incluido una serie de cosas que harán que sea más fácil de navegar. Pero en concreto, el recuadro para los diferentes idiomas es mucho más visible, por lo que esperamos que esto animará a mucha más gente que no habla inglés.

**ED:** Otra cosa que estamos haciendo es intentar ayudar a las personas que no saben nada sobre la investigación de la EH con este botón de 'comience aquí'. Así que si usted o alguien que usted conoce quiere informarse sobre la investigación de la enfermedad de Huntington pero no sabe por donde empezar, puede dirigirle a HDBuzz y decirle que haga click en el botón de 'comience aquí'. Aquí se le hablará sobre la enfermedad de Huntington, y sobre nosotros. A continuación vamos a tratar los estudios sobre tratamientos, empezando con las cosas más emocionantes desde lo más básico. Así que esto es lo que está más de moda.

**ED:** Otra característica nueva sobre HDBuzz es que permitirá descargar versiones en PDF. Por lo que si alguno de ustedes tiene familiares o amigos interesados en la investigación pero no tiene conexión online, o no le gusta utilizar internet o no utiliza Twitter, o lo que sea, usted puede imprimir los PDFs. Son como fascículos individuales cada uno sobre un tema de investigación. Todos en lenguaje sencillo. Si usted coordina un grupo de apoyo o si usted forma parte de un grupo de apoyo, usted puede imprimir la cantidad que desee; todo de forma totalmente gratuita. Todo está en los 12 idiomas disponibles. Puede también imprimirlo y llevarlo a la unidad de Huntington donde le tratan. Quizá los responsables de la unidad impriman también estos PDFs y los coloquen en sus unidades. Así que cuantas más personas lean nuestros artículos, mejor.

**ED:** Ok, así que antes de presentar algunos trabajos científicos de esta reunión, y debido a que hay muchas personas presentes aquí que no entendieron muy bien lo que se ha dicho, porque cada investigador sólo trabaja en una pequeña área de la enfermedad de Huntington, a menudo se encuentran en un nivel y presentan los trabajos como si los demás supieran todo lo que ellos ya saben, y sólo presentan algo nuevo. Pero por supuesto que tenemos que conseguir que todos tengamos un cierto nivel de conocimiento para poder apreciar lo que se ha dicho durante la reunión.

**ED:** Así que quiero empezar con algunos aspectos básicos sobre cómo se hace investigación, cómo hacemos ciencia para a continuación centrarme en lo nuevo. Así que, a menudo hablar sobre la investigación de la enfermedad de Huntington y en encontrar tratamientos efectivos para la EH es como subir una montaña. Sobre todo, en el caso de la EH, es como una montaña que ni siquiera sabemos cómo es de alta. Por lo que no sabemos cuánto nos costará llegar allí. Lo único que sabemos es que es difícil y que es grande.

**ED:** Ya hemos oído la palabra 'esperanza', y es una palabra muy utilizada. Pero las personas a veces me dicen que están cansadas de escuchar la palabra 'esperanza', porque la han estado escuchando durante mucho tiempo y todavía no tenemos tratamientos. Pero yo creo que todavía hay lugar para la esperanza en sus vidas y en las de las personas con EH. Pero yo animo a las personas a tener, además de esta esperanza, esperanza de que alcanzaremos la cima de la montaña más allá de las nubes, y esta es una forma diferente, y un tanto especial de esperanza, a la que me referiré como esperanza sustantiva.

**ED:** Así que si estáis intentando subir esta montaña, estaríais un poco locos - perdón por esto, no tengo tendencia a utilizar palabras inglesas pasadas de moda. Estaríais un poco locos si pensáis que podéis empezar a subir una mañana y llegar a la cima de la montaña tras la nube. Este no sería un buen modo de enfrentarse a la tarea. Así que creo que necesitamos dividir la tarea en pequeños pasos. Así tendremos a la montaña en nuestro pensamiento, pero en cada momento, lo que tenemos que hacer es preocuparnos por subir un paso, y otro paso y el siguiente paso, de repente la tarea de subir a la cima de la montaña es más manejable y mucho

menos intimidatoria. Además es menos probable que nos frustremos si vamos paso a paso y no de golpe a la cima de la montaña. Así que, a esto me refiero cuando hablo de esperanza sustantiva.

**ED:** Lo que significa es que necesitamos a alguien que vaya dando pasos y eso es lo que espero hacer. Eso es lo que seguiremos haciendo con HDBuzz. Pero no quiero que perdáis esta magnífica esperanza, así que os voy a dar cinco buenas razones para tener esperanza.

