



Novedades en la investigación de la EH.

En lenguaje sencillo. Escrito por científicos.

Para toda la comunidad EH.

[Novedades](#) [Glosario](#) [Sobre](#)
[Sobre](#)

[Las personas](#) [Preguntas frecuentes](#) [Legal](#) [Financiación](#) [Compartir](#) [Estadística](#) [Temas](#) [Contacto](#)

[Siga](#)

[Siga](#)

[Twitter](#) [Facebook](#) [Fuentes RSS](#) [Correo electrónico](#)

[Buscar en HDBuzz](#)


Buscar en HDBuzz 

 [español](#)

[español](#) 

[čeština](#) [dansk](#) [Deutsch](#) [English](#) [español](#) [français](#) [italiano](#) [Nederlands](#) [norsk](#) [polski](#) [português](#) [svenska](#) [русский](#)  [中文](#) 

[Para más información ...](#)

 **¿Está buscando un logo?** Puede descargar nuestro logo y consulte [compartir la página](#) para informarse sobre cómo utilizarlo.

Relajar el sistema inmune ayuda a ratones con Enfermedad de Huntington

Fármacos activadores de receptores CB2 mejoran supervivencia y síntomas de ratones con EH al relajar el sistema inmu



Por [Dr Ed Wild](#) 08 de enero de 2013 Editado por [Dr Jeff Carroll](#) Traducido por [Laura Medialdea Marcos](#) Publicado originalmente el 22 de diciembre de 2012

Se piensa que el sistema inmune se comporta de forma anormal en la enfermedad de Huntington. En la actualidad, se ha demostrado que un fármaco que activa los receptores CB2 en células inmunes mejora los síntomas y la supervivencia de ratones con EH - con implicaciones muy interesantes para estudiar el sistema inmune como diana para [terapias](#) de la EH.

El sistema inmune en la EH

La enfermedad de Huntington se considera una enfermedad **neurodegenerativa**, pues la mayoría de sus síntomas son causados por disfunción o muerte neuronal. Sin embargo, la [proteína huntingtina](#) mutada que produce la EH es fabricada por cada una de las células del organismo, y, en los últimos años, los investigadores han estudiado en profundidad de cerebro para abajo para buscar tratamiento a la EH.

Este gráfico muestra el efecto del GW sobre la supervivencia de los ratones R6/2. Cada vez que un ratón muere, la línea cae verticalmente. La línea "GW" no cayó durante el ensayo. El resto de líneas representan grupos "control".

Imagen por: [Society for Neuroscience \(Bouchard et al.\)](#)

Uno de los descubrimientos acaecidos a raíz de este estudio del cuerpo humano al completo es que el sistema inmune - nuestra defensa contra infecciones y heridas - parece comportarse de manera ligeramente diferente en pacientes con EH.

Los niveles de unos señalizadores químicos de la actividad inmune llamados **citoquinas** en personas con la mutación que produce

la enfermedad de Huntington son generalmente mayores que en personas sanas, incluso antes de que comiencen los síntomas de la enfermedad. Además, los glóbulos blancos de los pacientes con EH son hiperactivos - cuando se cultivan en el laboratorio y son bombardeados con agentes químicos producidos por las bacterias, producen muchas más citoquinas de lo normal.

La relación entre la genética de la EH, el comportamiento del sistema inmune y el cerebro se encuentra aún en estudio. Sin embargo existen ya indicios que muestran que una posible manera de combatir la EH podría residir en alterar artificialmente el sistema inmune.

El pasado año, un grupo de investigadores liderado por el Dr Paul Muchowski del Instituto de Enfermedades Neurológicas de Gladstone en California demostró que, alterando el comportamiento químico de los glóbulos blancos, empleando un fármaco llamado [JM6](#), se conseguía alargar la vida de ratones con EH. Además, a principios de este año el equipo de Muchowski ha descrito que el trasplante de [médula ósea](#) de ratones “normales” a ratones con EH ha sido medianamente beneficioso para éstos últimos.

Así que, el estudio del sistema inmune para ayudar a comprender la EH y como diana para posibles tratamientos es en la actualidad un tema candente. Con un nuevo artículo en la revista Neuroscience, el equipo de Muchowski lo ha vuelto a conseguir, ésta vez con un extraordinario estudio centrado en la actividad de los “receptores CB2” en el sistema inmune.

¿Receptores CB2?

Un [receptor](#) es una molécula que se adhiere al exterior de una célula y espera a que llegue una determinada señal química. Cuando ésto ocurre, el [receptor](#) desencadena una serie de eventos químicos en el interior de la célula, cambiando en ocasiones el comportamiento de la misma.

