

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](#) [其他语言](#)

[Para más información ...](#)

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

¿Podría una "bisagra oxidada" causar la enfermedad de Huntington?

Científicos canadienses descubren que la proteína huntingtina mutada es menos flexible de lo normal.



Por [Dr Ed Wild](#) 22 de agosto de 2018 Editado por [Dr Jeff Carroll](#) Traducido por [Aura Chanzá Chaqués](#) Publicado originalmente el 27 de agosto de 2013

El mayor rompecabezas en la investigación sobre la enfermedad de Huntington es averiguar cómo la [proteína huntingtina](#) mutada afecta a la salud. Un equipo de investigadores canadienses dirigido por el Dr. Ray Truant ha demostrado que la proteína tiene una importante función de "bisagra", que no rinde de manera óptima en las células con la mutación de la EH. A pesar de las buenas noticias, el estudio con ratones prosigue.

Huntingtina

Los investigadores de la enfermedad de Huntington les llevan ventaja a otros investigadores de otras enfermedades cerebrales; y es que al menos éstos conocen cuál es la causa exacta. Una mutación en un solo gen da ordenes a las células de producir una proteína dañina: **la huntingtina mutada**. La huntingtina mutada daña a las neuronas y otras células, que luego se exterioriza en los síntomas de la EH.

Los investigadores construyeron un "detector de proximidad" molecular que brilla cuando sus dos mitades se juntan, como se muestra en este diagrama del papel. A la izquierda, la "bisagra" de glutamina junta las mitades azul y amarilla. A la derecha, en una proteína huntingtina con muchas glutaminas, la "bisagra oxidada" evita que se acerquen lo suficiente.

Imagen por: [Caron et al, PNAS 2013](#)

Después de 20 años de su descubrimiento, hemos averiguado mucho sobre lo que normalmente hace la [proteína huntingtina](#), y lo

que falla cuando se fabrica su gemela tóxica, la huntingtina mutada.

El estudio de la huntingtina es crucial en el desarrollo de los tratamientos para la EH, ya que descubrir el cómo y el por qué es un gran paso hacia la prevención del daño.

Demasiadas glutaminas

Las proteínas están compuestas por largas cadenas de elementos básicos, llamados **aminoácidos**. Estos están unidos como una cadena de cuentas, y el orden exacto de los **aminoácidos** determina la forma y el comportamiento de la proteína.

Una alteración diminuta en el orden de los **aminoácidos** puede alterar en gran medida la forma de una proteína, y esto acarrearía cambios drásticos en el funcionamiento en las células, e incluso podría volverlas venenosas.

La huntingtina mutada se diferencia de la proteína “normal” en un sólo aspecto; la **proteína huntingtina** tiene una secuencia repetida de **glutamina** al principio de la cadena. Normalmente, hay entre diez y veinte glutaminas por secuencia.

La enfermedad de Huntington aparece cuando hay demasiadas glutaminas.

¿Cuál es el número mágico?

Entonces, ¿a partir de cuántas glutaminas empieza la **proteína huntingtina** a causar daño? Curiosamente, la respuesta es **treinta y siete**. Por lo que sabemos, por debajo de esta cantidad, la **proteína huntingtina** no causa la enfermedad de Huntington. Y por encima, la EH es inevitable, siempre y cuando una persona viva lo suficiente.

¿Por qué 37 glutaminas? ¡Nosotros nos preguntamos lo mismo! Si bien desentrañar este misterio es la máxima prioridad para los investigadores de la EH.

Lo que es aún más extraño, mientras que la mayoría de las personas con la enfermedad de Huntington tienen entre 40 y 60 glutaminas, esa cantidad adicional de glutaminas **no hace enfermar** a otros animales, como por ejemplo a ratones. Los modelos animales de la EH necesitan tener más de cien glutaminas en su **proteína huntingtina** antes de empezar a mostrar síntomas.

Este es otro misterio que parece indicar que la huntingtina causa problemas químicos sutiles, aunque relevantes, en humanos, y que no se aprecian en los modelos animales.

¿Qué pasa con el CAG?

