



# Centrándose en las fibrillas. Los científicos nos dan una idea de los acúmulos de proteínas de huntingtina.

Los científicos han utilizado potentes microscopios para observar fragmentos pegajosos de la proteína de la enfermedad de Huntington, arrojando luz sobre estas estructuras que se cree que impulsan la enfermedad.

Por [Dr Rachel Harding](#) | 25 de marzo de 2023 | Editado por [Dr Leora Fox](#)

Traducido por [Asunción Martínez](#)

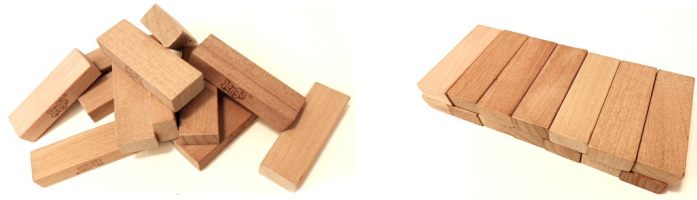
Publicado originalmente el 08 de septiembre de 2022

---

**U**n grupo de científicos de la EPFL en Lausana, Suiza, publicó un artículo en el *Journal of the American Chemical Society*, que describe acúmulos formados por fragmentos de la proteína huntingtina. Una palabra que se usa comúnmente para describirlos es “agregados”. Usando microscopios muy potentes, el equipo pudo acercarse y observar de cerca los detalles de las estructuras en 3D de estas muestras. Se cree que la acumulación de agregados de proteínas de huntingtina es una característica importante de la enfermedad de Huntington (EH), que contribuye a la progresión de la enfermedad. Pero hasta hace poco sabíamos muy poco sobre su apariencia. Con estos nuevos y emocionantes atisbos de agregados bajo el microscopio, los científicos esperan construir herramientas para visualizarlos en los cerebros de personas con EH, o incluso enviar agregados dañinos a la basura en las células cerebrales.

## Agregados, amiloides y fibras: ¿qué significa todo esto?

Muchas enfermedades que afectan al cerebro, incluidas las enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, el Alzheimer y la enfermedad de Huntington, se caracterizan por la acumulación de grupos de moléculas de proteínas en las células cerebrales. En la EH, es un fragmento pequeño y pegajoso de la propia proteína huntingtina el que forma estos grupos, a los que los científicos a menudo se refieren como agregados de huntingtina.



*A veces, los agregados son un revoltijo de muchas moléculas de proteína, todas desordenadas como la pila de ladrillos de Jenga en el lado izquierdo. Pero otras veces, las moléculas están mucho más organizadas y forman estructuras repetitivas como los ladrillos de Jenga cuidadosamente apilados en el lado derecho.*

“Agregado” es una palabra elegante para cuando muchas copias de la misma molécula de proteína se unen para formar estructuras tridimensionales mucho más grandes. A veces, estos agregados son un revoltijo de muchas moléculas de proteína, todas desordenadas. Pero otras veces, las moléculas están mucho más organizadas y forman estructuras repetitivas. Algunas de estas estructuras más organizadas parecen fibras y se denominan amiloides o fibrillas.

Imagina estas diferentes organizaciones de moléculas de proteína como una torre de ladrillos de Jenga. Cada ladrillo representa una sola molécula de proteína. Cuando todos los ladrillos se apilan ordenadamente en una torre, esto se parece un poco a las proteínas amiloides o fibrillas. Pero cuando los ladrillos finalmente caen en una pila desordenada, esto es más similar a lo que pensamos que podría ser un agregado de proteína desorganizado.

Los científicos son generalmente (y moleestamente) amantes de la jerga, por lo que verá que a menudo usan todas estas palabras indistintamente. Pero a los efectos de este artículo, nos centraremos en las fibrillas de huntingtina; fibras tridimensionales organizadas formadas por montones y montones de copias de un fragmento pequeño y pegajoso de la proteína huntingtina.

## **De ratones y hombres... y bacterias**

Los agregados de proteína huntingtina es una característica documentada desde hace mucho tiempo de la enfermedad de Huntington. En los cerebros de personas que han sufrido la EH, podemos usar tintes y otras etiquetas químicas ingeniosas para ver estos agregados bajo el microscopio en diferentes tipos de células nerviosas. En modelos animales de la EH, que se modifican genéticamente para producir el pequeño fragmento pegajoso de la proteína huntingtina, los científicos han demostrado que estos agregados se acumulan con el tiempo. En muchos animales modelo de la EH, el nivel de agregados en diferentes partes del cerebro está asociado con la gravedad de los síntomas similares a los de la EH.

**«Los científicos modifican las bacterias para que sean fábricas de proteínas de huntingtina, produciendo montones y montones de copias de esta molécula.»**

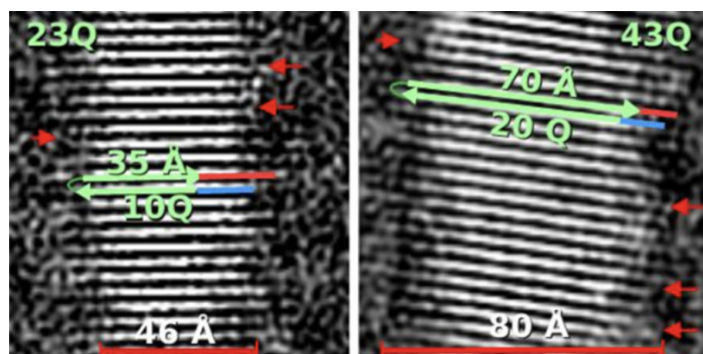
Uno de los problemas de observar los agregados en el cerebro es que hay muchas otras moléculas en las células donde encontramos agregados, por lo que generalmente tenemos que usar tinciones especiales que se adhieren a los agregados para verlos. Sin embargo, este enfoque no nos brinda una visión muy detallada de los tipos de agregados presentes o sus estructuras en 3D.

