La cabeza del rebaño: el metabolismo y los biomarcadores en la EH

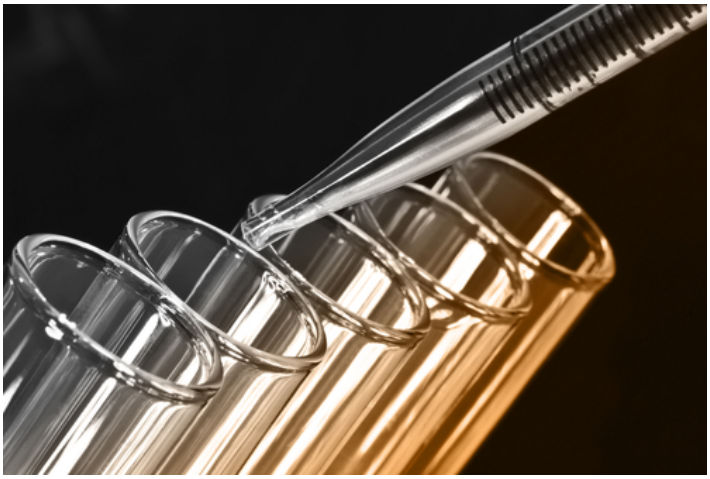
Las ovejas pueden ayudarnos a identificar biomarcadores en la EH y los cambios metabólicos presintomáticos

Por Dr Leora Fox | **02 de julio de 2018** | **Editado por Dr Jeff Carroll** | **Traducido por Aura Chanzá Chaqués** | **Publicado originalmente el 27 de marzo de 2017**

Además de afectar al movimiento, el estado de ánimo y la razón, la EH supone un conjunto de cambios en el cuerpo que pueden resultar difíciles de predecir en diferentes individuos. Recientemente, los investigadores identificaron recurrentes cambios tempranos en el metabolismo al estudiar un grupo de ovejas con EH. Este gran modelo animal está ayudando a los científicos a rastrear sustancias alteradas en la sangre que podrían predecir el desarrollo de la EH y la respuesta al tratamiento.

Metabolismo interrumpido en la EH

Las personas con la enfermedad de Huntington suelen experimentar una pérdida extrema de peso, también conocida como caquexia. Aparte del exceso de movimiento, la caquexia es uno de los signos más característicos de la EH; aunque tradicionalmente haya sido difícil de explicar. En un principio se pensó que esta pérdida de peso se debía al movimiento constante y repetitivo de la corea quemando energía en exceso, o a la creciente dificultad para comer y tragar. Sin embargo, un completo análisis químico de muestras de tejido y sangre de pacientes y modelos de organismos ha conducido a nuevas teorías sobre la pérdida de peso en la EH. De hecho, la caquexia implica un conjunto complejo de cambios en el metabolismo celular, lo que significa que la EH afecta a la capacidad del cuerpo para transformar los alimentos en energía.



El seguimiento de un grupo de metabolitos clave en la sangre durante un período de 24 horas podría predecir el estado de una enfermedad del ganado ovino.

El seguimiento de los cambios metabólicos en la EH es un objetivo importante, en parte porque nos ayuda a hacer frente a la pérdida de peso. Y además, mediante el estudio de los efectos de la EH fuera del cerebro, podríamos identificar nuevos biomarcadores que podrían usarse para predecir la evolución de la EH. Los biomarcadores pueden hacer que las pruebas diagnósticas y farmacológicas sean más fáciles y fiables, especialmente por vía sanguínea. También pueden ayudarnos a comprender cómo la EH afecta a otras facetas de la vida, como la energía, el apetito y el sueño. Unos investigadores del Reino Unido y Australia hace poco analizaron la sangre de un notable modelo animal: ovejas con la enfermedad de Huntington. Sus hallazgos revelaron diferencias sorprendentes entre ovejas corrientes y aquellas con la EH que nos ayudan a comprender el metabolismo alterado en la EH y contribuyen a la búsqueda de biomarcadores en la EH.

Investigar la EH midiendo metabolitos

A medida que las células descomponen los azúcares, las proteínas y las grasas de los alimentos, los nutrientes se convierten en energía. Este proceso genera miles de sustancias, conocidas como *metabolitos*. Debido a la abundante cantidad de metabolitos circulando por la sangre o en el líquido que baña el cerebro, medir sus niveles es una forma habitual de estudiar los cambios metabólicos. Los investigadores pueden realizar un estudio *metabolómico* en el que miden simultáneamente cientos o miles de metabolitos en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) o tejido. Y así, cuando comparamos las muestras de individuos sanos con las de pacientes con EH, podemos comprender mejor qué tipo de cambios están asociados a la enfermedad.

