

"Viendo" la proteína huntingtina tóxica en personas con EH

Las nuevas moléculas nos permiten "ver" acúmulos de proteína huntingtina tóxica en el cerebro de las personas con EH con el tiempo. El estudio de estos acúmulos nos ayuda a comprender mejor cómo progresa la EH o cómo los tratamientos pueden retrasar



Por Dr Rachel Harding

8 de diciembre de 2021

Editado por Dr Jeff Carroll

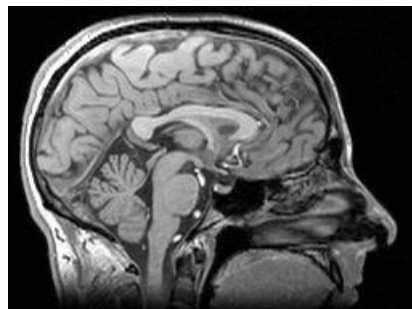
Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 7 de diciembre de 2021

Los científicos han desarrollado una herramienta que nos permite "ver" los aglomerados tóxicos de la proteína huntingtina utilizando escáneres especiales. Las personas con enfermedad de Huntington (EH) producen una forma tóxica de la proteína huntingtina que forma agregados en las células de su cuerpo, que se acumulan durante la progresión de la EH. El seguimiento de cómo se forman estos acúmulos con el tiempo en las personas con EH, o cómo cambian cuando las personas con EH toman diferentes tratamientos, podría ayudarnos a comprender mejor la progresión de la EH y qué medicamentos ayudan más a los pacientes.

¿Qué son estos acúmulos de proteínas?

Todos tenemos 2 copias del gen de la huntingtina, pero para las personas que padecen la enfermedad de Huntington (EH), una de sus copias tiene un tipo de mutación llamada expansión repetida. Esta mutación ocurre en un fragmento repetitivo del código de ADN del gen de la huntingtina que tiene las letras "C", "A" y "G" repitiéndose una y otra vez. Si no tiene EH, tendrá menos de ~ 35 repeticiones de CAG en su gen de la huntingtina, pero para las personas con EH, la mutación significa que tendrán más de 35 repeticiones de CAG en uno de sus genes de huntingtina.



Las moléculas de proteína huntingtina con demasiadas glutaminas no pueden ensamblarse correctamente, por lo que forman agregados tóxicos que se ha demostrado que se acumulan en el cerebro de los pacientes con el tiempo. Sin embargo, estos acúmulos no

son visibles en la mayoría de los tipos de escáneres cerebrales como las resonancias magnéticas.

El gen de la huntingtina es la receta que usan nuestras células para producir la proteína de la huntingtina, por lo que si se cambia el código de ADN de esta receta, también se cambiará la proteína que produce nuestro cuerpo. Las proteínas están hechas de largas cadenas de productos químicos llamados aminoácidos, siguiendo las instrucciones establecidas en nuestro ADN. Las letras de ADN "CAG" son las notas de la receta del aminoácido glutamina. Esto significa que si el número de repeticiones de CAG aumenta, la proteína huntingtina tendrá muchas más glutaminas repetidas. Las moléculas de proteína huntingtina con demasiadas glutaminas no pueden ensamblarse correctamente, por lo que pueden formar acúmulos tóxicos.

Conocemos estos acúmulos desde hace mucho tiempo y se pueden ver en el cerebro de las personas con EH al estudiarlos con un microscopio. Sin embargo, rastrear estos acúmulos en pacientes vivos ha sido un desafío y la mayor parte de nuestro conocimiento sobre ellos proviene de observarlos en muestras cerebrales post-mortem de modelos animales de EH o pacientes que gentilmente donaron sus cerebros para la investigación.

¿Por qué queremos ver estos molestos acúmulos?

