

Iluminando los hallazgos en las células sanguíneas de los pacientes con enfermedad de Huntington



Los niveles de huntingtina pueden ser medidos en sangre-¿esto puede ser útil en los estudios de silenciamiento del ge

Por Dr Jeff Carroll el 05 de marzo de 2013

Editado por Dr Simon Noble; Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 06 de noviembre de 2012

Ahora que se van a empezar a realizar estudios en pacientes con terapias de silenciamiento del gen, se plantea un nuevo problema: ¿Cómo sabremos si funcionan? ¿Cómo podemos saber si está disminuyendo la cantidad de proteína huntingtina mutada en las personas? Un nuevo trabajo realizado en Londres y en Basel demuestra que podemos detectar la proteína huntingtina en muestras de sangre y que los niveles cambian a lo largo de la progresión de la EH.

¿Por qué es importante la medición?

Una de las ideas fundamentales de la ciencia es que tenemos que ser capaces de medir algo antes de que podamos estudiarlo. ¿Cómo sabemos si un fármaco funciona? Se lo damos a un grupo de personas, a otro grupo muy similar de personas le damos una pastilla de azúcar (“placebo”) y luego medimos alguno de los síntomas en ambos grupos de personas. El fármaco es eficaz si las personas que recibieron el medicamento mejoran en comparación con los que recibieron placebo.

Estudios como PREDICT-HD, TRACK-HD y otros nos han mostrado mucho de lo que les sucede a las personas en el transcurso de la EH. Ahora estamos listos para seleccionar ciertos síntomas y ver si los nuevos medicamentos son eficaces o no.

Pero, a un nivel más profundo-un científico diría que a un nivel molecular-, ¿cómo sabemos si un medicamento está funcionando como creemos que debería hacerlo? En algunos casos, realmente podemos medir directamente la acción de los fármacos.

Por ejemplo, millones de personas toman unos medicamentos llamados estatinas, que previenen los ataques al corazón al reducir el nivel de colesterol en

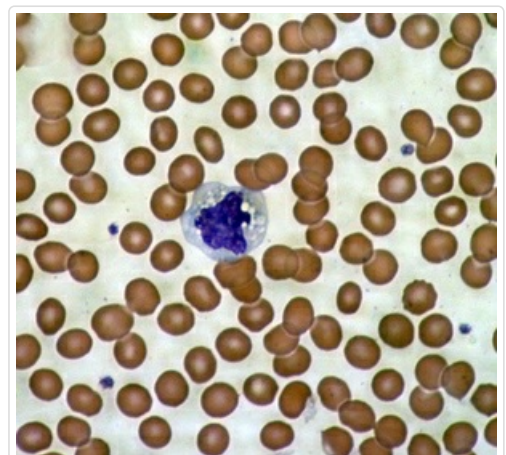


Imagen microscópica de las células sanguíneas - los glóbulos rojos rodeando una célula del sistema inmune.

sangre. Podemos determinar si una estatina funciona, sin esperar a que aparezcan los ataques cardíacos, simplemente midiendo los niveles de colesterol en sangre.

Cada paciente con EH lleva la misma mutación en su ADN - un tartamudeo genético próximo al extremo del gen que llamamos el gen de la EH. Los genes son utilizados por las células como modelos para crear proteínas - las máquinas que realizan la mayor parte de la importante labor de nuestras células. El gen de la EH le dice al cuerpo cómo producir una proteína que algo confusamente llamamos "huntingtina".

Uno de los tratamientos para la EH más emocionantes en el horizonte es el silenciamiento del gen, cuyo objetivo es reducir los niveles de la proteína de la EH (huntingtina) en el cerebro de las personas con la mutación de la EH. Puesto que sabemos que cada persona que padece EH tiene una mutación en el mismo gen, es lógico pensar que este enfoque será eficaz.

Pero, ¿cómo podemos saber si los medicamentos que diseñamos para silenciar el gen de la EH funcionan en realidad? En ratones y en otros organismos podemos coger muestras de tejido cerebral tras su muerte y medir los niveles de la proteína huntingtina con técnicas de laboratorio estándar.

Pero no podemos coger muestras de tejido cerebral de personas que participan en un ensayo de silenciamiento del gen. Sería ideal si pudiéramos medir los niveles de la proteína huntingtina en tejido que es fácil de recoger, como la sangre.

Un grupo de científicos dirigido por la profesora Sarah Tabrizi del University College de Londres y el Dr. Andreas Weiss en la empresa farmacéutica Novartis utilizaron una técnica desarrollada por Novartis para medir la proteína de la EH en la sangre de los voluntarios en el estudio TRACK-HD.

Una nueva técnica permite nuevas preguntas

El equipo utilizó una técnica muy sensible llamada "Tiempo utilizado para la Transferencia de Energía mediante Resonancia de Fluorescencia Resuelta" o TR-FRET. La técnica utiliza un par de anticuerpos - que son proteínas que se pegan a otra proteína específica - para marcar la huntingtina.

Los detalles técnicos son extremadamente complicados, pero la idea general es que cuando iluminamos a uno de los anticuerpos con una cierta frecuencia de luz, provoca que el otro anticuerpo emita una luz de una frecuencia diferente. La intensidad de esta frecuencia diferente de la luz nos indica la cantidad de proteína huntingtina que está cerca. El beneficio de este enfoque es que es muy sensible, lo que permite medir los niveles de proteína huntingtina en volúmenes muy pequeños de muestras biológicas, tales como sangre.

El equipo de Tabrizi lleva mucho tiempo interesado en la activación del sistema inmune en la EH. Se han publicado trabajos que demuestran que el sistema inmune de pacientes con EH parece ser hiperactivo. Esto puede parecer una buena cosa, pero los investigadores saben que

la excesiva activación del sistema inmune puede ser dañina - y podría incluso afectar a las cosas que suceden en el cerebro.