A partir de estos estudios, hemos aprendido que la EH altera muchos metabolitos, pero por desgracia, los datos experimentales a menudo no son consistentes. Los metabolitos pueden variar mucho entre individuos e incluso en una misma persona. Los niveles pueden cambiar en función de la hora del día, o de si la persona acaba de comer o dormir, también dependiendo de sus niveles de estrés o de lo último que ha comido. Por lo que estos factores resultan muy difíciles de controlar. A menos que los participantes pasaran las 24 horas del día en un centro durante meses, comiendo exactamente la misma dieta y durmiendo exactamente en el mismo horario, sería muy complejo determinar qué cambios metabólicos se deben a la EH y cuáles a otros factores.

Al igual que con muchas otras preguntas biológicas, los científicos generalmente se enfrentan a estas incógnitas mediante el estudio de ratones de laboratorio, ya que se puede controlar al detalle su alimentación y desarrollo. El inconveniente es que los roedores procesan los alimentos y la energía de una manera bastante diferente a los humanos. Por ejemplo, tienen metabolitos diferentes, su tasa metabólica es mucho más alta y, de hecho,

no pueden vomitar para deshacerse de las toxinas. Pese a ello, no se descarta su investigación metabólica, aunque los investigadores de la EH preferirían utilizar un modelo más grande o quizás más apropiado para buscar biomarcadores.

Ovejas con EH

Ya hemos hablado de las investigaciones con ovejas con la enfermedad de Huntington en otras ocasiones. La profesora Jenny Morton de la Universidad de Cambridge ayudó a promover el uso de ovejas genéticamente modificadas para estudiar la EH. Morton también dirigió hace poco el estudio acerca de sus metabolitos, junto con investigadores del Reino Unido, Australia y los Países Bajos. Y usted se estará preguntando "¿por qué ovejas?"; hay varias respuestas. Primero, el cerebro y el cuerpo de una oveja se aproximan mucho más al tamaño humano, y su composición química es similar. Las ovejas son capaces de aprender tareas de comportamiento complejas, y no son caras de mantener, si se dispone de espacio (hola, Australia). Durante un estudio metabólico, lo más importante es controlar minuciosamente los horarios de alimentación, descanso, ejercicio y sueño de las ovejas. Cada oveja puede disponer de un aparato especial para recoger muestras de sangre durante todo el día sin molestarlas demasiado.

Las ovejas con EH que se estudiaron en este experimento tenían 5 años. La vida de una oveja puede variar mucho dependiendo del entorno, la dieta y el cuidado, pero Morton estima que 5 años equivalen aproximadamente a un tercio de su vida. Dado que el modelo se creó hace casi una década, ella y su equipo han probado exhaustivamente muchos aspectos de su biología, actividad cerebral y comportamiento. Hasta ahora, las ovejas se consideran presintomáticas. Es decir, no han mostrado signos de desarrollar la EH, a excepción de presentar interrupciones en los ciclos de sueño y pequeños cambios en el cerebro.

Cambios metabólicos tempranos en ovejas con EH

Para examinar las diferencias metabólicas entre las ovejas con y sin la EH, los investigadores recogieron varias muestras de sangre durante 24 horas; más tarde verificaron los niveles de 130 metabolitos. Les sorprendió observar que, a pesar de no mostrar otros signos de enfermedad, los niveles de muchos metabolitos eran poco usuales.

> **«Aunque las ovejas con EH no han mostrado otros signos de enfermedad, los niveles de muchos metabolitos fueron anormales »**

En particular, los hallazgos mostraron cambios problemáticos en un importante proceso metabólico conocido como el ciclo de la urea. El ciclo de la urea elimina una toxina llamada amoníaco que normalmente se produce cuando las proteínas se descomponen para obtener energía. Las células deben convertir gradualmente el amoníaco (tóxico) en la urea (menos tóxica), que el cuerpo expulsará en forma de orina. Para ver si el ciclo de la urea funciona

correctamente, los investigadores pueden medir los niveles de urea y otros metabolitos formados durante el proceso. Dos de ellos son la citrulina y la arginina, ambos son bloques de proteínas, también conocidos como aminoácidos. Morton y sus colaboradores detectaron que los niveles de citrulina, arginina y urea aumentaban en la sangre de las ovejas de 5 años con EH. Lo que significa que el ciclo de la urea se ve alterado en la EH presintomática.