Cada [receptor](#) sólo es capaz de “capturar” un determinado tipo de señalización química y de provocar un patrón concreto de reacciones en la célula. Así es como cada una de las células de nuestro organismo es capaz de responder de manera apropiada a gran variedad de señales.

Los receptores CB2 pertenecen a la familia de receptores “cannabinoides”. Se llaman así porque pueden ser estimulados por los agentes químicos del cannabis. Pero - que quede bien claro - ¡Este *no* es un estudio sobre el cannabis!

Una característica interesante de los receptores CB2 es que se suelen encontrar en células del sistema inmune. La activación de los receptores CB2 “relaja” a las células del sistema inmune haciendo que liberen menos señales químicas propias - las citoquinas que hemos mencionado antes.

Conociendo ésto, y sabiendo que el sistema inmune está sobreactivado en la enfermedad de Huntington, la activación de los receptores CB2 podría ser una buena idea. Por el contrario, la inactivación de los receptores CB2 podría ser una mala opción en la EH. El equipo de Muchowski estudió ambas posibilidades, comenzando por la segunda.

Silenciando el gen CB2

El equipo comenzó estudiando un modelo animal con la enfermedad de Huntington, los ratones **BACHD**, que producen la [proteína huntingtina](#) mutante humana y desarrollan síntomas parecidos a la EH. Los síntomas en éstos ratones BACHD comienzan hacia los seis meses de edad y progresan lentamente.

Seguidamente se empleó ingeniería genética para crear ratones BACHD que carecieran del gen que produce el [receptor](#) CB2. Eliminar un gen de ésta manera se denomina “silenciamiento” genético.

«Cuando se paró el ensayo tras trece semanas, el 30% de los ratones sin tratar había muerto. Pero ninguno de los ratones tratados con GW murió. »

Los ratones BACHD sin receptores CB2 desarrollaron síntomas mucho más rápidamente que los ratones BACHD normales - sobre los tres meses en lugar de a los seis.

Para asegurarse de que la observación anterior no se debía únicamente a que la falta de CB2 era mala para el cerebro, el equipo de Muchowski creó un tercer tipo de ratones. Éstos carecían de CB2 pero *no* producían huntingtina mutada. Estos ratones parecían normales. Solamente cuando ambas anomalías genéticas estaban presentes - la producción de huntingtina mutante y la falta de CB2 - los ratones presentaban síntomas que progresaban rápidamente.

Y no eran sólo los síntomas lo malo en estos ratones. Los investigadores buscaron los niveles de una proteína llamada “sinaptofisina” en los cerebros. Ésta proteína es esencial para las conexiones entre neuronas, y se encontró que había mucha menos en los cerebros de ratones BACHD sin receptores CB2.

Activando CB2 con un fármaco: GW

Con los resultados obtenidos en el silenciamiento de CB2 que sugerían que los receptores CB2 hacen algo para mantener a raya los síntomas de la enfermedad de Huntington, el equipo de Muchowski dio el siguiente paso intentando aumentar la actividad de los receptores CB2. Para ello utilizaron un **fármaco activador de CB2** llamada GW405833, o *GW* para abreviar.

Para probar si activar los receptores CB2 es útil, los investigadores emplearon un modelo de ratón con enfermedad de Huntington llamado [R6/2](#). Este ratón desarrolla los síntomas de la enfermedad a una edad muy temprana y enferma rápidamente.

Se inyectó regularmente GW en los ratones [R6/2](#) poco después de comenzar los síntomas, a partir de las cuatro semanas de edad. Se estudiaron los síntomas asociados a la movilidad midiendo su habilidad para balancearse. Los ratones tratados con GW obtuvieron mejores resultados que los no tratados - fueron capaces de balancearse en un poste giratorio durante casi dos vueltas.

Los ratones [R6/2](#) suelen morir a los cinco meses, pero el tratamiento con GW fue muy sorprendente. Cuando se terminó el ensayo tras trece semanas, el 30% de los ratones no tratados había muerto. Sin embargo **ninguno** de los ratones tratados con GW murió. Por desgracia, no sabemos cuánto tiempo habrían vivido después del ensayo, pero se mire por donde se mire, son resultados dignos de mención.

Con posterioridad, el equipo de Muchowski midió los niveles de sinaptofisina en el cerebro. Recordemos que éstos habían sido bajos en los ratones silenciados para CB2. En los ratones tratados con GW los niveles de sinaptofisina eran mayores, sugiriendo que uno de los efectos beneficiosos del GW es mejorar las conexiones entre las neuronas.

