

## ¿El estudio con un nuevo fármaco para la Enfermedad de Huntington está en el buen camino (Trk)?



Un estudio en animales EH revela que un fármaco de molécula pequeña podría ser una diana efectiva para tratar la EH

Por Joseph Ochaba el 18 de febrero de 2014

Editado por Dr Jeff Carroll; Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 02 de enero de 2014

---

*Un reciente titular de la Sociedad de Neurociencia (SNF) describe el trabajo realizado por investigadores de Stanford con un fármaco que “reduce los cambios cerebrales y deficiencias motoras asociadas con la enfermedad de Huntington.” El medicamento funciona mediante la imitación de una sustancia química que actúa como un fertilizante cerebral llamada “BDNF”, que tiene un importante trabajo de mantenimiento de las células del cerebro sanas. Mientras que este nuevo fármaco mejoró algunos síntomas de la EH en ratones, todavía queda un largo camino hasta la clínica. ¿Qué es lo que han encontrado?*

### ¿En qué consiste el descubrimiento?

Los científicos saben que los síntomas de la EH son causados por una mutación genética que cambia la forma de una proteína, que llaman **huntingtina**. El cambio en la forma de la proteína huntingtina parece que es venenoso, y también hace que sea menos eficaz a la hora de realizar su función normal en la célula.

Sabemos desde hace más de una década que una de las funciones normales de la proteína huntingtina es el ayudar a las células a crear un nutriente cerebral fundamental llamado **factor neurotrófico derivado del cerebro o BDNF**. Cuando se muta la proteína huntingtina, una de las consecuencias es que el cerebro tiene niveles más bajos de BDNF - de hecho, algunos científicos creen que estos niveles bajos de BDNF y sus efectos a través de un receptor conocido como TrkB (explicaremos esto más adelante) contribuye en el desarrollo de los síntomas de la EH.



Los factores neurotróficos, como el BDNF, actúan como fertilizantes que promueven el crecimiento del cerebro.

### Fertilizantes del cerebro

El BDNF es lo que los científicos llaman un **factor neurotrófico**, una sustancia química (¡una proteína para los frikis!) que ayuda a las células del cerebro a crecer más rápidamente y a desarrollar conexiones más fuertes. Estos factores neurotróficos son esencialmente los

fertilizantes “milagrosos” del cerebro.

Una característica interesante del BDNF, en particular, es que se fabrica por las células de la corteza (la parte intrincada y arrugada, más externa del cerebro) y que se lleva a las células en el cuerpo estriado (un área interna profunda del cerebro). Dado que el cuerpo estriado es la parte más afectada del cerebro en la EH, este proceso de apoyo de las células entre sí transportando BDNF, es un proceso atractivo de estudiar en la EH.

De hecho, varios estudios anteriores en ratones durante los últimos años, han utilizado varios trucos para hacer que el cerebro fabrique más BDNF, y estos estudios han demostrado que esto es beneficioso para algunos de los síntomas. Esto tiene sentido - los pacientes con EH y los ratones tienen niveles bajos de BDNF, por lo que su administración podría ayudar a las células del cerebro a mantenerse sanas durante más tiempo.

Básicamente, el BDNF mejora la función de las células cerebrales llamadas neuronas, incluso fomenta que crezcan nuevas neuronas y protege a las ya existentes del estrés y de la muerte. Cuando se rocía BDNF sobre las neuronas en una placa de Petri, las neuronas brotan y les crecen las ramas necesarias para el aprendizaje y la comunicación entre las células del cerebro, como una planta bien alimentada.

Administrar BDNF en el cerebro es fácil en el laboratorio, pero realmente difícil en la clínica. Es bastante fácil bombear una gran cantidad del producto químico en un pequeño cerebro de ratón, pero administrarlo a grandes cerebros humanos es mucho más difícil. Esto ha dejado a los científicos un poco atascados - administrar más BDNF en el cerebro probablemente ayudaría a la EH, pero hasta ahora no se han tenido las herramientas para administrarlo.



Administrar BDNF en el cerebro es fácil en el lab, pero realmente complicado en la clínica.



## Abriendo la cerradura adecuada

Los productos químicos como el BDNF no sólo se encuentran dentro de las células cerebrales, cuando están fuera de la célula son como llaves intentando encontrar la cerradura adecuada para abrirla. De hecho, cada célula tiene miles de candados en la superficie, y sólo unos específicos pueden encajar en la llave correcta. Una sustancia química como el BDNF sólo abre ciertas cerraduras si se coloca de una manera correcta.

Uno de los grandes problemas de la administración directa de BDNF en el cerebro es que tiene al menos dos cerraduras diferentes que tiene que abrir, que sepamos. Estas cerraduras diferentes (llamados **receptores** por los científicos, y hechas de proteínas) se llaman **TrkB** (pronunciado “track-be”) y p75. Cada receptor es como una cerradura que abre la puerta a diferentes procesos dentro de la célula.

En función de la cerradura con la que interactúa el BDNF, puede abrir puertas totalmente diferentes y ¡tener efectos opuestos en la célula! Por ejemplo, cuando el BDNF abre la cerradura TrkB, se activa una señal en la célula que inhibe un proceso de muerte celular. ¡Esta

es una buena noticia para la celda!

