



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](#) 

[Para más información ...](#)

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

Nuevas funciones de la huntingtina: eliminando la proteína sana para entender su función

Según un nuevo estudio, la eliminación de la huntingtina normal en adultos puede afectar a la función cerebral



Por [Leora Fox](#) 24 de octubre de 2017 Traducido por [Dr Felix Moruno Manchon](#) Editado por [Dr Jeff Carroll](#) Publicado originalmente el 22 de septiembre de 2017

Algunas técnicas que se centran en reducir los niveles de la huntingtina mutada pueden también afectar a la función normal de la proteína. Con ensayos clínicos en marcha, es muy importante entender el papel de la huntingtina normal en el cerebro adulto. Recientemente, los investigadores inactivaron el gen de la huntingtina en ratones adultos sanos de diferentes edades. Encontraron que podría causar problemas neurológicos y de comportamiento. Los ratones no son los modelos perfectos del cerebro humano y ningún fármaco a va conseguir eliminar la proteína completamente - pero este estudio apoya la necesidad de ser cautelosos con los fármacos que reducen la huntingtina normal.

Entendiendo la función de la huntingtina

La mutación que causa la enfermedad de Huntington (EH) altera las instrucciones para construir una proteína llamada huntingtina. En la EH una secuencia repetida de letras en este gen conduce a una forma extra-larga de la [proteína huntingtina](#) que puede causar estragos en las células del cerebro durante largos períodos de tiempo. Una de las técnicas utilizadas en la investigación de la EH más emocionante es la *reducción de la huntingtina* (también conocida como *silenciamiento del gen*), que pretende reducir los niveles de la [proteína huntingtina](#) en las células.

Los ratones no son personas, pero los estudios en ratones pueden proporcionar información importante sobre posibles complicaciones de las nuevas terapias.

Los estudios con animales han mostrado importantes beneficios de estas técnicas, indicando que reduciendo la huntingtina

mutada en el cerebro de los ratones con la EH puede mejorar la salud del cerebro y su comportamiento. Experimentos rigurosos en animales han dado paso a estudios clínicos de fármacos contra el gen de la EH en las personas y a nuevas técnicas para reducir o eliminar la huntingtina en un futuro. Algunos de estos estudios que atacan la huntingtina mutada también reducen los niveles de la proteína normal, incluyendo el Ionis [una droga que reduce la huntingtina](#).

Por este motivo, necesitamos entender más sobre qué le ocurre al cerebro cuando la huntingtina es eliminada. Para ello, un grupo de investigadores utilizó recientemente técnicas genéticas para eliminar la huntingtina de los ratones adultos sanos de diferentes edades. Posteriormente, analizaron el cerebro y el comportamiento de los ratones hasta una edad avanzada.

La huntingtina durante el desarrollo y la madurez

Cuando los investigadores pretenden estudiar la función de un gen, el primer paso normalmente es deshacerse de él. Estudiando qué ocurre cuando una proteína es eliminada van obteniendo pistas sobre su función en las células. Si tú no sabías para qué sirve un cinturón, y si te lo quitas y encuentras tus pantalones alrededor de tus tobillos, acabarás entendiendo para qué servía.

En los ratones, cuando la huntingtina desaparece del cerebro causa problemas neurológicos graves muy pronto. Cuando la huntingtina no se encuentra en el cuerpo ni en el cerebro, los ratones mueren antes de nacer. Los científicos dedujeron que la huntingtina normal es muy importante para el desarrollo, especialmente en el cerebro.

«Necesitamos entender más sobre qué le ocurre al cerebro cuando la huntingtina es eliminada »

Sin embargo, es mucho menos conocida la función de la huntingtina normal en la madurez. La huntingtina mutada, aunque alterada, está aún presente y la mayoría de las personas con la EH también tienen la huntingtina normal. ¿Qué ocurriría si la huntingtina fuera eliminada repentinamente durante la mitad del período de vida? Eso es mucho más drástico de lo que ocurre con un tratamiento en prueba que reduce la huntingtina. Hasta ahora hay informes prometedores sobre la seguridad a corto plazo de reducir los niveles de huntingtina en los adultos humanos. No obstante, nuevos estudios con animales pueden ayudar en futuros ensayos.