Con los buenos resultados obtenidos en el primer tratamiento, los investigadores repitieron el ensayo comenzando el tratamiento un mes más tarde, a las ocho semanas de edad. En ese momento los ratones ya presentaban la enfermedad avanzada. Aún así, el fármaco seguía siendo beneficioso para combatir los problemas de movilidad y mejorar las conexiones cerebrales.

¿Sangre o cerebro?

Los receptores CB2 se encuentran mayoritariamente en las células inmunes, que a su vez son las que más frecuentemente encontramos en la sangre, la [médula ósea](#) y el bazo. El cerebro posee sus propias células inmunes, llamadas **microglía**. Así que es importante preguntarse qué células está tratando en realidad el GW. ¿Está mejorando los síntomas a través de la microglía en el cerebro o a través de los glóbulos blancos en el resto del cuerpo?

El equipo de Muchowski empleó un truco muy ingenioso para averiguarlo. Algunos ratones [R6/2](#) recibieron **dos** tratamientos. Uno era GW y el otro un "antagonista" de CB2 llamado **SR2**. Un antagonista es un fármaco que **bloquea** la actividad de un [receptor](#). Así, SR2 y GW se anulan mutuamente y es como si no se hubiera suministrado ningún fármaco.

Esta idea no parecía tan brillante sino fuese porque sabemos que los distintos fármacos alcanzan diferentes lugares del cuerpo. El GW es capaz de llegar a cualquier sitio - la sangre, los órganos y el cerebro. Pero el SR2 *no* llega al cerebro - permanece en la sangre y los órganos. Así que, debido a que el SR2 neutraliza el efecto del GW en el organismo, los ratones tratados con ambos fármacos sólo presentan efectos del GW en el cerebro.

La proteína huntingtina mutante se produce en todo el organismo. Atípicamente, el GW parece funcionar en ratones con EH actuando sobre el sistema inmune fuera del cerebro.

Si el GW está funcionando en el cerebro sería de esperar que los animales tratados doblemente mejorasen - pero sin embargo no lo hicieron. Enfermaron y murieron al igual que los ratones no tratados. Ésto sugiere que los beneficios del GW proceden de sus efectos sobre las células inmunes **fuera** del cerebro.

Algo similar se ha observado al utilizar otro fármaco de Muchowski, el [JM6](#). Juntos, éstos resultados sugieren que cambiar el comportamiento del sistema inmune en el organismo puede tener efectos beneficiosos para el cerebro, abriendo un sin fin de nuevas líneas de ataque en la lucha contra la enfermedad de Huntington.

Un paso más

¿Cómo puede estar beneficiando al cerebro el empleo de GW en células inmunes? Una posibilidad es a través de la acción de las citoquinas - aquellas moléculas de señalización inmune que mencionamos anteriormente. Recordemos que las muestras sanguíneas de pacientes con enfermedad de Huntington presentaban mayores niveles de estas citoquinas, particularmente una llamada IL-6.

Cuando el equipo de Muchowski midió los niveles de IL-6 en los ratones tratados con GW, observaron que habían disminuido - efectivamente, el GW había "relajado" el sobreactivado sistema inmune de estos ratones. Así que estos trabajadores científicos llevaron a cabo **otro** ensayo con fármacos para investigar más a fondo la IL-6.

Ésta vez, suministraron a ratones [R6/2](#) inyecciones de una proteína anticuerpo que se adhiere a la IL-6 e informa al organismo que debe eliminarla. Los ratones tratados con este anticuerpo reductor de IL-6 presentaron mejores controles de movilidad que los no tratados. El efecto no fue tan espectacular como el descrito con GW, pero existía, sugiriendo que la reducción de la IL-6 puede ser una vía por la que la acción beneficiosa del GW llega al cerebro.

Resumiendo

Este estudio, que representa años de trabajo, nos aporta algo para reflexionar.

Ya sabíamos que el sistema inmune se comporta de manera diferente en la EH, pero no teníamos claro si tratarlo directamente sería una buena idea.

El estudio de Muchowski ha demostrado con creces que los receptores CB2 son un enlace muy importante entre el sistema inmune en el organismo y la enfermedad de Huntington en el cerebro.

El fármaco GW ha tenido efectos tremendamente beneficiosos para aquellos ratones [R6/2](#) realmente enfermos, pero nunca se ha probado el GW en humanos, así que aún se necesitan hacer ensayos de seguridad para estar seguros de que no es dañino. Los fármacos que activan los receptores CB están autorizados en algunos países (por ejemplo, Sativex para tratar síntomas de [esclerosis múltiple](#)), pero aún no existe ningún activador CB2 en el mercado.