Para superar este problema, los científicos observan muestras altamente puras de agregados que fabrican sintéticamente en el laboratorio. Los científicos modifican las bacterias inofensivas para que sean fábricas de proteínas de huntingtina, produciendo montones y montones de copias de esta molécula. Luego, los científicos pueden extraer la huntingtina de la bacteria y usar estas muestras para hacer fibrillas en un tubo de ensayo que se parecen a las que vemos en las personas. Las fibrillas se pueden hacer con la proteína huntingtina no expandida o con la huntingtina expandida, lo que corresponde a la proteína huntingtina con y sin la mutación de la EH. Esto significa que los científicos pueden investigar los efectos de la mutación de la EH en las fibrillas.

## ¿Qué pueden revelar los poderosos microscopios sobre estos agregados?

Después de hacer estas muestras sintéticas de fibrillas de huntingtina, el equipo de investigadores de Suiza las observó usando un equipo sofisticado llamado microscopio electrónico criogénico. Este tipo de microscopio te permite acercarte y ver las fibrillas con mucho detalle. Las fibrillas son extremadamente pequeñas, de solo 3 a 10 nanómetros de ancho, unas 100 000 veces más pequeñas que el grosor de las uñas, pero son fácilmente visibles con este tipo de microscopio.

En este estudio, los científicos tomaron muchas fotografías de las fibrillas usando el microscopio y luego usaron un software especial para promediar imágenes de apariencia similar. Este proceso de promedio mejora la calidad de la imagen, lo que hace que las características de las fibrillas sean más fáciles de ver, un poco como cambiar el contraste o el brillo en la pantalla de su teléfono para ver la pantalla con mayor claridad.



*Los investigadores encontraron que la mutación EH provocó cambios en las dimensiones de las fibrillas de la proteína huntingtina: la mutación EH hace que las fibrillas se ensanchen, como se muestra en el lado derecho de la imagen. Imagen compartida con permiso de la*

*Prof. Hilal Lashuel.*

A partir de estas imágenes de las fibrillas, los científicos pudieron medir sus dimensiones y determinar cómo estaban organizadas todas las moléculas de la proteína huntingtina. Pudieron ver que estaban apiladas y alineadas en cintas planas, pareciendo un poco como si tomaras muchos ladrillos de Jenga y los alinearas uno al lado del otro para hacer una sola capa delgada de ladrillos. Muchas cintas de huntingtina están superpuestas en las fibrillas, lo que sería como si agregaras más y más capas de ladrillos de Jenga alineados encima de la primera.

Curiosamente, los investigadores encontraron que la mutación de la EH provocó cambios en las dimensiones de las fibrillas de la proteína huntingtina, así como cambios en la cantidad de cintas de huntingtina apiladas una encima de la otra. Los científicos también crearon fibrillas a partir de un fragmento aún más pequeño de la proteína huntingtina al que le falta una región justo al comienzo de la molécula. Demostraron que estas fibrillas estaban mucho más desorganizadas y formadas por una mezcla de diferentes organizaciones de las moléculas de la proteína huntingtina.

Estos hallazgos son importantes porque muestran que la mutación de la enfermedad de Huntington y otras regiones del gen de la huntingtina afectan la estructura en 3D y la organización de las fibrillas de la proteína huntingtina. Las fibrillas que son uniformes de entre las desorganizadas pueden atascar los trabajos de diferentes maneras, por lo que es importante entender esto.

## ¿Cómo ayudará este trabajo a las personas afectadas por la enfermedad de Huntington?

Nuestra comprensión profunda de la estructura de los agregados en el cerebro de la enfermedad de Huntington aún está en sus inicios, pero podemos trabajar en otras áreas de la enfermedad para ver qué sorpresa puede ofrecer este tipo de estudio (más allá de generar imágenes realmente geniales de las fibrillas por supuesto).

**«La mutación de la enfermedad de Huntington afecta a la estructura en 3D y a la organización de las fibrillas de la proteína huntingtina»**

En el campo de la investigación de la enfermedad de Alzheimer, este tipo de enfoque ahora se está utilizando para observar las fibrillas de los cerebros de los pacientes que han fallecido. Este trabajo ha revelado un asombroso nivel de detalle de las estructuras de fibrillas, mostrando con precisión dónde se encuentra cada átomo. Al comparar las fibrillas de personas con diferentes formas de la enfermedad de Alzheimer, los científicos pudieron ver diferencias sutiles en su organización y demostraron que existen diferencias entre los pacientes, los modelos animales de la enfermedad de Alzheimer y las fibrillas sintéticas generadas en el laboratorio. Para otros tipos de fibrillas que los científicos han examinado, la variación de un paciente a otro es significativa, aunque aún no está claro cómo se relaciona esto con los síntomas o la gravedad de la enfermedad.

Otros estudios muestran cómo las moléculas de imágenes cerebrales llamadas ligandos PET se unen a las fibrillas. El campo de Huntington tiene un ligando PET que se une a las fibrillas (escribimos sobre esto recientemente en [HDBuzz](#)) pero aún no sabemos exactamente dónde se une en estas estructuras, así que tal vez algún día los científicos puedan usar este enfoque para comprender mejor el ligando PET.

En general, el trabajo de los investigadores de la EPFL es un emocionante paso adelante a medida que comenzamos a comprender más sobre las fibrillas de huntingtina y ha sentado las bases para futuros estudios en los que podríamos obtener más información sobre esta importante característica de la EH.

---

*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

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

---

© 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](https://hdbuzz.net)

Generado el 21 de enero de 2024 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/334>

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.