

Reunión sobre Terapias en la EH 2014: día 1

HDBuzz informa sobre el primer día de las sesiones científicas de la Reunión sobre Terapias de 2014 en Palm Springs.



Por Professor Ed Wild

04 de marzo de 2014

Editado por Dr Jeff Carroll

Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 26 de febrero de 2014

La Reunión sobre Terapéutica en la Enfermedad de Huntington, que se celebra anualmente, es el mayor encuentro científico centrado en los tratamientos para la EH. Este es nuestro informe del día de apertura de las sesiones científicas de la Reunión.

Sesión matutina: Nuevos Objetivos Terapéuticos

09:05 - Buenos días desde la Reunión sobre Terapias para la Enfermedad de Huntington en Palm Springs. Ed y Jeff tuiteando las sesiones científicas del día de hoy.

09:07 - La primera sesión es sobre "nuevos objetivos". Para los buscadores de fármacos, un objetivo es algo que se puede modificar con un medicamento, con el fin de poder tratar la EH.



Jim Gusella durante su presentación en la Reunión en la que mostró datos muy interesante que sugieren que una variación genética tiene efecto sobre la edad de comienzo de la EH.

09:11 - **Dan Lavery**, de CHDI, dice que más de 80 empresas farmacéuticas y de biotecnología han expresado su interés en la terapéutica de la EH

09:15 - **William Yang**, UCLA, comenzó las charlas científicas haciendo algunas preguntas provocadoras como '¿por qué la EH tarda 30-40 años en desarrollarse?'

09:20 - Uno de los problemas con el que se enfrentan los científicos es que ¡hay demasiados objetivos potenciales! Hay muchas cosas que van mal en las células que tienen la mutación

9:21 - El segmento final de la proteína huntingtina - llamada la 'región N-terminal' - parece ser el trozo más perjudicial.

9:21 - La región N terminal de la huntingtina contiene la mutación de CAG expandido, y controla cómo se comporta la proteína en las células.

09:26 - El grupo de Yang está creando nuevas cepas de ratones con EH para poner a prueba las ideas acerca de cómo los cambios en la región N-terminal afectan a la progresión de la enfermedad

09:31 - Al eliminar el extremo N-terminal de la proteína EH empeoran notablemente los síntomas de la EH.

09:36 - El grupo de Yang también está interesado en comprender cómo los procesos normales de envejecimiento afectan a la progresión de la EH.

09:39 - Una cosa que sucede en el envejecimiento es el daño del ADN, lo cual es malo para las células. Este tipo de daño se acelera en la EH, ¿eso importa?

9:41 - El laboratorio de Yang está utilizando ratones con deficiencias en las vías específicas de reparación del ADN para probar la idea de que el daño del ADN podría contribuir a la EH.

09:52 - Sorprendentemente, la reducción parcial de los niveles de un gen que daña el ADN parece hacer que los ratones con EH mejoren un poco.

09:56 - Como si la genética no fuera lo suficientemente complicada, **Ernest Fraenkel** del MIT, está interesado en los cambios "epigenéticos" en la EH.

09:58 - "La epigenética" es el estudio de cómo las células activan y desactivan unos genes concretos utilizando unas pequeñas banderas químicas pegadas en el ADN.

09:59 - El grupo de Fraenkel ha encontrado cambios generalizados en la "programación del ADN" en las células con la mutación de la EH, lo que abre nuevas vías de investigación.

10:11 - La alteración de la programación "epigenética" observada por el grupo de Fraenkel podría ayudar a explicar los cambios observados en la regulación de genes en la EH.

10:19 - El laboratorio de Frankel también está trabajando para desarrollar técnicas de computación para ayudar a los científicos a entender enormes conjuntos de datos.

11:06 - Como la tecnología computacional ha mejorado, investigadores de la EH se han visto nadando en datos de pacientes y modelos animales.

11:09 - **Jim Rosinski**, de CHDI, es un experto en computación que se especializa en dar sentido a los “grandes datos” para los científicos de la EH.

11:15 - **Rosinski**: tenemos que hacer tantas mediciones como sea posible en los modelos animales y en las personas, para entender cómo produce el daño la mutación.

11:16 - **Rosinski**: tenemos confianza de que haciendo pequeños cambios en la química y en la biología de los pacientes se pueden producir grandes beneficios a lo largo de la vida.

11:21 - Rosinski está utilizando diferentes técnicas para estudiar los ratones con diferentes tamaños de la mutación de la EH, a lo largo de la vida.