«Las células humanas podrían usarse para identificar medicamentos que ayudan a que la bisagra funcione, pero aún deberán ser probados en animales, sin excluir ratones. »

¿De dónde provienen estas glutaminas adicionales? se estará preguntando. La respuesta está en el gen de la EH, que es un conjunto de reglas o directrices que crean la **proteína huntingtina**. Así como la proteína tiene muchas glutaminas por el principio, hay un tramo del gen donde se repiten las ‘letras’ químicas C-A-G. El número de repeticiones ‘CAG’ en el gen corresponde a la cantidad de elementos básicos de **glutamina** en la proteína. Y si hay demasiados CAG en el gen, habrá demasiadas glutaminas en la **proteína huntingtina**.

¿Qué avances hemos logrado?

El profesor Ray Truant, su discípulo Nick Caron y el equipo de Truant de la Universidad McMaster de Canadá acaban de publicar un artículo en la revista PNAS, donde exponen su trabajo estudiando cómo la cantidad de glutaminas afecta a la **proteína huntingtina**. Por primera vez, encontraron un cambio alrededor de la cantidad crítica de 37 glutaminas que podría resultar de gran valor.

Los tramos de proteína a ambos lados de todas esas glutaminas se llaman zonas ‘**ascendentes**’ y ‘**descendentes**’. En investigaciones previas, se ha planteado que cada una de estas funciones juega un papel importante a la hora de dotar a la proteína mutada de sus propiedades dañinas.

El equipo de Truant se preguntó si las zonas ascendentes y descendentes podrían en realidad estar en contacto mediante una **bisagra** de **glutamina**. También se preguntaron si esta ‘bisagra’ podría no estar funcionando correctamente en la proteína mutada.

Analogía de “El señor de los anillos”

En dicha investigación, necesitaban encontrar una forma de averiguar si las zonas ascendentes y descendentes se juntaban lo suficiente para interactuar. Para ello, usaron un tipo de ‘sensor de proximidad’ inteligente llamado **FLIM-FRET**.

¿Se acuerdan de la espada de Frodo, ‘Sting’, en las películas de “El señor de los anillos”, y cómo se torna azul cuando los orcos se acercan? FLIM-FRET funciona de manera similar.

Los investigadores colocaron unos acoples sensibles a la luz en la **proteína huntingtina**, uno en las zonas ascendentes y otro en las descendentes. Estos no se activarían a no ser que la proteína se doblase, y ambas zonas se juntaran. En dicho caso, la luz pasaría de una marca a la otra, y dicho brillo (como el de la espada de Frodo) nos serviría de prueba.

La bisagra oxidada de la EH

El sensor de proximidad de Truant demostró que las zonas ascendientes y descendientes **se juntan** en las células, y que, en efecto, el tramo de [glutamina](#) actúa como bisagra. Además, brilló *menos* a partir de 37 glutaminas en la huntingtina, lo que demuestra el declive de la bisagra alrededor de este número. Truant llama a esto la “**hipótesis de la bisagra oxidada**” y propone que es una forma en que la proteína mutada podría estar causando daño.

El equipo de Truant confirmó estos hallazgos utilizando proteínas de diferentes longitudes y finalmente demostró la misma anomalía en células epiteliales de un paciente con enfermedad de Huntington.

Atando cabos

Si la región de glutamina es una bisagra, la PACSIN1 podría actuar como este mecanismo de cierre de puerta, uniendo ambos lados.

¿Cómo encaja esta idea de la “bisagra oxidada” con otros descubrimientos acerca de la huntingtina mutada?

Sabemos que otra proteína, la [PACSIN](#), puede adherirse a la zona descendiente de la huntingtina. Aquí, el equipo de Truant demostró que también puede adherirse a la zona ascendiente, lo que indica que podría ser capaz de mantener las dos regiones en contacto a través de la bisagra de [glutamina](#), como un mecanismo de cierre de puerta.

Cuando la [PACSIN](#) fue eliminada artificialmente, el sensor de proximidad brilló menos, lo que indica que las zonas ascendiente y descendiente se habían separado. Un nuevo enfoque para tratar la enfermedad sería cambiar el comportamiento de la [PACSIN](#) para solucionar el problema de las bisagras.

Otro vínculo con estudios previos proviene de los pequeños cambios químicos que las células producen en las proteínas. Estas ‘marcas’ químicas pueden cambiar el comportamiento de las proteínas y dónde terminan. El equipo de Truant había demostrado previamente que el marcaje de ‘fosfo’ es importante para determinar a dónde va la [proteína huntingtina](#) y cuán dañina es.