Sin embargo, cuando el BDNF abre la cerradura p75, se activa una proteína llamada JNK (pronunciado "junk" que significa basura), que a su vez pasa el mensaje a matar la célula. ¡No tan buenas noticias!

Con lo que, una única señal química ( BDNF) provoca dos mensajes completamente opuestas dentro de la célula. Esto significa que es muy importante el equilibrio de abrir las cerraduras TrkB y p75. De hecho, las células con la mutación de la EH parecen tener demasiadas cerraduras p75 abiertas y demasiado pocas cerraduras TrkB abiertas, un desequilibrio que podría ayudar a contribuir a la muerte temprana de la célula en el cerebro EH.



Cuando el BDNF llega a la superficie de una célula, sólo puede actuar si llega al receptor apropiado. Funciona un poco como una llave en una cerradura.

Debido a la falta de BDNF y al desequilibrio en las cerraduras en las células cerebrales de la EH, los científicos han estado buscando fármacos que podrían abrir la cerradura TrkB, sin abrir la cerradura p75. Este sería un buen truco y también podría proporcionar una sustancia química más pequeña que pudiera llegar más fácilmente al cerebro.

## ¿Están en el buen camino?

En un estudio reciente, científicos dirigidos por el investigador experto en EH, Dr. Frank Longo en Stanford, California estudian formas de impulsar la actividad de los receptores TrkB en dos tipos diferentes de ratones con EH. Específicamente, el grupo de investigación de Longo probó los efectos de un fármaco llamado LM22A-4, que activa el receptor TrkB en las células nerviosas sin activar el receptor p75.

Los investigadores encontraron que LM22A-4 llega al cerebro (¡una gran hazaña para muchos estudios con fármacos!), y también corrige el desequilibrio de los sobrecargados receptores p75 y los poco activos receptores TrkB. El tratamiento en ratones con LM22A-4 aumentó la actividad TrkB y también dio lugar a algunas mejoras en los síntomas de la EH en los cerebros de los ratones tratados.

En concreto, los agregados de proteína huntingtina mutada que normalmente se acumulan en el cerebro en la EH, se redujeron en los ratones tratados con LM22A-4. El fármaco redujo la inflamación y previno la pérdida de las ramas estructurales que se encuentran en las células del estriado y que se ven afectadas en la EH.



Los ratones EH a los que se les administró LM22A-4 realizaron mejor varias tareas motoras que los investigadores utilizan para estudiar los problemas de movimiento de la EH en animales



Además, los ratones EH tratados con LM22A-4 mejoraron en varias tareas motoras que los investigadores utilizan para estudiar los problemas motores de la EH en animales. Los ratones tratados podían bajar más rápido por un poste vertical y se sujetaban más fuerte cuando colgaban de un alambre. Sin embargo, el fármaco parecía no tener ningún efecto en cómo los animales corrían sobre una barra giratoria (imagina un leñador tratando de permanecer de pie sobre un tronco que gira) o en el tiempo de supervivencia de los ratones.

## ¡Extra! ¡Extra!

Este trabajo proporciona un posible nuevo objetivo tentador para el tratamiento de la EH y pone de relieve la importancia del estudio del BDNF y sus aliados en la EH. Por desgracia, como es habitual, el titular que puso la prensa al anunciar este trabajo se centra en lo positivo y no tiene en cuenta algunos de los resultados menos interesantes del estudio.

Por ejemplo, un resultado importante que el comunicado de prensa no menciona es que el compuesto no se extendía más corta duración de la vida del ratón. Todos esperamos que un tratamiento efectivo para la EH evitaría la muerte temprana de la enfermedad! Además, los ratones fueron protegidos de algunos, pero no todos, los déficits en el control de movimiento causado por la mutación de la EH. De hecho, los autores fueron cuidadosos en señalar estas preocupaciones en su informe sobre el estudio.

¿Debemos creer las mejoras reportadas, sin preocuparse por las cosas que no se han mejorado? Esto es imposible de decir sin más trabajo en animales, y lo ideal sería un estudio en humanos de un fármaco que activa el TrkB.

Esta investigación proporciona cierto apoyo a un estudio mayor con LM22A-4, o drogas como él, como una posible terapéutica para la enfermedad de Huntington. Teniendo en cuenta lo mucho que los científicos tienen interés en BDNF en EH, usted puede estar seguro de que más trabajo está ocurriendo laboratorios de todo el mundo para poner a prueba este planteamiento y responder a las preocupaciones planteadas por este estudio.



En un futuro, se podrían aumentar los niveles cerebrales de BDNF tomándose una pastilla de un fármaco que funcionase como el LM22A-4, en lugar de tener que inyectar en el cerebro la terapia génica.

---

*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

**inflamación** Activación del sistema inmune, que se cree que está implicado en el proceso de la EH

**agregados** Grupos de proteínas que se forman dentro de las células en la enfermedad de

Huntington y otras enfermedades degenerativas

**Receptor** una molécula que está en la superficie de la célula y que indica a las sustancias químicas que se unan

**BDNF** factor neurotrófico derivado del cerebro: es un factor de crecimiento que podría proteger a las neuronas en la EH

---

© 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 03 de julio de 2017 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/153>