**ED:** Quiero decir que Huntington es la más curable de las enfermedades neurológicas incurables. A algunas personas no les gusta la palabra “cura”, a otras personas no les gusta la palabra “incurable”. Yo utilizo las dos con mucha, mucha cautela. Veo a Charles ahí sentado con el gesto torcido. Lo que quiero decir con esto es lo siguiente. Hace casi 20 años se descubrió el gen y lo más probable es que todos los que tienen la mutación desarrollen la enfermedad de Huntington. Todas las personas con enfermedad de Huntington tienen la misma mutación. Esto nos sitúa a la cabeza de otras enfermedades como Alzheimer, Parkinson y la enfermedad de motoneurona. Sabemos exactamente lo que tenemos que hacer para tratar la enfermedad de Huntington. Tenemos que conseguir eliminar los efectos de esta mutación.

**ED:** Muchos tratamientos ya han sido eficaces en modelos animales de Huntington. Así que podemos introducir el gen en un ratón, o en una mosca, o en un alce, si hay algún sueco en el auditorio. Le podemos dar fármacos o tratamientos a estos animales y la enfermedad mejora. Así que sabemos que estos modelos animales son tratables. Lo que necesitamos ahora es una pastilla que convierta a los humanos en ratones, y lo habremos conseguido.

**ED:** Ahora en serio, hemos recorrido un largo camino. Aunque sé que no lo parece porque todavía no tenemos los tratamientos, pero realmente estamos haciendo progresos.

**ED:** El punto número dos parece un tanto aburrido y trata sobre la infraestructura global. A diferencia de otras enfermedades, tenemos unas organizaciones fantásticas como EHDN, como EHA, en América tienen el Grupo de Estudio del Huntington. Los grupos de pacientes son totalmente imprescindibles y están muy bien organizados en la enfermedad de Huntington, porque en una enfermedad familiar y es una enfermedad comunitaria. Debido a la interacción con los pacientes, los doctores y los profesionales se sienten conmovidos y es muy raro que un investigador o profesional abandone el mundo de la enfermedad de Huntington. Porque queremos ayudarlos. Nos quedamos durante un largo período. Así que tenemos esta fantástica infraestructura mundial.

**ED:** Además tenemos a la Fundación CHDI. No me pagan mi sueldo, no recibo ningún dinero suyo. Son una organización sin ánimo de lucro, y no una compañía farmacéutica, pero sólo se centran en tratamientos para la enfermedad de Huntington. Han invertido una enorme cantidad de dinero y de organización en ello. Realmente creo que esta estrategia ... Que si algo tendrá éxito, creo que esta estrategia de funcionar como una compañía farmacéutica, como Pfizer o Glaxo, pero centrándose sólo en la enfermedad de Huntington, es la que tendrá éxito.

**ED:** Hablando de grandes compañías, hay algunas grandes compañías multi-nacionales, multi-billionarias interesadas en tratamientos para la enfermedad de Huntington. Sólo en esta reunión hemos oído a representantes de GlaxoSmithKline y de Pfizer - enormes compañías farmacéuticas. Ellos tienen el dinero suficiente para llevar a cabo estudios clínicos, que de otro modo serían muy difíciles de realizar. También tienen el conocimiento de cómo conseguir aprobación y comercialización de fármacos. Pero creo que si despertamos el interés de estas grandes organizaciones es una señal de que la calidad de la investigación de la enfermedad de Huntington es muy buena. Es como cuando vemos tiburones en el mar, ello implica que el mar está muy limpio. No quiero decir que sean tiburones, pero ¡son predadores de alto nivel! OK.

**ED:** Y es crucial que el mundo de la enfermedad de Huntington y la comunidad en general se expanda. Hemos visto surgir en los últimos años la Red LatinoAmericana, la red China, y están surgiendo otros grupos en todo el mundo. No están aislados. Se podría decir que el mundo se ha convertido en una gran red de enfermedad de Huntington. Este es un gran impulso cuando hablamos de investigación y al trabajo hacia nuevos tratamientos.

**ED:** El tercer punto es lo que nosotros llamamos la ventana dorada de oportunidad, y Sarah Tabrizi presentó esta diapositiva. Se considera que uno nace sin signos de la enfermedad. Si tienes el gen que produce el Huntington, en algún momento, a menos que surjan nuevos tratamientos que retrasen la edad de comienzo, aparecerán los síntomas. Sabemos, que antes de que aparezcan los síntomas, hasta 20 o 30 años antes de la aparición de los síntomas, las células cerebrales, las neuronas, empiezan a tener problemas. No funcionan a la perfección, porque ya hay pequeños efectos de la mutación. Pero, como podemos realizarnos un análisis genético, podemos predecir quién va a desarrollar estos síntomas.

**ED:** Así que si somos capaces de desarrollar tratamientos que alivien algunos de estos efectos sobre las células cerebrales, seremos capaces de retrasar la edad de comienzo de los síntomas. Tenemos esta ventaja en la EH; y no la tienen en Alzheimer o Parkinson porque no hay forma de saber quién va a tener la enfermedad. Esto nos ayudará a tratar a las personas en el futuro, pero también nos ayuda en este momento cuando estamos estudiando la enfermedad.