11:22 - Una técnica utilizada es ‘la secuenciación del ARN’, para observar qué genes se activan y se desactivan a lo largo de la vida de un ratón con EH

11:24 - Como era de esperar, el mayor predictor de los cambios en la activación de los genes fue el número de repeticiones CAG.

11:27 - El cuerpo estriado (la parte del cerebro que antes muestra cambios en la EH) fue la zona que mostró mayor cantidad de genes con expresión alterada en los ratones de Jim.

11:34 - Cuando varios genes relacionados han alteran conjuntamente, podemos obtener pistas sobre qué funciones de las células se modifican en la EH.

11:36 - **Rosinski**: sorprendentemente se han observado cambios en la regulación de los genes en el hígado de los modelos de ratón de la EH.

11:40 - Es emocionante saber que como Rosinski informó, los grandes conjuntos de datos generados están disponibles para cualquier persona que quiera utilizarlos. ¡Mola la ciencia abierta!

11:41 - Cualquier científico que quiera analizar este enorme conjunto de datos puede encontrarlos en: http://chdifoundation.org/?page_id=911

11:43 - El investigador de la EH **Jim Gusella** nos habla en la conferencia sobre sus esfuerzos a lo largo de 20 años en busca de “modificadores genéticos” que afecten a la aparición de los síntomas de la EH

11:44 - Un “modificador genético” es un cambio en la secuencia genética que hace que una persona experimente un inicio más temprano o más tardío de los síntomas de la EH

11:45 - Aunque la EH es siempre causada por una mutación en el gen de la EH, los cambios en otros genes pueden influir en la rapidez con que se desarrolla la enfermedad

11:47 - A través de todo nuestro genoma, se observan cambios de secuencia en 1 de cada 1.000 “pares de bases” del código del ADN

11:49 - Gusella encabeza un “Estudio sobre la Amplia Asociación del Genoma”, donde se examina todo el genoma en busca de variaciones que puedan influir en la aparición de los

síntomas de la EH.

11:53 - Se han hecho muchos estudios sobre “modificadores genéticos” en busca de conexiones entre la variación en los genes individuales y los síntomas de la EH

11:54 - Gusella sugiere que estos primeros estudios no se han enfrentado a un escrutinio, y que se necesita un enfoque más holístico

12:00 - Gusella y sus colegas se hacen la siguiente pregunta: “¿existe alguna variación genética que haga que la EH aparezca más temprano o más tarde?”

12:02 - Para encontrar una respuesta están usando información de un gran número de pacientes con EH de varios estudios: COHORT, REGISTRY, PREDICT, ...

12:03 - ¡En este estudio se ha analizado el ADN de más de 4.050 sujetos con EH! Esto demuestra la importancia de la participación en la investigación de muchas familias con EH

12:04 - Gusella informa que cree haber encontrado indicios del primer modificador válido de la edad de inicio de la EH

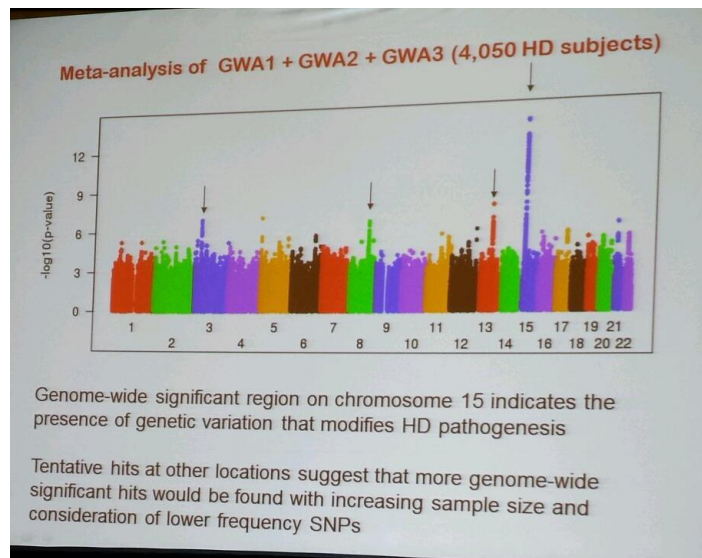
12:08 - Esto podría ser una herramienta de gran valor: el análisis pormenorizado de esta variación de la secuencia dará a los científicos nuevos conocimientos sobre cómo progresa la EH

12:11 - Todavía no está claro qué genes específicos modifican la edad de inicio de la EH, pero esta evidencia nos acerca mucho para averiguarlo

Sesión de la tarde: Nuevos enfoques terapéuticos

14:17 - **Jan Vesper**, un neurocirujano de Alemania, describe su trabajo en el que aplicación una técnica llamada “estimulación cerebral profunda (DBS)” en pacientes con EH

14:18 - La DBS utiliza pequeños electrodos para estimular regiones específicas del cerebro, para más información puede leer HDBuzz: <http://en.hdbuzz.net/102>



Este "gráfico tipo Manhattan" muestra los datos de Gusella, procedentes de más de 4.000 pacientes voluntarios, que sugieren que un modificador genético puede estar presente en el cromosoma 15.

