



# La estructura de la proteína que causa la enfermedad de Huntington, al descubierto

La estructura de la huntingtina al descubierto gracias a la microscopía crio-electrónica. Es un gran avance

Por Caroline Casey 30 de mayo de 2018 Editado por Professor Ed Wild

Traducido por Dr Felix Moruno Manchon

Publicado originalmente el 03 de abril de 2018

---

**L**a causa de la enfermedad de Huntington (EH) se conoce desde 1993, pero la estructura física de la proteína huntingtina ha sido difícil de descubrir hasta ahora. Científicos alemanes han descubierto por primera vez la forma de la proteína huntingtina. Aunque la estructura de la forma mutada de la proteína no ha sido investigada, este estudio proporciona una plataforma excelente para desarrollar e impulsar los esfuerzos del desarrollo de fármacos.

## Conocer a tu enemigo

Uno de los problemas más grandes en la investigación de la EH es que, aunque sabemos qué causa la enfermedad -una proteína dañina llamada huntingtina mutada- y aunque incluso sabemos algunas vías por las que la proteína mutada hace estragos en el cerebro humano, hasta ahora no teníamos ni idea de qué aspecto tenía realmente la proteína. ¡Eso hace que intentar prevenir el daño sea muy difícil! Imagina que eres un granjero cuyos cultivos de cereales están siendo atacados por un animal cada noche. Si tuvieras una foto del animal que está causando el daño, sería más fácil averiguar cómo prevenirlo. Un elefante borracho requeriría una estrategia diferente a la de un enjambre de langostas. Ocurre lo mismo cuando combatimos enfermedades cerebrales: conocer el aspecto de una proteína es una enorme ayuda cuando se trata de entender cómo actúa y cómo desarrollar fármacos que cambien su comportamiento.



*Las cosas tienden a ralentizarse cuando se enfrían. La microscopía crío-electrónica usa bajas temperaturas para mantener las moléculas inmóviles, luego un haz de electrones captura cientos de "fotografías".*

## Ciencia para helarse - literalmente

La técnica usada en este estudio en particular es la crème de la crème de la microscopía, tanto que el año pasado fue galardonada por el Premio Nobel de Química. Se llama **microscopía crío-electrónica**, o también conocida como **crio-EM**. Consiste en bombardear un haz de electrones contra una muestra que ha sido previamente congelada usando un líquido super-frío. Cuando decimos frío no nos referimos al frío como una cerveza o un batido -esta técnica consiste en enfriar la proteína a varios cientos de grados por debajo del punto de congelación.

Cuando los electrones golpean la muestra, hace que se dispersen ligeramente antes de alcanzar un detector de electrones, el cual construye una imagen como el detector de luz en una cámara digital. Pero una única imagen no es suficiente -se han de hacer cientos de "fotos" desde diferentes ángulos, y luego combinarlas con un ordenador para revelar la imagen en 3D de la proteína.

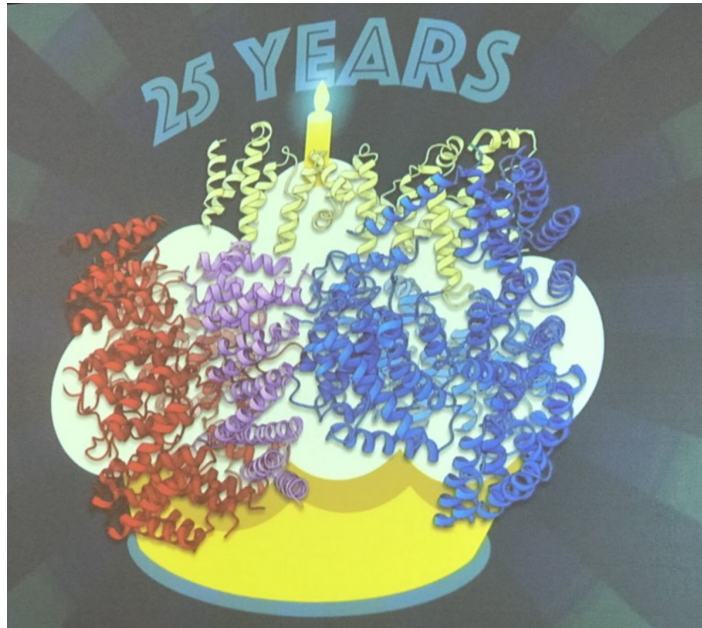
Las imágenes generadas por el crio-EM son tan precisas que los autores de este estudio - un equipo liderado por Stefan Kochanek de la Universidad de Ulm- fueron capaces de documentar la estructura de la proteína huntingtina por debajo de ¡una billonésima parte de un centímetro! El estudio encontró que la proteína está esencialmente compuesta por dos partes, conectadas por una región que actúa como puente. Esto es un hallazgo muy importante porque sugiere que la función de la proteína podría actuar como una especie de concentrador de proteínas. En otras palabras, es una nave nodriza que montones de diferentes naves proteínicas que se encajan en ella.

