



Una de las primeras funciones para el gen de la enfermedad de Huntington - pero no creas todos los titulares

Un sorprendente nuevo estudio arroja luz sobre el papel del gen EH en el desarrollo temprano. ¿Deberíamos preocuparnos?



Por Dr Jeff Carroll

23 de julio de 2019

Editado por Dr Tamara Maiuri

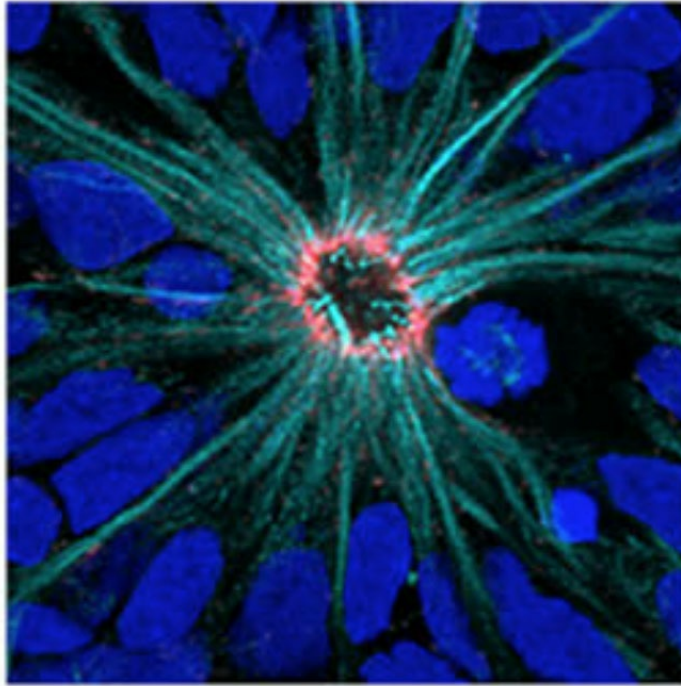
Traducido por Dr Felix Moruno Manchon

Publicado originalmente el 06 de febrero de 2018

Aparecen nuevos hallazgos sobre la función del gen normal que causa la enfermedad de Huntington (EH). Un estudio reciente utiliza técnicas de vanguardia con células cultivadas en el laboratorio para responder a esta pregunta. Ayudaremos a cribar esta fascinante ciencia de algunos titulares aterradores.

Una ciencia genial, pero los informes son una lástima

Puede que recientemente hayas visto algunas noticias ruines como que “el ‘primer dominó’ de Huntington puede caer antes del nacimiento”, e incluso insinuaciones como que las drogas que reducen los niveles de huntingtina “pueden realmente ser más dañinas que beneficiosas”. Estas historias salieron a la luz a raíz de la reciente publicación de un estudio intrigante de Ali Brivanlou y sus colegas en la Universidad de Rockefeller. En pocas palabras: la investigación es interesante, pero **realmente no tiene ninguna implicación para las drogas que reducen los niveles de huntingtina que actualmente están siendo testadas en pacientes de la EH.**



Las 'rosetas neurales' crecidas en una placa mostraron algunos cambios interesantes cuando el gen EH fue mutado—o cuando no han gen EH en absoluto

Imagen por: Ruzo et al

Una nueva herramienta para estudiar la EH

Brivanlou es un biólogo del desarrollo - alguien que estudia cómo un único huevo fertilizado se divide y acaba convertido en un adulto completamente formado. Los biólogos del desarrollo a menudo estudian las fases más tempranas del desarrollo observando células crecidas en una placa en el laboratorio.

Recientemente, el laboratorio de Brivanlou ha llevado a cabo estudios del gen que causa la EH, y ha estudiado las células que fabrican la proteína utilizando las instrucciones del gen EH. Su laboratorio tiene una gran experiencia en unas tecnologías que son claves para entender estos recientes resultados.

Primero, como otros muchos laboratorios alrededor del mundo, el equipo de Brivanlou usa una nueva técnica llamada **editado de genoma** con **CRISPR/Cas9** para modificar el ADN de las células.