14:25 - Vesper está realizando un ensayo clínico con DBS en 6 pacientes con EH para ver si este enfoque es beneficioso para los síntomas motores de la EH

14:35 - Los primeros resultados sugieren que podría haber un beneficio para los síntomas motores, pero se necesita más trabajo, ya que la técnica es compleja

14:36 - Sobre la base de estos resultados iniciales, se planea un estudio más amplio para investigar la DBS en la EH a través de múltiples centros de estudio

14:42 - Este estudio mediante DBS va a comenzar ahora en Europa y reclutará 20 pacientes a tener una mejor idea de si es beneficioso en la EH

14:57 - **Gill Bates** está interesada en los cambios en el tejido muscular de la EH, utilizando modelos de ratón para estudiar los cambios que acompañan a la enfermedad

15:00 - Los ratones EH tienen problemas musculares y la escasa información sobre los pacientes con EH sugieren que también hay cambios

15:03 - Uno de los beneficios de comprender los problemas musculares de la EH es que son más accesibles para el tratamiento en comparación con el cerebro

15:06 - El equipo de Bates está trabajando con un experto en drogas que refuerzan los músculos. Estos fármacos son beneficiosos en sus ratones con EH

15:09 - Los ratones tratados mantienen su fuerza de agarre y no pierden tanto peso como los ratones con EH no tratados

15:25 - **Bates:** varios fármacos que se están probando en otras enfermedades pueden tener efectos similares al fármaco muscular que ella ha probado en sus ratones con EH

15:26 - **Bates:** la cantidad de masa muscular en la EH es desconocida por lo que los posibles beneficios de este enfoque son difíciles de predecir

16:10 - **Chris Colwell** de UCLA está hablando del “ritmo circadiano” - que es la capacidad del cuerpo para regular las cosas según sea de día o de noche

16:11 - Algunos ritmos circadianos, como dormir y despertarse, son obvios. Otros, como los cambios hormonales, lo son menos.

16:13 - Otros ritmos circadianos pueden ser los cambios en la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca y la presión arterial

16:14 - Muchos ritmos circadianos van mal en los modelos de ratón de la enfermedad de Huntington - y en pacientes humanos también.

16:17 - Muchos ritmos circadianos son menos fiables con el envejecimiento normal. Así que los cambios en la EH podrían ser formas exageradas de este efecto.

16:19 - El cerebro controla los ritmos circadianos mediante señales eléctricas y químicas. Los cerebros de los ratones con EH no pueden generar los ritmos eléctricos normales

16:21 - Todavía no está claro por qué los ritmos circadianos fallan en el cerebro al comienzo de la EH. Sin embargo, estos cambios podrían ser importantes, y potencialmente tratables.

16:23 - Otros órganos como el hígado, los riñones y los pulmones tienen ritmos circadianos también. Están controlados por el cerebro

16:23 - Estos relojes situados en los órganos “periféricos” también podrían llegar a estar desordenados en la EH a través de la acción del gen de la EH, que está presente en todas las células.

16:29 - Para más información sobre artículos en HDBuzz sobre el sueño y la EH, visite: <http://en.hdbuzz.net/120> y <http://en.hdbuzz.net/115>

16:34 - En nuestro artículo sobre la melatonina y la EH, se perfila un posible tratamiento para los problemas de sueño. Se trata de una hormona cerebral reducida en la EH: <http://en.hdbuzz.net/057>

16:43 - El último orador de hoy es **Beth Stevens** del Hospital para Niños de Boston.

16:43 - Stevens estudia las sinapsis - las conexiones entre las neuronas.

16:44 - Hay conexiones inesperadas entre las sinapsis y el sistema inmune

16:46 - Unas sustancias químicas llamadas ‘proteínas del complemento’, que están involucradas en el sistema inmune, también controlan la formación de sinapsis

16:47 - Las sinapsis se están formando y rompiendo todo el tiempo en nuestro cerebro y en la EH este proceso va mal.

