De pesca: una red de proteínas identifica nuevos objetivos terapéuticos en la enfermedad de Huntington

Una pantalla guiada por el descubrimiento muestra nuevas redes proteicas implicadas en la EH y nuevas dianas médicas.

Por Carly Desmond | 14 de abril de 2015 | Editado por Professor Ed Wild | Traducido por Asunción Martínez | Publicado originalmente el 18 de enero de 2013

La proteína huntingtina mutada no hace daño por sí sola - todas las proteínas funcionan conectadas en redes. Los investigadores del Instituto Buck de California para la Investigación del Envejecimiento han llevado a cabo una plataforma a gran escala para identificar las redes de proteínas que pueden estar actuando para mejorar o empeorar los efectos nocivos de la mutación de la enfermedad de Huntington. ¿Se podrían ofrecer nuevas opciones terapéuticas para la EH manipulando estas redes?

La proteína huntingtina: Llegando a la raíz del asunto

En el 2013 se cumple el 20 aniversario del descubrimiento de la causa genética de la enfermedad de Huntington. Por primera vez, los científicos descubrieron que una secuencia de ADN que se repite en un solo gen era anormalmente larga en personas que desarrollan la EH. Cada uno de nuestros genes contiene las instrucciones que necesitan nuestras células para hacer una proteína concreta, que en el caso del gen de la EH es una proteína que llamamos **huntingtina**. La mutación de este conjunto de instrucciones genéticas hace que la proteína huntingtina se construya con un error, lo que lleva a cambios sutiles en el comportamiento celular de la proteína. Según va envejeciendo la persona con EH, estos cambios tienen consecuencias graves, sobre todo en las neuronas del cerebro.

Una gran red pescará mucho, pero procesar la pesca es duro y se corre el riesgo de capturar peces no deseados. La investigación guiada por los descubrimientos es similar - genera una gran cantidad de datos que hay que analizar con mucho cuidado para evitar conclusiones erróneas.

Este descubrimiento revolucionario, hizo posible que los científicos centraran sus esfuerzos en una tarea muy específica; con el fin de entender realmente la enfermedad, tendrían que aprender todo lo que pudieran sobre la proteína huntingtina en sí misma. Esto significa conocer no sólo lo que la proteína huntingtina hace en el cuerpo de un individuo sano, sino también lo que está mal en la enfermedad.

¿Qué tiene de importante una proteína?

Las proteínas se dice a menudo que tienen "funciones" específicas en la célula. Para entender lo que esto significa, puede ser útil imaginar a cada célula de nuestro cuerpo como una fábrica en funcionamiento. Son necesarias una gran cantidad de personas desempeñando diferentes puestos de trabajo para mantener las operaciones de una fábrica funcionando sin problemas. Todos estos empleados tienen un conjunto específico de habilidades y si una sola persona no puede hacer su trabajo correctamente, la productividad de toda la fábrica está en riesgo.

Bueno, si nuestras células son como fábricas, las proteínas serían los empleados. Al igual que cada uno de los trabajadores, cada proteína tiene que hacer una serie de trabajos, o "funciones". Cuando la proteína huntingtina está mutada en la EH, afecta a la forma en que la huntingtina desempeña su función.

Del mismo modo que una persona sola no podría hacer todos los trabajos de una fábrica, una proteína no funciona totalmente sola. En lugar de ello, forma parte de una red de proteínas que interactúan entre sí para trabajar eficientemente como un equipo. Así que para entender la función de una proteína, los científicos deben también determinar qué relación tiene con otras proteínas en la célula.

Se ha estimado que nuestro ADN contiene las instrucciones para la construcción de más de 30.000 proteínas diferentes. La comprensión de cómo todas estas proteínas están conectados entre sí y cómo están afectadas en la EH, se convierte en un reto casi abrumador.

Hipótesis y descubrimiento

Para ayudar a lidiar con la complejidad de la biología moderna, algunos investigadores han pasado de la tradicional investigación "impulsada por hipótesis" a un enfoque llamado investigación **dirigida por el descubrimiento**.