Debe recordarse que existen otros fármacos que han producido mejorías en ratones [R6/2](#) y no han tenido tanto éxito cuando se

han probado en humanos, pues no existe un modelo animal perfecto para la enfermedad de Huntington.

Un punto interesante de este estudio es el leve beneficio proporcionado por el anticuerpo IL-6. Resulta muy interesante que dicho fármaco sí se encuentra autorizada para uso humano en el tratamiento de la artritis - se llama tocilizumab (o Actemra). Realizar un ensayo en humanos probando este fármaco en pacientes con enfermedad de Huntington es una posibilidad, y sería más factible llevarla a cabo que un ensayo con GW.

Por último - porque sabemos que os lo seguís preguntando - este estudio no puede decirnos nada válido sobre si el cannabis es útil para los pacientes con enfermedad de Huntington. Aunque el cannabis contiene moléculas activadoras de CB2, también contiene otros cientos de compuestos químicos, muchos de los cuales tienen otros efectos biológicos que no han sido estudiados para la EH. Así que, aunque sabemos que el uso del cannabis es popular en la EH y otras enfermedades, no podemos darle un sello de aprobación científica basándonos en éste estudio.

El Dr. Wild, autor de este artículo de HDBuzz, es compañero de la Profesora Sarah Tabrizi, co-autora del artículo de investigación analizado. El Dr. Wild no ha participado en la investigación, y la Profesora Tabrizi no ha contribuido al artículo de HDBuzz, el cual fue editado por el Dr. Jeff Carroll para asegurar su imparcialidad. [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)



Más información

[Artículo escrito por Jill Bouchard, Paul Muchowski y colaboradores en la revista Neuroscience \(para conseguir el artículo completo hay que suscribirse o pagarlo\)](#) [Artículo HDBuzz sobre el fármaco JM6 de Muchowski](#) [Artículo HDBuzz sobre el trabajo de Muchowski en el trasplante de médula ósea](#)

Temas
[destacado](#) [modelo de ratón](#) [sistema inmune](#) [CB2](#)
[Más ...](#)

Artículos relacionados

[Noticias decepcionantes del estudio LEGATO-HD sobre el uso de laquinimod en la enfermedad de Huntington](#)

03 de agosto de 2018

[La exposición temprana a la proteína de la EH podría causar síntomas a largo plazo](#)

19 de septiembre de 2017

[Un paso adelante en la edición de genes: CRISPR-Cas9 y EH](#)

23 de agosto de 2017

[Anterior](#)[Siguiente](#)

- Glosario
- **proteína huntingtina** Proteína producida por el gen de la EH
- **esclerosis múltiple** una enfermedad cerebral y de la médula espinal en la que el daño es producido por episodios inflamatorios. Al contrario que en la EH, la EM no es hereditaria
- **Neurodegenerativa** Es una enfermedad producida por el progresivo malfuncionamiento y la muerte de las células cerebrales (neuronas)
- **médula ósea** La sustancia densa que se encuentra en el centro de los huesos, que produce las células sanguíneas. Se les da a los perros para que tengan un aspecto y un pelo saludables.
- **terapias** tratamientos
- **Receptor** una molécula que está en la superficie de la célula y que indica a las sustancias químicas que se unan

- **R6/2** es un modelo de ratón para la enfermedad de Huntington. El ratón R6/2 ha sido modificado genéticamente con un gen anómalo que hace que produzcan el fragmento dañino de la proteína huntingtina mutada
- **JM6** fármaco experimental que el cuerpo transforma en Ro-61, que a su vez inhibe la enzima KMO
- [Puede encontrar más definiciones en el glosario](#)

Novedades en la investigación de la EH.

En lenguaje sencillo. Escrito por científicos.

Para toda la comunidad EH.

HDBuzz

[Novedades](#)

[Destacados con anterioridad](#)

[Sobre](#)

[Colaboradores financieros de HDBuzz](#)

[Páginas que han incorporado el contenido de HDBuzz](#)

[**new_to_research**](#)

Las personas

[Conoce al equipo](#)

[Ayúdanos a traducir](#)

Siga HDBuzz

Suscríbase a nuestro resumen mensual por correo electrónico escribiendo su e-mail a continuación o elija otra opción en nuestra [lista de correo](#)



© HDBuzz 2011-2019. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una [Licencia Creative Commons](#).

HDBuzz no proporciona consejo médico. Por favor, consulte nuestros [Condiciones de uso](#) para más información.

© HDBuzz 2011-2019. 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 13 de abril de 2019 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/108>

Algunas partes de esta página todavía no han sido traducidas. Se muestran a continuación en el idioma original. Estamos trabajando para traducirlo todo lo antes posible.