La arginina y la citrulina también están estrechamente relacionadas con la producción de óxido nítrico, una molécula que contibuye a la comunicación entre células y a la circulación sanguínea. Aunque los investigadores no pudieron medir el óxido nítrico directamente en este estudio, se tendrá en cuenta para futuras investigaciones. Resulta interesante que hace poco se hayan identificado el óxido nítrico y las interrupciones del ciclo de la urea en modelos de ratón con EH. También hay pruebas que respaldan que la huntingtina mutada podría contribuir a la degradación de los aminoácidos. Otro conjunto de metabolitos que se vieron afectados fueron los esfingolípidos; unas sustancias grasas que ayudan a formar la barrera protectora que rodea las células nerviosas. Las ovejas con EH tenían niveles más bajos de esfingolípidos en sangre, lo que podría indicar una temprana degeneración o disfunción del cerebro.

El uso de metabolitos como biomarcadores

Entonces, ¿se podría usar uno de estos metabolitos desregulados como biomarcador en personas? No exactamente. Es poco probable que medir un único metabolito sanguíneo sea una forma viable de controlar la progresión o regresión de la enfermedad. Sin embargo, Morton y sus colaboradores descubrieron que el seguimiento de un grupo de metabolitos clave durante un período de 24 horas podría predecir el estado de una enfermedad del ganado ovino. Gracias a unos cálculos matemáticos complejos, identificaron un conjunto de 8 sustancias en sangre que podrían controlarse juntas para distinguir entre ovejas normales y con EH. Según los niveles de estos 8 metabolitos, pudieron predecir con un 80% de fiabilidad si una oveja tenía el gen de la EH. En resumen, bajo un control minucioso, los investigadores encontraron un grupo de metabolitos ovinos que cambian constantemente en la enfermedad presintomática.

Esto nos acerca al primero de los tres objetivos principales de la investigación sobre biomarcadores: (1) encontrar un cambio que ocurra de manera fiable en el cuerpo durante la EH, (2) ver si el cambio se vuelve más drástico con el tiempo y (3) determinar si un medicamento puede corregir dicho cambio o ralentizarlo. Si continúa mejorando y consigue el debido reconocimiento, este método de combinar múltiples metabolitos sanguíneos podría ser útil para comprender si un tratamiento podría estar retardando la evolución de la EH.

Próximos pasos

Esta investigación contribuye al creciente estudio sobre los procesos metabólicos específicos que pueden torcerse en la EH, como el ciclo de la urea, los mensajes de óxido nítrico y la barrera protectora alrededor de las células cerebrales. También plantea un posible método al usar un grupo de metabolitos para reflejar un estado general de la enfermedad. Sin embargo, es importante recordar que los niveles de metabolitos en sangre (o incluso en el fluido espinal) no siempre se corresponden directamente con la salud del cerebro. Sin embargo, el estudio de ovejas con EH presintomáticas continúa brindando pistas sobre los orígenes de los síntomas metabólicos como la caquexia. Actualmente, Morton y sus colaboradores están estudiando cómo la edad y el género afectan a los niveles de metabolitos y si los cambios persisten con el paso del tiempo. A medida que las ovejas avanzan hacia la edad madura, también pueden comenzar a revelar información valiosa sobre la patología y el comportamiento cerebral de la EH.

Al igual que con todas las investigaciones con animales, cabe recordar que los resultados se deben verificar en personas. En el caso de la investigación metabólica, eso significa encontrar formas de recoger muestras y examinar metabolitos en condiciones controladas. Aunque es difícil controlar cómo las personas comen, duermen y pasan sus días, hay maneras concretas de disminuir la variabilidad de los datos sobre seres humanos. Por ejemplo, ya hay iniciativas en curso que garantizan la recogida individual de muestras de sangre, líquido cefalorraquídeo o tejido de pacientes con EH de manera estándar en todo el mundo. Al mismo tiempo, los modelos animales grandes como las ovejas pueden ayudarnos a explorar posibles biomarcadores y a desarrollar métodos para usarlos cuando surjan nuevos tratamientos.

La profesora Jennifer Morton ha contribuido anteriormente con artículos para HDBuzz. Ella no estuvo involucrada en la decisión de escribir esta historia, su redacción o edición Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes

---

GLOSARIO

metabolismo proceso por el que las células adquieren nutrientes y los transforman en energía y en bloques para construir y reparar la célula.

biomarcador un ensayo de cualquier tipo, incluyendo análisis de sangre, ensayos de capacidad intelectual o escáner cerebral, que permite medir o predecir la progresión de una enfermedad como la EH. Los biomarcadores pueden hacer más fiables y rápidos los ensayos clínicos de nuevos fármacos.

aminoácidos los componentes esenciales que forman las proteínas

Metabolito una sustancia química producida por las células cuando descomponen combustibles para conseguir energía

Corea Movimientos involuntarios, irregulares 'nerviosos' que son frecuentes en la EH.

LCR Un líquido transparente producido por el cerebro, que envuelve y rellena el cerebro y la espina dorsal.

© 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 10 de enero de 2024 — Descargado desde https://es.hdbuzz.net/235

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.