Segundo, el laboratorio de Brivanlou está entre los mejores del mundo en estudiar cómo las células de embriones tempranos se convierten en células de un animal adulto. Brivanlou, de hecho, es reconocido por crecer embriones humanos en su laboratorio durante 13 días, mucho más que el récord anterior de 9 días.

Desde muy temprano en el desarrollo humano, todas las células son muy similares. Los científicos llaman a estas células **células madre**. Conforme el tiempo pasa, las células madre adquieren diferentes características - se convierten en células de la piel, o células

del músculo o del cerebro, por ejemplo. Lo que hace especial a las células madre es que tienen la capacidad de convertirse en cualquiera de los diferentes tipos de células adultas, si se exponen a las condiciones adecuadas.

El nuevo estudio del laboratorio de Brivanlou combina estas técnicas, modificando el ADN de células humanas muy jóvenes, no-especializadas, llamadas **células madre embrionarias** (o ESCs en sus siglas en inglés). Específicamente, modificaron el ADN de estas células para imitar la mutación que causa la EH.

Trabajando inicialmente con células con el gen normal de la EH, el equipo de Brivanlou usó el editado de genoma para hacer unas pequeñas modificaciones. Primero, expandieron deliberadamente la secuencia CAG en el gen normal EH para hacerlo más largo, tal y como ocurre en las personas que acabarán desarrollando la EH. Luego hicieron otra gran modificación, la cual eliminó el gen EH por completo.

Esto generó algunas herramientas geniales - células madre genéticamente idénticas, excepto algunas que tienen la mutación EH, algunas que tienen el gen normal EH, y otras que no tienen el gen en absoluto.

Este es un sistema muy limpio para estudiar los efectos más tempranos de la proteína normal huntingtina y de la versión mutante producida por la mutación EH.

¿Qué encontró el estudio?

Usando las nuevas células que ellos crearon, el equipo de Brivanlou se dispuso a estudiar las fases más tempranas del desarrollo del cerebro. Esto ocurre normalmente dentro de un embrión, pero los investigadores pueden imitar el proceso permitiendo a las células crecer en placas en el laboratorio, donde las células se organizan en estructuras que de alguna forma se asemeja al cerebro en su fase más temprana, llamadas **rosetas neurales**.

Las rosetas mostraron algunos interesantes cambios cuando el gen EH fue mutado. La morfología de las células mutadas con la EH fue alterada. Curiosamente, estos cambios fueron similares a los vistos en las células que no contenían el gen EH. Este hallazgo es interesante porque sugiere que las cosas que van mal en las células madre cuando el gen EH está mutado pueden asemejarse a lo que está mal cuando el gen está completamente ausente.

«No sabemos si estos cambios sutiles ocurren en el cerebro real, donde hay un montón de mecanismos para corregir los errores en el desarrollo.»

Volviendo a las células individuales en la placa, el laboratorio de Brivanlou descubrió otro hecho interesante. Encontraron que las células del nuevo cerebro llamadas **neuronas** no se dividieron normalmente cuando tenían la mutación EH. Alrededor del 7% de las ocasiones, el proceso de división que separa dos nuevas células de una de otra fue erróneo, y las células formaron dobletes.

Se observó un problema similar en las células que no contenían el gen EH: ocasionalmente (alrededor del 5% de las ocasiones) estas células también fallaron para dividirse por completo.

Para los investigadores que intentan entender la EH, esto es fascinante - parece como que, en estas células madre en el laboratorio, la forma en la que las células se comportan cuando tienen la mutación EH es similar a como ellas reaccionan si el gen EH está ausente. El laboratorio de Brivanlou hizo algún trabajo extra para entender exactamente qué fase de la división celular no estaba ocurriendo exactamente en las células con mutaciones EH o sin el gen EH.

Una roseta por llamarla de alguna forma... pero aún no es un cerebro

Los hallazgos descritos arriba resumen el conjunto de los resultados del estudio. Todo el trabajo fue realizado en células que crecieron en una placa en el laboratorio, ya fueran aisladas o en una estructura de roseta.