**ED:** Creo que ya no sé por qué número voy, he pasado del tres al cinco. No llevo muy bien las cuentas hoy. Tener síntomas no quiere decir que sea demasiado tarde. Así que esta diapositiva trataba sobre el tratamiento preventivo, pero, ¿qué pasa si usted ya tiene síntomas cuando desarrollemos el tratamiento? Bueno, hay una técnica llamada silenciamiento del gen, del que voy a hablar más tarde. Básicamente significa que podremos desactivar el gen de la EH. Todavía no es posible en humanos, pero se ha hecho en muchos modelos de ratón. En esencia, el ratón nace con el gen de la EH o con la mutación, y en algún punto se pone malo. Si apagamos el gen después de que el ratón haya enfermado, el ratón mejora, los síntomas mejoran. Si miramos el cerebro del ratón bajo el microscopio, vemos que el daño en las células cerebrales también mejora.

**ED:** Pero, nada de esto significa que el Huntington no sea una enfermedad neurodegenerativa. Las células cerebrales mueren, y una vez que mueren no hay forma de recuperarlas. Pero estaremos encantados si podemos disminuir el daño en aquellas células que todavía están en las personas con síntomas para poder mejorarlas. O por lo menos que puedan beneficiarse de estos tratamientos. Así que tener síntomas no quiere decir que sea demasiado tarde.

**ED:** Esta es la última - este es en realidad el número cinco. La ciencia es acumulativa. La ciencia es como este glaciar. La nieve cae en la parte superior de la misma, y cada copo de nieve no produce una gran diferencia. Pero durante años y décadas y cientos de años, el peso se acumula. Con el tiempo lo que tenemos es esta enorme estructura que puede mover montañas. A mi modo de ver, así es como funciona la ciencia. Esto nos lleva de nuevo a los pequeños pasos de esperanza sustantiva. Cada paso nos lleva un poco más cerca. Cada día sabemos un poco más que el día anterior, y mañana vamos a conocer un poco más.

**ED:** Bueno, voy a desviarme un poco para hablar de cómo se desarrollan medicamentos. Porque creo que así os haréis una idea de por qué se tarda tanto tiempo. Esto es lo que ya he mencionado, la línea de desarrollo de fármacos. Ayer oímos hablar sobre los tratamientos que han recorrido todo el camino a través de esta línea. Básicamente, lo que pasa es que tienes que hacer un montón de trabajo en las células y en el laboratorio, y enredar con los productos químicos, para poner un medicamento en la línea. Una vez que haya un medicamento, o un objetivo y un fármaco que coinciden entre sí, entonces se prueba con ello. Se prueba en células, se prueba en gusanos y así sucesivamente y así sucesivamente.

**ED:** Entonces, una vez que se ha probado de forma exhaustiva, se puede comenzar con los ensayos en humanos. Estos se dividen en varias etapas. Así que primero hay que probar que el medicamento es seguro con voluntarios sanos. A continuación, con un número pequeño de pacientes para probar la seguridad. Entonces se hacen los grandes ensayos para averiguar si el fármaco realmente funciona en los pacientes o no. Se necesitan al menos 10 años para obtener un medicamento a través de esta línea y sólo el trozo inferior a menudo lleva alrededor de 5 años. Así descubrimos el gen en el 93, y esa fue la primera vez que realmente éramos capaces de identificar posibles objetivos en las células.

**ED:** Pero hay algunos objetivos de los que hemos oído hablar por primera vez este año, que son nuevos y emocionantes, y los medicamentos tendrán que desarrollarse a partir de cero. Así que creo que mi primer mensaje es que esto lleva mucho tiempo, pero estamos trabajando en ello. En segundo lugar, la línea de desarrollo de fármacos está llena. En este momento, para la enfermedad de Huntington hay medicamentos en etapas muy tempranas y hay medicamentos que están a punto de entrar en ensayos clínicos. Se están llevando a cabo ensayos clínicos en este momento, pero no se equivoquen. Se están realizando ensayos clínicos ahora en Europa y en los Estados Unidos con fármacos que esperamos que ralentizarán el Huntington.

**ED:** Bueno, aquí viene la parte científica. ¿Estáis todos despiertos todavía? Excelente. Así que lo primero de lo que quiero hablar es del aumento de la prevalencia. La prevalencia es el número de personas que hay en cualquier momento en una determinada población que tienen

la enfermedad de Huntington Michael Hayden habló sobre esto el primer día de la reunión. Cuando hablamos de prevalencia se habla de número de personas por 100.000 habitantes o por cada 10.000. Lo que esto significa es que si usted tiene a 100.000 personas en una población de 4 a 6 de ellos tienen signos de la enfermedad de Huntington. Estas son las cifras que encontramos en los libros de texto, y fueron calculadas a partir de estudios que se llevaron a cabo antes o alrededor del momento en el que se descubrió el gen.