Dado este interés y la capacidad de medir la proteína huntingtina a partir de pequeñas muestras, el equipo se dispuso a medir la cantidad de proteína huntingtina producida por distintos tipos de células en la sangre de los pacientes con EH. Dado que el sistema inmune está compuesto principalmente por células que circulan en la sangre, consideraron que la medición de los niveles de huntingtina podría ser útil.

¿Qué encontraron?

Lo que descubrieron es interesante, y un poco desconcertante. En distintos tipos de células inmunes encontraron que en general los niveles de la proteína huntingtina se mantuvieron sin cambios a lo largo de la progresión de la EH. Esto indicó que la técnica es útil y demuestra que se pueden medir con precisión los niveles de la proteína huntingtina en las células con pequeñas muestras de sangre.

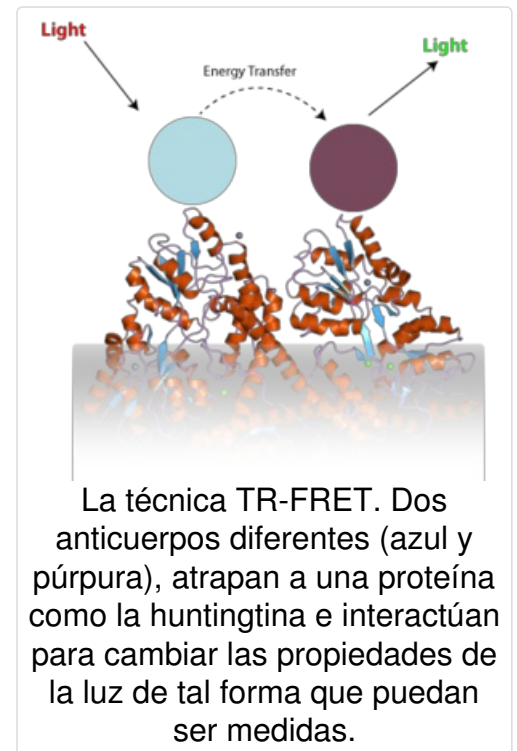
El equipo utilizó distintos anticuerpos en sus mediciones, para identificar sólo la proteína huntingtina **mutada**. Recuerde que la gran mayoría de los pacientes con EH (y todos los participantes en este estudio) tienen dos tipos de proteína huntingtina - una normal y una mutada.

El equipo observó que cuando se mide sólo la forma mutada de la proteína de la EH, había indicios de un aumento de la misma en las personas que habían mostrado síntomas de la EH durante más tiempo. Por lo que parece que las personas con EH más avanzada tienen más huntingtina mutada en sus células inmunes de la sangre. Este hallazgo es un poco sorprendente, pero debemos preocuparnos por comprender lo que está pasando?

Conexiones cerebro/cuerpo

Aquí es donde nos damos cuenta del poder de los estudios observacionales porque el equipo ha estado examinando a los voluntarios que dieron esas muestras de sangre, y fueron capaces de buscar correlaciones entre lo que estaba pasando en su sangre y lo bien que la gente estaba haciendo en términos de síntomas de la EH.

Lo que encontraron es que los los pacientes con más síntomas tenían niveles más altos niveles de proteína huntingtina mutada en las células inmunes en la sangre lo que se asocia mayor atrofia cerebral. Así que sería interesante conocer qué es lo que produce estos niveles más altos de la proteína huntingtina mutada en las células sanguíneas.



Otros experimentos sugieren que lo que en realidad se acumula en las células sanguíneas de los pacientes con EH son pequeños fragmentos de la proteína huntingtina. Otros trabajos previos de una serie de laboratorios indican que la proteína huntingtina se parte en trozos pequeños, y que estas pequeñas piezas pueden ser especialmente tóxicas para la célula.

¿Para qué sirve esto?

Este trabajo es científicamente interesante porque sugiere que podría haber acumulación y fragmentación de la proteína huntingtina en las células inmunes en la sangre de los pacientes con EH. Todavía quedan algunos misterios que resolver - ¿qué hace la proteína huntingtina normal en estas células inmunes? ¿la acumulación de la proteína huntingtina mutada está relacionada con el aumento de la activación del sistema inmune en pacientes con EH?

En términos de beneficio inmediato, este estudio demuestra que es práctico el medir los niveles de la proteína huntingtina normal y mutada a partir de muestras muy pequeñas, lo cual es un avance técnico importante que tiene muchos usos en la investigación de la EH. Además, esta técnica podría ser utilizada para medir los niveles de la proteína huntingtina mutada en la sangre, lo que podría proporcionar una herramienta útil para los científicos que diseñan los estudios de medicamentos - especialmente los centrados en el silenciamiento del gen.

Una posibilidad muy interesante que hay que investigar más a fondo es si los niveles de la proteína huntingtina mutada en la sangre reflejan los niveles de la huntingtina mutada en el cerebro - es decir, ¿nos proporciona una ventana de lo que está sucediendo en el cerebro? Si lo hace, entonces esto podría ser un indicador muy útil de si las terapias que pretenden disminuir los niveles de la proteína huntingtina mutada en el cerebro están funcionando realmente.

El Dr. Ed Wild, es co-editor en jefe de HDBuzz y es uno de los autores de este artículo. el Dr. Wild no ha influido para seleccionar este trabajo para HDBuzz y no ha utilizado su influencia como editor. La Dra. Simon Noble ha sido en este caso la editora invitada. Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes

Glosario

proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

terapias tratamientos

placebo Un placebo es una falsa medicina que no contiene ingredientes activos. El efecto placebo es un efecto psicológico que hace que la gente se sienta mejor aunque estén tomando una pastilla que no funciona.

© 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