Una hipótesis es una predicción que un científico hace sobre la base de lo que ya se sabe. Una buena hipótesis es una que se puede probar fácilmente. He aquí un ejemplo simple: decir que la hipótesis de que los gatos prefieren comer pollo y no atún se podría probar poniendo dos cuencos, uno con cada opción. Contando el número de gatos diferentes que se acercan a cada plato, la evidencia proporciona datos para apoyar o rechazar la hipótesis.

La investigación impulsada por hipótesis funciona muy bien, siempre y cuando usted sepa ya bastante sobre lo que se está investigando. Sin embargo, cuando el objetivo es averiguar lo que hace una proteína en una red compuesta por miles de proteínas diferentes, el progreso puede ser bastante lento cuando se hace una sola pregunta a la vez. Imagínese que usted quisiera saber cuál es la comida favorita de los gatos de entre 30.000 comidas - ¡pero que sólo puede probarlas de dos en dos!

La investigación impulsada por el descubrimiento es una manera de poner de relieve los procesos biológicos que pudieran estar implicados en una enfermedad. Se podría decir que este enfoque no genera respuestas, pero sí **mejores preguntas**. Le dice a los investigadores dónde enfocar su atención para futuros estudios.

Los experimentos guiados por el descubrimiento son llamados **pantallas** e implican miles de diferentes mini-experimentos llevados a cabo de forma simultánea.

> **«Algunas de las redes ya se sabía que estaban implicadas en la EH en estudios previos pero otras no. »**

En cierto modo, las pantallas biológicas son un poco como la diferencia entre la pesca con red de arrastre en lugar de con caña. Es una técnica de gran alcance, pero requiere más esfuerzo para ordenar todo lo que es atrapado.

Silenciar genes individuales con ARNi

Un nuevo estudio publicado en la revista PLoS Genetics, dirigido por el Dr. Robert Hughes, del Instituto Buck de California para la Investigación sobre el Envejecimiento, describe una pantalla guiada por el descubrimiento en busca de redes de proteínas que están afectadas por la huntingtina mutada. Usando una tecnología llamada **ARNi**, el equipo de Hughes trabajó para identificar las proteínas individuales que pueden estar contribuyendo a los efectos nocivos de la proteína mutada.

ARNi significa **ARN de interferencia** y es una forma de “silenciamiento génico”. El ARNi se utiliza para reducir la cantidad de una sola proteína en la célula. Esto ayuda a determinar lo que la proteína podría hacer y su importancia para otras actividades celulares.

El ARNi intercepta el mensaje químico que se produce cuando se está formando una proteína y lo destruye - evitando que se forme la proteína. Prácticamente cualquier gen y su proteína correspondiente pueden ser dirigidos utilizando ARNi.

Una pantalla de ARNi y algunos fragmentos tóxicos

En primer lugar, el equipo de Hughes cultivó células en el laboratorio que habían sido modificados genéticamente para hacerlas producir la parte más perjudicial de la proteína huntingtina mutada. Este 'fragmento' de huntingtina mutada hace que las células mueran más rápidamente si los nutrientes adecuados no están disponibles. La salud de las células se puede evaluar midiendo los cambios que se producen cuando una célula se muere.

Para identificar las proteínas que intervienen en los efectos nocivos de la huntingtina mutada, el Dr. Hughes y sus colegas utilizaron una "biblioteca" de más de 7.000 productos químicos de ARNi, cada uno dirigido a una proteína diferente.

Esos 7.000 productos químicos de ARNi se probaron cada uno en un lote independiente de células. De esta manera, los investigadores fueron capaces de analizar los efectos de 'apagar' cada una de las proteínas. Si el silenciamiento de un gen hace que las células mueran más rápidamente, se puede suponer que la proteína correspondiente tiene un papel de protección de la célula. Y si las células mueren más lentamente, significa que la proteína podría estar empeorando las cosas en la EH.

Crujir los números

Experimentos como este generan un montón de datos, por lo que se utilizan ordenadores para analizarlos y darles sentido. Afortunadamente, muchas de las redes de proteínas que ya se han analizado utilizando métodos científicos más tradicionales.