16:49 - Una parte importante del desarrollo del cerebro es la 'poda' de las sinapsis no deseadas.

16:49 - En parte, la poda de sinapsis está controlada por la actividad eléctrica de las neuronas. Las conexiones que se utilizan son propensas a sobrevivir.

16:52 - La desconexión real de sinapsis no deseadas se controla a nivel molecular por una proteína denominada complemento C1q.

16:54 - La microglia, las células inmunitarias del cerebro, puede producir Q1q. De hecho, es utilizado para combatir a los invasores no deseados, como las bacterias.

16:55 - Pero C1q también puede 'señalar' las sinapsis que precisan ser eliminadas.

16:59 - Una vez marcadas por Q1q, la microglia viene y se come las sinapsis no deseadas.

17:04 - ¿Qué tiene esto que ver con la EH? Sabemos que hay demasiado complemento en los cerebros de la EH. ¿Podría esto estar contribuyendo a los problemas de la sinapsis?

17:05 - La microglía también funciona mal en la EH - es hiperactiva. ¿Puede que esto lleve a que las sinapsis sean eliminadas de manera incorrecta?

17:06 - Stevens está estudiando la microglia y proteínas del complemento en modelos de ratón con la enfermedad de Huntington.

17:09 - ¿En los cerebros de los ratones con la EH, es la proteína del complemento dirigida a las células más vulnerables y acelerando los daños?

17:12 - **Stevens:** Parece que las proteínas del complemento que se pegan a las sinapsis en el cerebro de los ratones con EH están relacionadas con la pérdida de sinapsis.

17:13 - **Stevens:** este vínculo entre el sistema inmunológico y las sinapsis en la EH sugiere que tratar de restaurar la función inmune normal podría ser útil

17:15 - Stevens ha desarrollado nuevas formas de estudiar y medir las interacciones entre el complemento, microglia la y las sinapsis en la EH

Conclusiones finales

Hoy ha sido un día lleno de emocionante ciencia. Años de trabajo preliminar en la clínica y en el laboratorio están llegando a buen puerto y está claro que el ritmo de la investigación en la EH es cada vez mayor. Después de casi 20 años de trabajo, los investigadores han sido capaces de analizar un número suficiente de pacientes con EH para empezar a identificar de forma fiable los genes cuya variación contribuye a la edad de aparición de la EH. Sorprendentemente, hoy hemos visto un enorme conjunto de datos sobre EH liberados a internet para que cualquiera los pueda analizar. Los científicos estudian la EH en todo el

cuerpo, no sólo el cerebro, proporcionando esperanza para las intervenciones terapéuticas. El programa de mañana parece igual de emocionante, así que ¡estate atento al resumen de mañana por la noche!

Dr. Wild ha recibido una beca de investigación de la Fundación CHDI, la organización sin ánimo de lucro que organiza la Reunión sobre Terapias. Los gastos de viaje y alojamiento del Dr. Wild han sido pagados por CHDI porque su investigación ha ganado un premio por presentar un póster en la Reunión sobre Terapias del 2013. Dr. Carroll no tiene ningún conflicto que declarar. Ni la Fundación CHDI ni ninguna otra entidad tiene ningún control sobre el contenido de HDBuzz. [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)

GLOSARIO

estimulación cerebral profunda estimulación directa del cerebro utilizando impulsos eléctricos mediante diminutos electrodos

Proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

Repeticiones CAG El tramo de ADN, al principio del gen de la EH, que contiene una numerosa repetición de la secuencia CAG aparecerá en personas que desarrollarán EH.

Ensayo clínico Experimentos muy bien planeados diseñados para responder determinadas preguntas sobre cómo afecta un fármaco a humanos

Melatonina una hormona producida por la glándula pineal, que es importante en la regulación del sueño

circadiano un ritmo circadiano es algo que se repite cada día, como el patrón de vigilia-sueño del cuerpo

terapias tratamientos

microglia las células inmunes del cerebro

Sinapsis lugar de la conexión entre dos neuronas en el cerebro

hormona Mensajeros químicos, producidos por glándulas y liberados a la sangre, que modifican la forma en que se comportan otras partes del cuerpo

genoma el nombre que se le da a todos los genes que tienen todas las instrucciones para formar una persona u otro organismo

ARN compuesto químico similar al ADN, que forma las moléculas 'mensajeras' que utilizan las células, como copias de trabajo de los genes, cuando fabrican las proteínas.

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.