Dicha investigación es en sí mismo fascinante, y bien hecha, y surgen importantes preguntas como de qué forma los cambios sutiles que pueden ocurrir en el cerebro EH pueden afectar a lo que se observa en la EH.

Te habrás dado cuenta que nosotros **no** te hemos contado que algo similar ocurre en el cerebro de los pacientes de la EH, ni en los animales modelo de la EH, como ratones o ratas. No te hemos dicho eso porque no aparece en el estudio - esas preguntas no fueron planteadas. Así que no sabemos si estos cambios sutiles ocurren en cerebros reales, donde hay un montón de mecanismos para corregir los errores que suceden durante el desarrollo.

¿El cerebro se desarrolla de forma normal en los pacientes de la EH?

Entonces, ¿deberíamos estar preocupados por si el cerebro se desarrolla mal en las personas que llevan la mutación EH? Creemos que no, basado en evidencias más sólidas que tenemos hasta ahora. Estas evidencias proceden de los pacientes de la EH, no de células aisladas crecidas en una placa.

Primero, y más importante, nadie ha encontrado ningún cambio significativo en la personalidad, inteligencia o humor en las personas que llevan la mutación EH pero que aún están muy lejos de la aparición de los síntomas de la enfermedad. Esto significa que si es cierto que llevar la mutación EH lleva a problemas importantes cuando el cerebro está en desarrollo, estos deben de ser tan sutiles que son imposibles de detectar incluso con los ensayos más precisos.

Segundo, el estudio TRACK-EH monitoreó a un gran número de pacientes con la mutación EH durante 3 años. Durante ese tiempo, los participantes fueron examinados exhaustivamente, incluyendo la creación de mapas cerebrales muy detallados. Uno de los grupos TRACK-EH analizados fueron voluntarios que portan la mutación EH pero que aún no presentaban síntomas. Los escáneres cerebrales nos informan de la apariencia de un cerebro después de que se haya desarrollado con un gen EH mutante.

Los cerebros de aquellas personas no mostraron muchas diferencias comparado con las personas controles sanas quienes no tenían la mutación EH. Pruebas de imagen muy sensibles revelaron diminutos cambios en la profundidad del cerebro, pero no en las regiones donde Brivanlou encontró anomalías en sus modelos de células madre.

En cuanto a los síntomas, el grupo de personas que contiene el gen mutado pero que aún no presentan síntomas no mostraron una mayor apatía, cambios en el comportamiento, irritabilidad, defectos locomotores, ni mostraron dificultad para mantener un músculo flexionado. Tampoco mostraron cambios en el volumen total del cerebro. En resumen, el cerebro de las personas que no presentan síntomas de la EH era y funcionaba de manera normal. Además, los dobletes de células que el equipo de Brivanlou descubrió en el laboratorio no se encontraron en muestras de cerebros EH post-mortem.



Podrían aparecer problemas inesperados - debido a que las drogas que reducen los niveles de huntingtina están todavía bajo ensayos. El programa de ensayo clínico ha sido diseñado para detectar cualquier posible problema y actuar en consecuencia.

Es posible, en cambio, que ocurrieran cambios muy sutiles en el cerebro de las personas portadoras de la mutación EH y que estos cambios no fueran detectados en los ensayos. Sin embargo, numerosos estudios con pacientes reales de la EH no apoyan la idea de que el desarrollo de los cerebros EH falle en uno u otro sentido.

¿Necesitamos reconsiderar como tratar la

EH?

La interpretación más dramática de este nuevo trabajo desde el laboratorio de Brivanlou es que la mutación EH causa cambios en el cerebro en desarrollo que directamente desencadena en la aparición de los síntomas EH muchos años más tarde. De acuerdo con un artículo publicado por futura.org, Brivanlou parece estar a favor de esta interpretación:

“Debería reconsiderarse nuestra forma de tratar la enfermedad de Huntington. ... en el momento en el que un paciente muestra síntomas, puede ser demasiado tarde para la medicación. Necesitamos remontarnos a los eventos más tempranos que disparan la reacción en cadena hasta la aparición de la enfermedad; así podemos enfocarnos en nuevas terapias sobre la causa, no sobre las consecuencias”.