**ED:** Han ocurrido muchas cosas desde entonces. Ahora somos mucho más conscientes sobre cómo diagnosticar la enfermedad de Huntington clínicamente. En otras palabras, si el Huntington es bien conocido en una familia, es bastante fácil de diagnosticar. Porque alguien dice 'Oh, mi madre tenía la enfermedad de Huntington y quiero hacerme la prueba.' Pero en los nuevos casos en los que no se conocen antecedentes familiares o donde aparece la EH por primera vez, a menudo lleva dos o tres generaciones el confirmar el diagnóstico. Creo que ya somos capaces de reconocer estos casos un poco mejor.

**ED:** La gente vive más tiempo, lo que permite tener más tiempo para que los signos de la enfermedad de Huntington aparezcan. También creo que otra cosa que está sucediendo es que la gente poco a poco va perdiendo el miedo a la enfermedad. De modo que la gente está más dispuesta a hablar de ello con sus familiares y con sus cuidadores y médicos. Así que, en general, somos más conscientes de los casos que hay.

**ED:** Así que la Asociación de Huntington en el Reino Unido fue a hablar con Sir Michael Rawlins quien es el presidente del NICE, que es un organismo de salud en el Reino Unido. Dijo "Nos han dicho que hay entre 4 y 6 enfermos por cada 100.000. Nosotros en este momento estamos atendiendo al doble de gente según nuestros libros. Así que esa cifra no puede ser correcta. Así que Michael Rawlins ha realizado un estudio en el que observaron la base de datos de todo el país de médicos de cabecera y el resultados ha sido de al menos 12 enfermos de EH por cada 100.000 habitantes en el Reino Unido.

**ED:** El grupo de Michael Hayden en Canadá hizo un estudio similar y han llegado a una cifra de hasta 15. Así que parece que el Huntington es al menos dos veces más frecuente en la población, de lo que pensamos.

**ED:** Probablemente esto no sea una sorpresa para vosotros, porque esta idea vino de la comunidad. De las familias que nos decían 'No puede ser que el Huntington sea tan raro. Así que en realidad esto es que la ciencia reafirma lo que la comunidad ya nos ha dicho.

**ED:** Lo que significa es que los gobiernos y las organizaciones de la salud deben dedicar más recursos al cuidado de las familias y de los pacientes con Huntington. Esto también significa que en el futuro, como la población envejece, podemos tener aún más de Enfermedad de Huntington. Así que eso es algo a tener en cuenta.

**ED:** Pero pasemos a la ciencia de laboratorio, por así decirlo, ya que estamos hablando de patología y tratamientos. Para ponernos en perspectiva, voy a hablar de células y genes y de este tipo de cosas. Esto es una impresión artística de nuestra galaxia, la Vía Láctea. Contiene



100.000M de estrellas. Si se multiplica ese número por 100 se obtiene el número de células en el cuerpo humano. Eso es bastante. Todas y cada una de esas células contiene nuestro genoma, todos nuestros genes, incluyendo dos copias del gen de la huntingtina.

**ED:** La célula tiene un núcleo donde se encuentra el ADN y un citoplasma donde está todo lo demás. La energía de las células y todos los procesos de la célula son realizados por las máquinas llamadas proteínas. En el núcleo se encuentra nuestro ADN, nuestros genes hechos de ADN. Un gen es una receta para una proteína. Para producir la proteína se produce una molécula mensajera, llamada ARN. A continuación, el ARN se utiliza para hacer una cadena de estas pequeñas gotas llamadas aminoácidos, y a continuación se unen formando una proteína. En el caso de la enfermedad de Huntington, el gen de la huntingtina produce un ARN de huntingtina y a continuación hace la proteína huntingtina.

**ED:** Como ustedes saben, la genética de la huntingtina consiste en CAGs. Tenemos repeticiones de CAG, estas letras de nuestro gen. Cada CAG corresponde a un pequeño trozo del edificio llamado glutamina, que los científicos llaman con la letra Q. Lo que hace es que forma la proteína huntingtina normal, que tiene una forma como esta. El trozo de CAG está aquí, o mejor dicho, todos esos pequeños Qs, son las glutaminas. Tener demasiadas glutaminas en una fila cambia la forma de esa fila, pero también cambia la forma de toda la proteína.

**ED:** Así que la forma de toda la proteína cambia como resultado de una pequeña prolongación de este trozo de glutamina. Si usted es una proteína, el cambio en su forma va a cambiar su función. Debido a que el funcionamiento de las proteínas depende de su forma.