El ordenador crea un nuevo mapa, colocando los "descubrimientos" de los nuevos datos en el mapa de la red ya existente. Usando esta técnica, el equipo de Hughes encontró algunas redes que tenían más efecto de lo esperado, lo que indica que podrían ser importantes para el desarrollo de la enfermedad de Huntington.

Algunas de estas redes ya eran conocidas por estudios previos, lo que hizo que los científicos confiaran que su enfoque basado en el descubrimiento estaba funcionando. Sin embargo, también se encontraron con redes que no estaban implicadas antes en la EH. En concreto, la pantalla destacó una red en particular que estaba conectada con la proteína huntingtina, llamado RRAS.

Todas las proteínas, incluyendo la huntingtina, trabajan junto a otras en redes. Centrándose en las redes en lugar de en las proteínas individuales es una buena manera de convertir los datos en una pantalla como esta en algo significativo.

Debido a los altos valores, es importante hacer pruebas de seguimiento independientes para verificar los hallazgos más sorprendentes. Así que el equipo de Hughes hizo experimentos en varios modelos diferentes de células, así como en el modelo de mosca de la fruta de la EH, y se encontró que RRAS era capaz de proteger contra la muerte celular. Aún mejor, fueron capaces de identificar las actividades específicas de las proteínas dentro de la red que pueda ser más fácil de tratar con medicamentos.

Conocer nuestros límites

El aspecto más interesante de este estudio es que pone de relieve las nuevas redes que pudieran estar implicados en la enfermedad de Huntington. Sin embargo, del mismo modo que no hay red de pesca lo suficientemente grande que arrastre a todo el océano, algunas redes de proteínas importantes puede que probablemente se perdieran en este trabajo.

Es posible que esto sea debido al modelo celular utilizado en la pantalla. En lugar de hacer que las células producan el gen de la huntingtina mutada entero, los investigadores optaron por utilizar sólo un pequeño fragmento. Eso significa que se habrán perdido las proteínas o redes relacionadas con la proteína huntingtina entera.

Otra razón es el tipo de células utilizadas en los experimentos. Este trabajo se realizó con células disponibles comercialmente denominadas HEK293. Estas células son fáciles de cultivar en grandes lotes para experimentos a gran escala como este. Pero después de haber sido alteradas para tener estas propiedades, ya no se comportan igual que una célula normal y saludable en el cuerpo - y son sin duda muy diferentes a las neuronas.

Para compensar estas posibles debilidades en el modelo experimental de la pantalla inicial, todos los ‘éxitos’ del ARNi fueron re-examinados en líneas celulares que producen la huntingtina entera, así como más complejos modelos de la enfermedad como la mosca de la fruta. Y la red de RRAS se examinó en un modelo de ratón de la EH.

¿Qué es lo siguiente?

Este trabajo representa un esfuerzo importante por parte de los investigadores involucrados. ¡Las pantallas biológicos requieren mucha planificación cuidadosa! Sin embargo, una vez realizado este estudio, el equipo puede continuar con este trabajo mediante la realización de pantallas similares en las células que contienen la huntingtina completa.

En cuanto a los hallazgos de la pantalla actual, todavía hay mucho más que explorar. Un enfoque podría ser el investigar la red RRAS - o incluso repetir la pantalla - en modelos más 'adecuados' de células, como las células madre generadas a partir de pacientes con EH.

Cualquiera que sea el futuro de esta investigación, este es un buen ejemplo de cómo la investigación guiada por el descubrimiento puede generar nuevos objetivos e ideas, siempre que estemos al tanto de las limitaciones de la técnica. Esperamos aprender más sobre cómo estas nuevas redes de proteínas influyen en el desarrollo de la EH, así como la forma en que se podrían modificar con tratamientos.

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

ARN de interferencia Un tipo de tratamiento de silenciamiento génico en el que se utilizan moléculas de ARN especialmente diseñadas para desactivar un gen

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

---

© HDBuzz 2011-2024. 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 14 de enero de 2024 — Descargado desde https://es.hdbuzz.net/113

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.