Sin embargo – y esto es importante - el Dr. Brivanlou ha confirmado a HDBuzz que él fue citado erróneamente en el artículo de Futurity y que, de hecho, no contactó con Futurity en ningún momento. Véase la nota al final de este artículo.

¡Escalofriante!

Y aún más, recuerden que los efectos mencionados no han sido confirmados que ocurran en el cerebro sano. Incluso si ocurrieran, *nadie ha probado que tales efectos estuvieran relacionados con la aparición de la enfermedad*. Es necesario realizar mucho más trabajo antes de que entendamos si esto es solo una particularidad del sistema modelo, o si es algo que realmente conduce al malfuncionamiento de partes de un cerebro de la EH.

¿Prevenir o curar?

¿Tenemos que esperar años para confirmar si estos miedos son correctos? Creemos que no, basado en un gran número de estudios con animales sobre **la reducción de huntingtina**

En estos enfoques, las drogas que reducen la actividad del gen EH son administradas a animales adultos. Si la EH es una enfermedad del desarrollo del cerebro alterado, estos tratamientos posiblemente no funcionarían - sería demasiado tarde para parar el primer dominó en caer.

Pero una y otra vez, experimento tras experimento, muchos laboratorios han encontrado que bajar la actividad del gen EH lleva a **mejoras** en los síntomas similares a los de la EH en modelos animales. Estos estudios han sido resumidos en un número de *artículos de revisión*; los lectores interesados en una mirada más cercana pueden encontrarlos en los enlaces de la sección de abajo. Esto es la justificación definitiva para los próximos tratamientos que reducen los niveles de huntingtina en EH.

En resumen, si la EH es una enfermedad del desarrollo del cerebro alterado, tratar animales adultos no tendría ningún efecto. Sin embargo, tiene un enorme efecto beneficioso. La idea de que los cambios en el desarrollo del cerebro son la principal causa de la EH en la edad avanzada es simplemente falsa, al menos en modelos animales.

¿Qué ocurre con la sugerencia que hemos visto en un par de informes de segunda mano, en los que el equipo de Brivanlou insinúa que disminuir los niveles de huntingtina es peligroso - porque en sus células madre, eliminar el gen EH produjo efectos similares a los que se observan con el gen mutado?

«Si EH es una enfermedad del desarrollo del cerebro alterado, bajar los niveles de huntingtina en animales adultos debería de no tener efectos. Sin embargo, es beneficioso. La idea que cambios en el desarrollo del cerebro son una mayor causa de la EH tardía es simplemente falso. »

Bien, los experimentos que reducen los niveles de huntingtina en animales EH también lo desaprueban. Si bajar los niveles de huntingtina fuera peligroso en la manera en la que estos informes sugieren, los animales empeorarían, no mejorarían. Además, las drogas que reducen los niveles de huntingtina han sido testadas en muchos animales sanos incluyendo perros, cerdos y monos - y no se han observado efectos nocivos. Las revisiones vinculadas a estos estudios están incluidas abajo.

Finalmente, como se informó en diciembre, un grupo de magníficos voluntarios recientemente nos mostró que el tratamiento con una droga que reduce los niveles de huntingtina, llamada IONIS-HTTRx, fue segura sobre un periodo de tres meses. Estos mismos voluntarios están contándonos ahora sobre la seguridad del tratamiento en periodos más largos, en una extensión del estudio HTTRx. Esperamos el anuncio de los resultados detallados del primer estudio HTTRx muy pronto.

Algunos problemas inesperados **podrían** aparecer - porque estas drogas están todavía testándose. Merece la pena mencionar que hay unos pocos estudios que deberían mantenernos en guardia. Uno de estos, previamente mencionado en HDBuzz, sugería que eliminar completamente huntingtina en el ratón adulto podría causar problemas neurológicos y de comportamiento.