Científicos de muchos laboratorios en el Reino Unido, Alemania, Italia, Suecia y los EE. UU. han desarrollado herramientas moleculares que ahora nos permiten "ver" estos acúmulos en animales vivos y, con suerte, pronto en pacientes con EH. Estas herramientas se unen a los acúmulos de proteína huntingtina y tienen adornos químicos, llamados radiomarcadores, lo que significa que se iluminan cuando se observan mediante una tomografía por emisión de positrones (PET).

Este tipo de herramientas moleculares se conocen como trazadores PET y se utilizan en muchos entornos médicos y de diagnóstico diferentes para permitir a los médicos e investigadores obtener imágenes de partes específicas de su cuerpo. Se pueden tragar, inyectar o inhalar diferentes tipos de trazadores, según la parte de su cuerpo que se esté examinando. Una vez que el paciente tenga el trazador de PET en su cuerpo, se le escaneará y la parte del cuerpo que se está mirando se iluminará si el objetivo del trazador de PET está allí porque el trazador es ligeramente radiactivo. Se han desarrollado herramientas similares para estudiar otras enfermedades, como el compuesto B de Pittsburgh, que se utiliza para observar acúmulos similares en personas con Alzheimer.

Hacer trazadores de PET que permitan a los investigadores ver los acúmulos tóxicos de la proteína huntingtina es una idea atractiva por varias razones. En primer lugar, se puede realizar una tomografía por emisión de positrones en pacientes en múltiples momentos a lo largo de su vida para que podamos rastrear cómo se acumulan los agregados a lo largo del tiempo a lo largo de la progresión de la EH. Muchos de nuestros métodos actuales para

observar los acúmulos de huntingtina en el cerebro del paciente sólo se pueden realizar actualmente al final de la enfermedad en tejido post-mortem. En segundo lugar, las tomografías por emisión de positrones son procedimientos no invasivos y nos permiten mirar directamente al cerebro, mientras que los procedimientos más intrusivos, como medir la proteína huntingtina en el líquido cefalorraquídeo, proporcionan sólo una aproximación de lo que creemos que está sucediendo en el cerebro. En tercer lugar, los acúmulos se forman a partir de la forma tóxica de la proteína huntingtina, por lo que las exploraciones PET permitirán a los investigadores medir específicamente los cambios en esta forma específica de huntingtina mutada. Esto difiere de la mayoría de las formas en que medimos y analizamos la huntingtina en el líquido cefalorraquídeo o la sangre que miden todas las diferentes formas de huntingtina, incluida la proteína huntingtina normal.

Desarrollo del primer ligando PET de huntingtina

En agosto pasado, se publicó una primera versión de estas herramientas llamada CHDI-180R: ¡la primera vez que se ha creado un trazador de PET para la proteína huntingtina! Un equipo dirigido por Celia Domínguez de la Fundación CHDI demostró que la molécula CHDI-180R podía unirse muy estrechamente a los acúmulos de proteína huntingtina tóxica en un tubo de ensayo. También usaron CHDI-180R para mostrar dónde estaban los grupos de huntingtina tóxica en muestras de cerebro de modelos de ratones con EH.

Otras enfermedades como el Alzheimer también tienen agregados de proteínas que se acumulan en las células nerviosas, pero éstos están compuestos por otras proteínas potencialmente tóxicas, como la beta amiloide. Para asegurarse de que su nueva herramienta pudiera marcar la diferencia, los científicos demostraron a continuación que el CHDI-180R prefería unirse a los grupos de proteínas de la EH, no a los de la enfermedad de Alzheimer. Luego, los científicos inyectaron CHDI-180R a diferentes tipos de ratones y usaron escáneres PET para observar sus cerebros.

En los cerebros de ratones con la mutación de la EH, se podrían ver acúmulos de la proteína huntingtina tóxica en muchas regiones diferentes del cerebro que se sabe que están afectadas por la EH, mientras que en los ratones sin la mutación de la EH, estos grupos no se pudieron ver, aunque también se les había inyectado la molécula CHDI-180R. Finalmente, los científicos demostraron que el CHDI-180R se propaga bien a través del cerebro y también es seguro sin efectos secundarios tanto en monos como en ratas.