En su último trabajo, demostraron que estas marcas de fosfo también pueden afectar a la actividad de la bisagra de [glutamina](#). Lo que respalda la idea de que los medicamentos para controlar el marcaje con fosfo podrían ser capaces de prevenir algunos efectos nocivos de la proteína mutada.

Resultados de la investigación

El equipo de Truant ha realizado un trabajo excelente al inventar un sensor de proximidad (o al tomarlo prestado de Frodo Baggins) y usarlo para demostrar que la zona crucial de [glutamina](#) huntingtina (la parte demasiado larga en la EH) funciona como bisagra, permitiendo que las zonas ascendientes y descendientes interactúen.

Mientras tanto, la proteína [PACSIN](#) atraviesa la bisagra y los une. Se ha vinculado la función de bisagra al marcaje con fosfo de la huntingtina. Además, esta propiedad de bisagra parece comenzar a atenuarse alrededor de la misma cantidad de glutaminas que causa enfermedades en pacientes con EH.

Además de estos nuevos descubrimientos sobre la [proteína huntingtina](#), y cómo perjudica a la salud; también nos brinda nuevas ideas sobre posibles tratamientos, al cambiar el comportamiento de la PACSIN1 o el mecanismo que controla el marcaje de fosfo.

Lo que no hemos descubierto

Esto no sería un artículo de HDBuzz sin una advertencia final. En este caso, creemos que es importante recalcar ciertos aspectos sobre lo que la investigación *no* resuelve, contrario a lo que podría haber leído por la red.

CBC News informó que este trabajo “evita la necesidad de llevar a cabo ensayos con ratones”, ya que los hallazgos de Truant se pudieron probar en células humanas. Por desgracia, eso no es cierto. Las células humanas **podrían** usarse para identificar con facilidad qué fármacos ayudarían al mejor funcionamiento de la ‘bisagra’, pero dichos fármacos deberán probarse primero en animales, sin excluir a los ratones. Para vencer la EH, necesitaremos toda la ayuda que podamos obtener. Ningún modelo animal es perfecto para desarrollar fármacos, pero ni las células humanas ni los pacientes crecen en los árboles. Los diferentes sistemas modelo aportan información útil para ayudarnos a avanzar.

Otra cosa que este trabajo no nos proporciona es una comprensión completa de cómo el problema de las bisagras hace que la [proteína huntingtina](#) se vuelva dañina. En el campo de la investigación, la mayor parte del tiempo, cuando resolvemos una cuestión, nos vemos ante otro interrogante, que requiere más trabajo para resolverlo. A partir de ahora, el equipo de Truant, entre otros, trabajará para tener una idea más detallada de cómo la bisagra oxidada de la huntingtina afecta al funcionamiento de las células y el cerebro. Y convertir estos hallazgos en tratamientos para pacientes requerirá aún más trabajo. ¡Entonces, sigamos adelante!

Los tres autores del artículo descrito en este artículo tienen conexiones con HDBuzz: Nick Caron es traductor, Carly Desmond es escritora y Ray Truant es asesor científico. Ninguno de ellos participó en la decisión de escribir este artículo ni en su contenido.

[Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)





Más información

[Artículo original en PNAS \(acceso libre\)](#) [La página web del Laboratorio de Truant en la Universidad McMaster](#)

Artículo

[22 de agosto de 2018: Publicado por primera vez 22 de agosto de 2018: Cambios menores](#)

Temas

[modelos celulares](#) [modificación post-translacional](#) [función de la huntingtina](#)

[Más ...](#)

Artículos relacionados

[La huntingtina coge un martillo: reparación del ADN en la EH](#)

20 de diciembre de 2017

[Nuevas funciones de la huntingtina: eliminando la proteína sana para entender su función](#)

24 de octubre de 2017

[Los beneficios de la migración aplicados a la enfermedad de Huntington](#)

15 de mayo de 2017

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

- Glosario
- **proteína huntingtina** Proteína producida por el gen de la EH
- **aminoácidos** los componentes esenciales que forman las proteínas
- **glutamina** el fragmento formado por aminoácidos que se repite demasiadas veces al comienzo de la proteína huntingtina mutada
- **PACSIN** una proteína normal que puede contribuir al funcionamiento de la huntingtina
- [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

Suscríbese 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/134>

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.