¿Qué ocurre cuando la huntingtina no está?

Para estudiar qué ocurre cuando la huntingtina es eliminada durante la madurez, un equipo de investigadores liderado por Ionannis Dragatsis en la Universidad de Tennessee usó una herramienta genética para eliminar la huntingtina en una gran proporción de las células del cuerpo en un momento determinado. Esta técnica requiere ratones especialmente modificados para que al ser inyectados químicamente desencadene la eliminación del gen en cuestión. Esta técnica es útil para ayudar a los investigadores a entender la función de un gen en un momento concreto de la vida, pero no está siendo desarrollada como un tratamiento para ninguna enfermedad humana.

Es importante señalar que esta técnica elimina completamente la [proteína huntingtina](#). Esto no es lo que esperamos cuando los pacientes son tratados con los fármacos que reducen la huntingtina, en general alrededor del 50-75% de la proteína mutada y normal. Los actuales fármacos que reducen la huntingtina, llamados [ASOs](#), son administrados de manera individualizada a lo largo de varias semanas, entre las cuales se espera observar un efecto rebote de la producción de la proteína.

No obstante, el grupo de Dragatsis utilizó este método para probar y entender el caso extremo de la pérdida total de la huntingtina durante la madurez. Inactivaron el gen de la huntingtina en tres diferentes edades del ratón adulto: 3, 6 y 9 meses. En el contexto de la edad de un ratón, 3 meses equivale a un adolescente y 9 meses a una persona en su madurez. Los investigadores examinaron la esperanza de vida y estudiaron con detalle el cerebro y el comportamiento a lo largo de la vida de los ratones.

Reducir los niveles de huntingtina de los ratones dañó el tálamo - un punto clave en la transmisión de la información en el cerebro.

La eliminación completa de la huntingtina normal causó una reducción de la esperanza de vida del ratón, problemas neurológicos y alteraciones en los movimientos. Cuanto más temprano es eliminado el gen, más severos son los problemas de comportamiento, indicando que la huntingtina es más importante en los adultos más jóvenes. La eliminación de la huntingtina causó que los ratones tuvieran un cerebro ligeramente más pequeño y sobre todo que tuvieran síntomas de [inflamación](#). A pesar de los problemas neurológicos y de comportamiento, las áreas del cerebro que normalmente están más afectadas por la EH, el cuerpo estriado y el córtex, no presentaron células nerviosas dañadas. Esto es prometedor dado que estas áreas son los principales objetivos de los fármacos que reducen la huntingtina en los ensayos clínicos.

Una nueva función de la huntingtina - y resultados contradictorios

Es difícil determinar la causa exacta de los problemas neurológicos que surgen cuando la huntingtina es eliminada de los ratones, pero los investigadores descubrieron algunas pistas interesantes. Encontraron que las células del cerebro en un área llamada tálamo tenían problemas en procesar y usar el hierro, acumulándose hierro y calcio dentro de las células. El tálamo es un importante centro de transmisión de la información en el cerebro, a menudo un importante intermediario en transmitir mensajes desde un área a otra. El hierro es un mineral que es esencial en el cerebro para generar energía y asegura la transmisión fluida de los impulsos nerviosos. No está claro exactamente cómo la huntingtina ayuda a una utilización eficaz del hierro en el tálamo. Sin embargo, los problemas neurológicos causados por la interrupción de esta vía nos indican un posible papel para la huntingtina en el envejecimiento del cerebro.

Otro reciente estudio en el laboratorio de Xiao-Jiang Li en la Universidad de Emory usó una técnica similar (pero no exactamente la

misma) para eliminar la huntingtina en ratones de 2, 4 y 8 meses de edad. Fue letal en los ratones más jóvenes, llevándolos a una muerte temprana debido al fallo de un órgano digestivo llamado páncreas. Sin embargo, la eliminación de la huntingtina en los ratones mayores de 4 meses no causó problemas neurológicos, lo que contrasta con el trabajo del laboratorio de Dragatsis.