## ¿Cuál es el problema?

Puedes estar preguntándote, ¿por qué ha costado tanto tiempo averiguarlo? Basicamente, se debe a lo complicada y flexible que es la proteína huntingtina. Para poder construir una imagen en 3D de la proteína, tiene que ser fotografiada desde múltiples ángulos, pero para

que las piezas del puzzle encajen perfectamente, la proteína tiene que permanecer en la misma posición durante todo el proceso. Desafortunadamente para nosotros, esto no ocurre con la proteína huntingtina sola. Para llevarlo a cabo, los investigadores de este estudio usaron otra proteína llamada “proteína asociada a huntingtina 40” or **HAP40** (en sus siglas en inglés), la cual fue capaz de unirse a ambos segmentos de huntingtina al igual que la región puente y esencialmente unirla en una única pieza, para impedir que se moviera. Esto fijó la proteína durante el tiempo necesario para que la “sesión de fotos” tuviera lugar.

## ¿Qué pasa con la proteína mutada?



*El Dr. Kochanek desveló la estructura de la huntingtina (las cintas onduladas) en febrero en una reunión sobre terapias, como un regalo de cumpleaños para la comunidad EH que celebraba 25 años desde el descubrimiento del gen.*

La estructura que fue anunciada corresponde a la de la proteína normal, la sanaproteína huntingtina que los científicos llaman “wild-type”. ¿Pero qué ocurre acerca de la estructura de la proteína mutada? Seguramente necesitemos conocer qué aspecto tiene la proteína, pero ¿eso realmente ayuda a la EH?

Por una parte sí, aún existe una necesidad urgente de identificar la estructura de la dañina versión de la huntingtina, y eso sería super-útil para diseñar terapias para combatir los efectos dañinos de la proteína mutada. Sin embargo, esto plantea toda una serie de potenciales desafíos para los investigadores.

Desafortunadamente, la presencia de la mutación cambia la forma en la que la proteína interactúa con otras proteínas. Eso es probablemente una de las cosas que la hace proteína dañina. Recordad que el éxito de la sesión de fotos dependía de que la huntingtina se

uniera a otra proteína, HAP40. Pero la presencia de la mutación puede implicar que huntingtina y HAP40 no se unan, y que la crio-EM no funcione tan bien. Los autores insinuaron este problema en su artículo.

## ¿Cómo puede ayudar?

La estructura de la proteína mutada se resolverá con el tiempo, ahora que la sana ha mostrado su cara. Pero solo conocer la estructura de la proteína sana huntingtina es ya un gran avance. A pesar de décadas de investigación, aún no entendemos todas las funciones que la huntingtina lleva a cabo en nuestras células, no solo en el cerebro sino en todo el cuerpo. Pero ya que la estructura de una proteína básicamente dicta cómo interactúa con otras moléculas, ahora podemos usar estos resultados para trabajar en las diferentes funciones que la huntingtina puede tener, y cómo las lleva a cabo. Esencialmente, este hallazgo es una luz que indica que no estamos disparando a ciegas para entender y revelar la función de la huntingtina.

Finalmente, este hallazgo será un gran impulso para los esfuerzos en la invención de nuevas terapias contra la EH, especialmente si lleva a descubrir qué aspecto tiene la proteína mutada. Permitiría el diseño de fármacos específicos que hagan que la proteína huntingtina sea menos tóxica y al mismo tiempo protectora de las funciones útiles de la proteína sana. Afortunadamente, este descubrimiento iniciará una nueva era para el desarrollo de fármacos específicos en la EH, enfocados sobre el conocimiento de la estructura de la proteína huntingtina.

---

*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  
**terapias** tratamientos

---

© 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](https://hdbuzz.net)

Generado el 23 de enero de 2022 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/256>

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.