**ED:** Lo que nos lleva al enemigo público número uno, que es esta, la proteína huntingtina mutada. Esta es una imagen al microscopio de la proteína huntingtina. Como se puede ver, va formando estos bloques con forma de montaña llamados agregados. En la actualidad creemos que el trozo tóxico es en realidad este trozo de aquí, antes de que se forme el agregado. Así que esta es la causa de todos los problemas en la enfermedad de Huntington, la proteína huntingtina mutada. Hace un montón de cosas. En términos generales interfiere con muchas cosas que deben suceder para que nuestras células sean felices. Por desgracia, nuestras neuronas, sufren. Así que eso ha sido mi fundamentos de la enfermedad de Huntington 101.

**ED:** ¿Qué hemos aprendido en esta reunión sobre cómo esa proteína causa daño? Bueno, para mí hubo dos charlas reveladoras.

**ED:** Esta es Gill Bates de Londres, y estudia una proteína llamada HDAC 4. Las HDACs son una familia de enzimas que controlan los genes que se encienden y se apagan. La HDAC 4 ha sido durante mucho tiempo de interés cuando se trata de un posible tratamiento para la enfermedad de Huntington porque la proteína huntingtina enreda en el encendido y apagado de otros genes. Pero Gill ha estado estudiando todas estas enzimas HDAC con un interés particular en HDAC. Lo que ha descubierto es que parece que los efectos protectores de las HDACs - o que tienen que ver con la enfermedad de Huntington - en realidad suceden, no en el núcleo donde está el ADN, sino en el citoplasma, donde no hay ADN. Así que este es un gran problema en nuestra comprensión de esta importante proteína. El laboratorio de Gill ahora está

investigando por qué podría suceder.

**ED:** La charla de otro tipo que realmente me fascinó en ciencia básica de Huntington era Ray Truant que ha estado estudiando la estructura de la proteína y cómo se mueve en las células. Describe la proteína un poco como un furtivo, como un resorte. Tiene un montón de trozos elásticos y cambia de forma. Puede tener algo que ver con el envío de señales en la célula en función de la forma que tenga.

**ED:** En concreto, la enfermedad de Huntington tiene algo que ver con la forma que tienen nuestras células de manejar el estrés. La poliglutamina con todas esas glutaminas extra en la proteína huntingtina mutada parece que de alguna forma están haciendo que la proteína huntingtina sea menos capaz de ayudar a la célula a afrontar el estrés. Algo en ese tramo de glutaminas hace que la proteína huntingtina sea menos elástica. Ray lo llama su "hipótesis de la bisagra oxidada", que es bastante útil. De echo, entrevistamos a Ray Truant en el escenario, así que cuando los vídeos de EuroBuzz estén en HDBuzz, podréis oír hablar en directo a Ray sobre sus estudios, en términos bastante fáciles de entender, creo.

**ED:** Vayamos al siguiente tema, las terapias. ¿Cuánto tiempo me queda? Unos minutos, excelente. Voy a seguir hasta que no me quede ningún minuto. Así que, tratamiento con silenciamiento del gen; que levante la mano quien haya oído hablar de ella. Yo lo mencioné antes, así que todos deberían tener la mano levantada, pero no me refería a eso. Este es posiblemente uno de los enfoques más famosos. En rasgos generales, si su casa se inunda, es importante sacar el agua. Pero lo que es más importante es que no entre más agua. O cerrar grifo, si usted es un orador americano-inglés.

**ED:** Lo que implica el silenciamiento del gen o la disminución de la huntingtina es, a grandes rasgos, admitir que es muy difícil cambiar el ADN de todas nuestras células. Pero plantea lo siguiente: 'Si somos capaces de interferir el ARN que se genera a partir del gen de la huntingtina podemos hacer que no se produzca la proteína, y entonces no tendremos tanta proteína mutada en la célula.'

**ED:** Resulta que nuestras células ya tienen mecanismos para deshacerse del ARN inservible. Por lo tanto, lo que necesitamos es diseñar medicamentos que se peguen al ARN de la huntingtina y le digan a la célula: "Perdona, ¿te puedes deshacer de esto que llevo aquí pegado?".

**ED:** Y funciona, en términos generales. Ya se ha probado en una serie de modelos de células y en modelos de ratón de la enfermedad de Huntington. Hay una serie de enfoques diferentes para fabricar estas moléculas, y para hacer que lleguen al cerebro de los animales. Pero, en general, cada vez que se han probado estos enfoques reductores de huntingtina, han funcionado en ese animal.

**ED:** Hay un ensayo clínico que se está llevando a cabo en este momento en la enfermedad de la motoneurona, también conocido como ELA, en seres humanos. En los últimos 12 meses - y esto ha sido expuesto en esta reunión - se han llevado a cabo tres estudios diferentes en

monos, que tienen cerebros grandes muy similares a los humanos, mostrando que el fármaco ... Puede ser introducido en el cerebro donde sea necesario y que donde se introduce, el gen se apaga. En este estudio no se vieron efectos secundarios negativos en los monos. Esto realmente está pasando, chicos.