Utilizando esta herramienta, en los ratones sin EH, no se ilumina ninguna región del cerebro, ni siquiera a medida que envejecen, mientras que en los ratones con EH, los científicos pudieron rastrear la acumulación de agregados en el cerebro de los ratones con EH y a medida que envejecían el cerebro se iluminaba más y más con el tiempo.

Imagen por: Bertoglio et al (2021) Eur J Nucl Med Mol Imaging

Mejorando las herramientas

Más recientemente, este mismo grupo internacional de científicos ha publicado una versión actualizada de la molécula llamada CHDI-626. Esta nueva y mejorada versión de la molécula se propaga aún mejor en los cerebros de los animales probados y es mucho más específica para los grupos de proteína huntingtina que se acumulan con el tiempo en pacientes con EH en comparación con otros grupos de proteínas de la enfermedad, como los de los pacientes con Alzheimer.

CHDI-626 pudo entrar y salir del cerebro y extenderse a través de una región importante del cerebro en los monos y fue segura, sin efectos secundarios negativos. Los ratones con EH y los ratones normales se sometieron a exploraciones PET a diferentes edades utilizando esta nueva versión de la molécula. Para los ratones sin EH, no se iluminó ninguna región del cerebro, incluso a medida que envejecían, mientras que en los ratones con EH, los científicos pudieron rastrear la acumulación de agregados en el cerebro del ratón con EH a medida que envejecían usando esta herramienta veían como se iluminaba más y más el cerebro con el tiempo. CHDI-626 también funcionó bien en el tejido cerebral de personas con EH. En base a estos hallazgos alentadores, los científicos ahora están ansiosos por comenzar a probar CHDI-626 en personas.

¿Qué es lo siguiente?

Ahora, los científicos están ansiosos por ver si las herramientas funcionan tan bien en las personas. Se está llevando a cabo un ensayo clínico llamado estudio iMagemHTT, que investigará el trazador de huntingtina en personas. La prueba utilizará muestras de sangre e imágenes de PET / MRI para comprender cómo CHDI-626 rastrea la huntingtina y cómo es procesada por el cuerpo. Anteriormente informamos sobre algunos datos preliminares alentadores del [estudio de fase I de este trazador](#) en la reunión virtual de CHDI a principios de este año. Hasta ahora, los hallazgos son muy alentadores, por lo que continúan agregando participantes al estudio.

La cantidad de acúmulos de huntingtina en el cerebro de las personas con EH es un buen biomarcador de la progresión de la enfermedad. Los biomarcadores son medidas objetivas que los científicos y los médicos pueden tomar para rastrear la progresión de la EH, lo que puede ser importante para determinar las mejores opciones de tratamiento, así como para determinar si los tratamientos están funcionando correctamente. Es posible que los pacientes con EH en el futuro puedan ser controlados mediante PET con una herramienta como CHDI-626.

Si el CHDI-626 funciona como esperan los científicos, también podría usarse para rastrear la disminución de la huntingtina en el cerebro en ensayos futuros. A pesar de algunos contratiempos, la reducción de la huntingtina sigue siendo una estrategia prometedora para el tratamiento de la EH que están siguiendo Novartis, PTC Therapeutics, Wave y Uniqure, todos los cuales tienen ensayos clínicos en curso. Independientemente de lo que suceda con la reducción de huntingtina, estas nuevas y emocionantes herramientas les dieron a los científicos la capacidad, por primera vez en la historia, de rastrear la proteína huntingtina mutada en todo el cerebro de los pacientes vivos con EH, lo cual es un gran avance.

¡Esperamos tener más noticias sobre este tema pronto!

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

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

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

agregados Grupos de proteínas que se forman dentro de las células en la enfermedad de Huntington y otras enfermedades degenerativas

glutamina el fragmento formado por aminoácidos que se repite demasiadas veces al comienzo de la proteína huntingtina mutada

amiloide La principal proteína que se acumula en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer

© HDBuzz 2011-2025. 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 15 de mayo de 2025 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/314>