Otro estudio realizado por el grupo Frisen *descubrió* nuevas neuronas en el estriado (el área cerebral que es normalmente afectada por EH), a diferencia de lo que se pensaba anteriormente que no pueden formarse nuevas células cerebrales. Además, las nuevas neuronas están ausentes en estados avanzados de EH. Esto sugiere que la proteína huntingtina puede jugar un papel en la llamada **neurogénesis adulta**. Si es así, no podemos descartar que eliminar huntingtina pueda afectar a este proceso.

En resumen, tenemos razones para ser cautelosos, pero este nuevo estudio no está tan cerca de atemorizar como el titular puede llevar a pensar. Como con cualquier otra nueva droga, necesitamos proceder cuidadosamente. Las drogas que reducen huntingtina que están siendo testadas son dependiente de la dosis y son reversibles, y a diferencia de los estudios que completamente eliminan huntingtina, nunca eliminarían por completo la proteína. El programa de ensayo clínico ha sido diseñado para detectar cualquier problema y reaccionar en consecuencia.

Mensaje principal

En la opinión de HDBuzz, este nuevo trabajo desde el laboratorio de Brivanlou es fascinante, una ciencia maravillosamente hecha. Muestra que en células aisladas en una placa hay algunas similitudes entre lo que ocurre cuando el gen EH es mutado y cuando está ausente. Esto lanza preguntas realmente importantes sobre qué hace el gen normal, y cómo la EH interactúa con su papel normal.

Pero pensamos que es erróneo interpretar estos datos en el sentido de que la EH es una enfermedad fundamentalmente basada en la alteración del desarrollo cerebral. Esta idea está escasamente apoyada por estudios bien diseñados con pacientes reales, y muchos más experimentos son necesarios para que esa afirmación pueda ser consolidada. Incluso, no hay una base para usar este trabajo para intentar predecir si reducir los niveles de huntingtina puede ser beneficioso o peligroso - y hasta ahora, la investigación que es relevante para esta pregunta apunta a que es seguro.

Toda ciencia empieza por encontrar hechos sin explicación e intentar descubrir la respuesta. Las nuevas ideas son bien recibidas - pero no deberíamos estar tentados a leer más en ellas a no ser que están justificadas. En las palabras de Carl Sagan, "Mantén una mente abierta, pero no demasiado como para que se desplome."

Actualización, 27 de febrero de 2018. Hemos contactado con Dr. Brivanlou antes de la publicación de este artículo, pero comprensiblemente ha estado muy ocupado.

Recientemente, nos ha aclarado un importante número de puntos por e-mail. Dice que nunca habló con Futurity, y que nunca ha dicho nada sobre que su trabajo tiene relevancia para las drogas que reducen los niveles de huntingtina. Ha pedido a Futurity que haga una corrección. En palabras textuales de Dr. Brivanlou: "mi consejo es que los pacientes deberían seguir las recomendaciones de sus médicos. Lo que yo hago es ciencia básica."

Hemos editado este artículo para dejar claro que el Dr. Brivanlou fue malinterpretado por Futurity, y nosotros le agradecemos su aclaración.

El co-fundador de HDBuzz Ed Wild es un investigador del programa Ionis HTTRx y miembro del Panel de Consejo Científico para Ionis y Roche. Esta es la razón por la que este artículo fue escrito por Jeff Carroll. Jeff ha mantenido una larga colaboración científica con Ionis Pharmaceuticals, quienes están desarrollando la terapia de reducción de la proteína huntingtina mencionada, pero él no fue implicado en el ensayo HTTRx. Tamara Maiuri no tiene conflicto de interés que declarar. Para más información sobre nuestra política de divulgación vea nuestras FAQ... [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)

GLOSARIO

Proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

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

Células madre Células que se pueden convertir en diferentes tipos de células
terapias tratamientos

embrión fase más temprana del desarrollo de un bebé, cuando éste sólo está formado por unas pocas células.

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

CRISPR Un sistema para editar el ADN de forma precisa

© HDBuzz 2011-2022. 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 27 de enero de 2022 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/252>

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.