**ED:** Así que, en los próximos 12 - 18 meses, habrá por lo menos un estudio de silenciamiento del gen, el primero en la enfermedad de Huntington en pacientes humanos. Los primeros estudios probablemente sucederán en los Estados Unidos y probablemente se harán con pacientes en estadios iniciales o moderados de la enfermedad de Huntington. Pero esperamos que en breve también haya estudios en Europa.

**ED:** Hemos escrito mucho sobre esto en HDBuzz, y estos son tres artículos que quizá quiera ojear. Todo lo que tiene que hacer es ir a [hdbuzz.net/](http://hdbuzz.net/) y mirar los artículos 69, 58 o 23. Una vez que esté en uno de los artículos sobre silenciamiento del gen, puede fácilmente saltar a los otros.

**ED:** Muchas personas, cuando hablo sobre el silenciamiento del gen o disminución de la huntingtina, quieren saber cómo funciona y cómo se hará en la práctica. En este momento la forma en que funciona es que se trata de medicamentos que están hechos de ADN y de ARN. Si usted los toma en forma de pastilla los ácidos del estómago los destruye y no llegan al cerebro.

**ED:** Esto significa que en este momento estos tratamientos tienen que ser inyectados en el sistema nervioso. Ya sea en el líquido cefalorraquídeo en la base de la columna vertebral, o mediante bombeo directo en el cerebro o en los ventrículos que se encuentran en medio del cerebro. Por lo tanto, cada pepita de plata tiene una piedra. Estos son unos fármacos muy prometedores, pero requieren como mínimo inyecciones en la columna vertebral y posiblemente inyecciones en el cerebro. Pero si funciona, va a valer la pena.

**ED:** Y luego está la cuestión de si deberíamos desactivar una o ambas copias del gen. Todo el mundo tiene dos copias, y la mayoría de las personas con Huntington tienen una normal y una copia anormal. Si pudiéramos apagar el gen que produce la proteína mutada, dejando que el otro siga produciendo la proteína sana, sería mejor. Eso es algo en lo que se está trabajando también.

**ED:** Bev Davidson fue la persona que presentó este estudio de disminución de la huntingtina y ayer por la noche la entrevistamos para EuroBuzz. Por lo tanto, el video de EuroBuzz del segundo día contiene una verdadera entrevista agradable con Bev, que es una de las luces que lideran el campo de la disminución de la huntingtina. Una mujer también muy divertida, lo que siempre es importante.

**ED:** Ahora unas breves palabras acerca de lo que llamamos modificación post-translacional. Esto es jerga total. Lo que significa es que una vez que una proteína está en la célula, tiene que ir a diferentes partes de la célula. Es algo así como la entrega de un paquete. Hay que

pegarle una etiqueta con un código de barras o con una dirección y esto es lo que hacen las células.

**ED:** Una de esas pequeñas etiquetas o rótulos que hay que pegar se llama acetilo. Da igual lo que es o cómo se llama. Lo importante es que hay una etiqueta que indica a la célula que tiene que llevar la proteína a una bolsa de enzimas que la disuelven y se deshacen de ella. Así es cómo la célula se deshace de las proteínas grandes como la proteína huntingtina.

**ED:** Hay una enzima llamada sirtuin 1. Una de las cosas que hace es que se deshace de las etiquetas de acetilo. Por lo tanto, si me seguís, lo que esta enzima hace es decirle a las células que no se deshagan de la proteína. Por lo tanto, como nosotros queremos animar a las células para que se deshagan de la proteína mala, lo que tenemos que hacer es disminuir la actividad de esa enzima. Se está trabajando mucho a diferentes niveles sobre esto.

**ED:** El fondo de la cuestión es conseguir un fármaco que inhiba la enzima sirtuin 1, para poder etiquetar estas proteínas e indicarle a la célula que se deshaga de ellas. Siena Biotech - Andrea Caricasole es el tipo que presentó ayer este fármaco - ha desarrollado un inhibidor de esta enzima llamado Selisistat - difícil decir con la boca seca. Selisistat. Esta enzima, cuando se observa en el laboratorio y en modelos de ratón de Huntington, favorece el marcado de la proteína con que la etiqueta acetil. Esto favorece la eliminación de la proteína.

**ED:** Este fármaco ha tenido una serie de efectos beneficiosos. No sabemos si funcionará en seres humanos, pero este es un estudio que se está realizando ya. Se llama el Estudio Paddington. Está financiado por la UE y por el Grupo Europeo de EH. Se ha completado el estudio en fase 1b, la fase 2a acaba de terminar la semana pasada en Europa. Hasta ahora, el fármaco parece ser seguro. Así que, los resultados del estudio aún no se han analizado. El siguiente paso, si va todo bien, sería realizar un estudio más grande para ver si se puede en realidad retrasar la enfermedad.