Una posible explicación es que los ratones en el proyecto de Dragatsis fueron poco usuales, pues sólo tenían una copia del gen de la huntingtina en vez de dos. Eso significa que los ratones produjeron menos cantidad de huntingtina a través del desarrollo, lo cual pudo haber sensibilizado al cerebro a la posterior inactivación del gen.

«Necesitaremos ser prudentes cuando se elimine o reduzca la huntingtina normal en estudios con humanos »

Estos resultados contradictorios pueden ser confusos, pero examinar las diferencias entre estudios paralelos puede aportar valiosa información. Las ligeras discrepancias que llevan a resultados diferentes nos permiten recopilar más información sobre la biología subyacente.

El mensaje

Es importante que ambos estudios sugieren que necesitamos actuar con cautela al eliminar o reducir la huntingtina normal en investigaciones con humanos. Otra opción puede ser la búsqueda de terapias “específicas del [alelo](#)”, aquellas que actúan sobre la huntingtina mutada mientras que la forma normal permanece intacta. Este enfoque está siendo usado por WAVE Life Sciences, una compañía que trabaja en el desarrollo de fármacos que reducen la huntingtina de forma específica al [alelo](#) en la EH.

Sin embargo, es esencial reconocer que la técnica experimental usada en estos ratones, que elimina definitivamente la huntingtina del cuerpo y del cerebro, es muy diferente de los ensayos clínicos que reducen la huntingtina en partes concretas del cerebro en un momento dado. En el estudio de la reducción de la huntingtina que actualmente está en desarrollo, el tratamiento es reversible y los participantes están siendo cuidadosamente monitorizados para su seguridad. Las formas irreversibles de la [edición del genoma](#) en la EH, como [CRISPR-Cas9](#), requerirán meticulosas pruebas a largo plazo antes de que puedan ser incorporadas en la medicina.

Dado que se han alargado los períodos para la administración para los fármacos que reducen la huntingtina, los médicos continuarán atentos y recogerán datos que sean esenciales para determinar si el tratamiento es seguro y efectivo. Mientras tanto, una variedad de investigaciones animales puede ampliar nuestro conocimiento sobre los efectos biológicos de los fármacos que ya están disponibles en medicina.

Este artículo fue actualizado el 26 de septiembre del 2017 en respuesta a los comentarios de un lector, para clarificar las importantes diferencias entre la eliminación total de la huntingtina en ratones y la reducción parcial por los fármacos que disminuyen los niveles de la misma.

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)



Temas [modelo animal](#) [silenciamiento del gen](#) [terapia génica](#) [función de la huntingtina](#)
[Más ...](#)

Artículos relacionados

[¿Podría una "bisagra oxidada" causar la enfermedad de Huntington?](#)

22 de agosto de 2018

[Primero Dolly y ahora Piglet; confirmado un nuevo modelo knock-in de cerdo para la enfermedad de Huntington](#)

09 de agosto de 2018

[La cabeza del rebaño: el metabolismo y los biomarcadores en la EH](#)

02 de julio de 2018

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

- Glosario
- **proteína huntingtina** Proteína producida por el gen de la EH
- **Edición del genoma** Utilización de nucleasas con dedos de zinc para hacer cambios en el ADN. 'Genoma' es una palabra para denominar a todo el ADN que tenemos.
- **inflamación** Activación del sistema inmune, que se cree que está implicado en el proceso de la EH
- **CRISPR** Un sistema para editar el ADN de forma precisa
- **Alelo** una de las dos copias de un gen
- **ASOs** Un tipo de tratamiento mediante el silenciamiento del gen con moléculas de ADN diseñadas para desactivar el gen
- [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**](#)

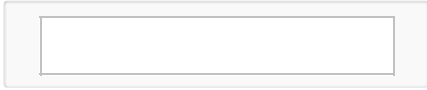
Las personas

[Conoce al equipo](#)

[Ayúdanos a traducir](#)

Siga HDBuzz

Suscríbase 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/246>

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.