**ED:** Unas breves palabras sobre las sinapsis, porque quiero pasar ahora a algo que es realmente genial llamado inhibición de la fosfodiesterasa. Así como usted probablemente sabe, las señales del cerebro son eléctricas. Nuestras células cerebrales transmiten señales eléctricamente. Pero entre las células cerebrales hay una brecha. Lo podéis ver aquí. La brecha entre las dos células cerebrales se llama sinapsis. La señal eléctrica llega al final de la neurona y la señal viaja a través de la sinapsis químicamente. Esto significa que la segunda célula recibe un mensaje químico, y luego tiene que convertirlo en un mensaje eléctrico para que tenga lugar la transmisión.

**ED:** Así que, estos son los productos químicos que están fuera de la segunda neurona, y esta es la neurona. Simplificando, los productos químicos entran y ocurre una cascada de señalización. Así que un pequeño cambio activa una gran cascada. A continuación, en el proceso de limpieza de ese mensaje estas enzimas llamadas fosfodiesterasa, o enzimas PDE, entran en juego. Lo que hacen es barrer todas estas moléculas de señalización. Lo que se ha visto en la enfermedad de Huntington, es que las sinapsis, las conexiones entre las células del cerebro, son menos eficaces. Una de las razones puede ser que estas enzimas PDE son

hiperactivas, o que limpian todas estas moléculas de señalización demasiado pronto o en exceso, lo que hace que la señalización sea menos eficiente. Por lo tanto, uno de los objetivos - y esto ha salido hace muy poco, de los últimos dos o tres años. Ha habido mucho entusiasmo por ver si se podrían inhibir estas enzimas PDE con un fármaco, y si esto podría mejorar el funcionamiento de las sinapsis.

**ED:** Aquí es donde los gigantes farmacéuticos entran, Pfizer y Glaxo, GSK. Pfizer tiene un fármaco con un extremadamente pegadizo nombre, que inhibe la PDE llamado PDE10. Restaura algunos de los problemas de las sinapsis en la EH y mejora daño celular en ratones con la EH. Están trabajando con CHDI para probarlo en estas células. Tengo que decir que los resultados que se presentaron parecen realmente alentadores. Este es un medicamento que realmente parece marcar una diferencia en el funcionamiento de las sinapsis. Si tenemos suerte puede que también tengan efectos perdurables. Pfizer es una profesional farmacológico. Tiene un plan extremadamente sensible con la idea de estudiar primero a los pacientes para ver si encontramos el mismo problema de señalización y a continuación realizar un estudio en humanos. Todo esto está sucediendo ahora y es probable que sea ... Los estudios en humanos van a ocurrir el próximo año con un poco de suerte.

**ED:** GSK también tiene un programa de PDE. Han optado por centrarse en PDE4. Este es el nombre de su fármaco. No se puede comprar por internet, por desgracia, incluso si te acuerdas del nombre. Este fármaco también ha mostrado prometedoras mejoras de la señalización en pruebas en células en un plato. En concreto, han comprobado que algunas de las pistas eléctricas que nos indican si las células son capaces de aprender cosas nuevas, parecen mejorar en presencia de su medicamento. Lo han probado en voluntarios sanos. Hubo alguna preocupación sobre los efectos secundarios como náuseas en los voluntarios sanos. Pero sin embargo, van a continuar pronto con estudios en humanos para ver si esto en general mejora o empeora las cosas. Nos gustaría ser optimistas y pensar que va a ayudar.

**ED:** A causa de la emoción, escribimos un artículo en HDBuzz sobre los inhibidores de PDE, que es [buzz.net/86](http://buzz.net/86). Bueno, nos vamos acercando. Oh, esta es mi impresión de Pfizer y Glaxo. [Risas]

**ED:** Ahora estamos en una fase en la que básicamente tienen estos dos deportistas de élite compitiendo por producir medicamentos para la enfermedad de Huntington. Así que es una situación muy buena para estar dentro

**ED:** Fue interesante para mí, este es el último medicamento del que voy a hablar. Bupropion. Esto es algo nuevo que he aprendido en esta reunión. El bupropión también se vende como Wellbutrin. Es un medicamento para ayudar a las personas a dejar de fumar. Pero en la enfermedad de Huntington pretende vencer la apatía. La apatía es cuando los pacientes con la enfermedad de Huntington tienen problemas para motivarse para salir de la cama o para ir a trabajar, o para salir y socializarse. ¿Os suena familiar? Sí. He oído hablar mucho sobre esto.

Es algo que estamos luchando por poder tratar. Así que sería genial si esto funciona. ¡El estudio se llama Acción! EH y se está llevando a cabo en Alemania, están incluyendo participantes en este momento.

**ED:** Así que es una noticia muy emocionante, y tenemos ganas de saber cuál es el resultado del mismo.

**ED:** Así que la última cosa, suponiendo que todavía tengo unos minutos ... Dos, bien, [risas]. La última cosa es, entonces, las células madre. Grandes titulares, las células madre. Una célula madre es una célula que puede transformarse en cualquier otro tipo de células. Suena increíble, y lo son. Todos comenzamos como células madre. Lo que las células madre no son, es un tratamiento mágico para la enfermedad de Huntington. Así que usted no puede obtener células madre, convertirlas en células cerebrales, inyectarlas en el cerebro y suponer que reemplazarán a las células que murieron. Por desgracia no funciona de esa manera. Es un poco como hacer que un rayo pase por un cuerpo muerto y esperar que lo resucite. Sería bueno, pero no es lo que sucede.

**ED:** En estos momentos, sin embargo, las células madre, son una herramienta muy útil para el estudio de la enfermedad de Huntington. En concreto, algo llamado células IPS, lo que significa Células Madre Pluripotenciales Inducidas. Básicamente se toma una muestra de piel de un paciente con EH, o con una mutación. A partir de ella, se convierten de nuevo en células madre. A continuación, se pueden convertir en neuronas.

**ED:** Ahora bien, hasta ahora, la única forma de poder obtener neuronas vivas humanas era o bien comprándolas en una tienda, una tienda online. En este caso, no tienen nada que ver con la enfermedad de Huntington y nada que ver con pacientes reales. O, usar las neuronas de animales. Es decir, tomas un animal con EH y le extraes las células del cerebro. Pero lo que no se puede hacer es meter la mano en el cerebro de los pacientes, coger las células del cerebro, observarlas al microscopio y probar fármacos en ellas.

**ED:** Lo que nos permiten hacer las células IPS por primera vez es tener células reales que contienen el ADN real de pacientes reales, pero se comportan y tienen una apariencia exactamente como las neuronas. Así podemos probar medicamentos en ellas. Podemos observarlas con un detalle increíble y decir '¿Qué es lo que va mal en estas neuronas? Esto realmente es un avance increíble. Lo creas o no, este año y el pasado año es la primera vez que ha sido posible. Esto ha sido gracias al gran consorcio multinacional de células madre que incluye a personas de todo el mundo.

**ED:** Lisa Ellerby Lisa fue la persona que nos habló sobre esto, y también Leslie Thompson, de California. Así que Lisa se esforzó por señalar que esto no es un tratamiento todavía. Puede llegar a serlo, pero por lo menos falta probablemente más de una década. Pero en este momento, definitivamente, al 100%, es una herramienta de investigación muy valiosa para el estudio del Huntington y para probar estos fármacos. Porque es emocionante - por cierto, esta es Lisa Ellerby, quken confesó que, además de ser una fanática de la piscina, era una gran fan de llevar tutús.

**ED:** En el segundo día de nuestro EuroBuzz entrevistamos a Lisa también, así que echar un vistazo a este video, porque realmente Lisa explicó muy bien qué son las células madre, lo que ella hizo y cómo éstas serán herramientas de investigación útiles.

**ED:** Yo creo que es todo lo que tengo que decir. Gracias por darme unos minutos extra, y gracias por su atención. [Aplausos]

---

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

---

## Glosario

**modificación post-translacional** es el añadir pequeños componentes químicos a una proteína una vez ha sido sintetizada. Con frecuencia estos componentes cambian la conformación o la función de la proteína.

**proteína huntingtina** Proteína producida por el gen de la EH

**neurodegenerativa** es una enfermedad producida por el mal funcionamiento progresivo y la muerte de células cerebrales (neuronas)

**Fosfodiesterasa** una proteína que destruye el AMP-cíclico y el GMP-cíclico

**ensayo clínico** Experimentos muy bien planeados diseñados para responder determinadas preguntas sobre cómo afecta un fármaco a humanos

**células madre** células que se pueden convertir en diferentes tipos de células

**terapias** tratamientos

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

**Sinapsis** lugar de la conexión entre dos neuronas en el cerebro

**neurona** Células cerebrales que almacenan y transmiten información

**núcleo** Una parte de la célula que contiene los genes (ADN)

**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.

**PDE10** una proteína cerebral que puede ser un buen objetivo de fármaco y biomarcador para la enfermedad de Huntington. El PED10 se encuentra exclusivamente en las partes del cerebro donde las neuronas mueren en la EH.

**ARN** compuesto químico similar al ADN, que forma las moléculas 'mensajeras' que utilizan las células, como copias de trabajo de los genes, cuando fabrican las proteínas.

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Generado el 01 de julio de 2017 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/100>