

8 de agosto de 2008

Con grant otorgado por la Asociación de Distrofia Muscular de Estados Unidos

- El doctor Claudio Hetz, quien este año recibió el Premio al Científico Joven más destacado que otorga la Academia de Ciencias del Tercer Mundo, obtuvo recursos para estudiar la Esclerosis Lateral Amiotrófica y, además, otros cuatro grants de prestigiosas entidades internacionales que le permitirán indagar en enfermedades del sistema nervioso central y cáncer.

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurológica progresiva que ataca las motoneuronas, es decir, las células nerviosas encargadas de controlar el movimiento de los músculos voluntarios. Aparece generalmente cerca de los 50 años y en el 10% de los casos es causada por un defecto genético.

Doctor Claudio Hetz.

Esta patología –que es la que padece el científico Stephen Hawking- produce irremediablemente la muerte del enfermo que, por lo general, fallece por paro respiratorio debido a que fallan los músculos del diafragma y de la pared torácica. “Sin embargo, en la mayoría de los casos esta enfermedad, que tiene un desenlace fatal entre dos y cinco años después de diagnosticada, no deteriora la mente, personalidad, inteligencia o memoria, ni tampoco los sentidos”, explica el doctor Claudio Hetz, investigador del Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM) de la Facultad de Medicina de la U. de Chile.

Miembro del Centro FONDAP para Estudios Moleculares de la Celula (CEMC), el doctor Hetz obtuvo un grant de la Asociación de Distrofia Muscular, prestigiosa entidad privada de Estados Unidos, que le permitirá estudiar durante dos años los efectos de tres drogas que, actualmente, se emplean en otras patologías, ello con el propósito de determinar si son útiles como estrategia terapéutica para disminuir el plegamiento anómalo de proteínas y atenuar la parálisis.

Según los últimos estudios que se están llevando a cabo en el mundo, el mal plegamiento de ciertas proteínas es causa fundamental de diversas enfermedades neurodegenerativas, porque estaría relacionado con el depósito de proteínas anómalas que destruyen las células. Para investigar el papel del estrés celular en estas enfermedades el doctor Hetz y su grupo de trabajo desarrollaron un ratón transgénico que es deficiente para el factor XBP-1, el cual participa en procesos de adaptación frente al estrés celular.

Utilizando esta herramienta genética el equipo demostró que fallas en el plegamiento de las proteínas son esenciales en el desarrollo de ELA experimental, lo cual se logró empleando ratones transgénicos a los cuales se les introdujo un gen humano defectuoso que gatilla esta patología.

Las drogas que estudiarán los científicos chilenos, en colaboración con investigadores extranjeros, son: Rapamicina (que es un inmunosupresor y droga anti cáncer), TUDCA (fármaco derivado de la taurina que es utilizado en desórdenes metabólicos) y la Trehalosa , un azúcar empleado como preservante de alimentos. Todas ellas tienen una característica común, que es su capacidad de disminuir el mal plegamiento de las proteínas.

“Ya que estos fármacos fueron aprobados por la FDA para su uso en humanos, si logramos demostrar en modelos animales que dan resultado para contrarrestar ELA, entonces será más sencillo pensar en una investigación directa en pacientes”, resalta el doctor Hetz.

Sacando la basura

El académico explica que las motoneuronas tienen unos compartimentos llamados lisosomas que se encargan de eliminar la “basura interna”, es decir, aquellas proteínas que están dañadas o viejas. Mediante un mecanismo conocido como autofagia las células destruyen o reutilizan los nutrientes sobrantes como materia prima.

“Nuestro objetivo en este proyecto es aumentar farmacológicamente la autofagia para que la célula se “coma” los agregados proteicos tóxicos con el objetivo de que desaparezcan”, apunta el académico.

Doctor Claudio Hetz junto a su equipo de investigadores.

Aún más, el doctor Hetz ya hizo un estudio experimental que fue enviado a la revista Science para su evaluación, mediante el cual pudo comprobar que aumentando la autofagia en las motoneuronas, éstas eran capaces de protegerse de la neurotoxicidad de las proteínas mutantes relacionadas con ELA.

“Gracias a este grant internacional, en los próximos dos años estudiaremos ratones transgénicos que desarrollan una parálisis similar a la enfermedad humana, para así determinar la posibilidad de revertir la patología controlando la acumulación de proteínas mal plegadas. Esta investigación la complementaremos con estudios moleculares de cultivos celulares que nos permitirán definir si es viable alterar genética o farmacológicamente las vías que regulan la autofagia, con el propósito de generar una protección”, recalca.

Paralelamente, el doctor Hetz buscará marcadores de estrés celular en pacientes chilenos con ELA, extrayendo sangre y líquido cefalorraquídeo. “Tener un marcador precoz podría ayudarnos a saber qué tan rápido se enfermará la persona y cuál será la progresión de la patología, información muy útil a la hora de determinar la terapia a aplicar”, dice.

Diversos fondos y una idea común

El doctor Hetz comenta que conseguir este fondo no fue tarea fácil porque son proyectos muy competitivos. Lo más destacable es que el académico no sólo obtuvo recursos de la Asociación de Distrofia Muscular, también consiguió un grant de la Fundación Michael J. Fox que financia indagaciones relacionadas con el parkinson.

Asimismo, postuló a la Fundación para la Enfermedad del Parkinson, entidad estadounidense que le acaba de asegurar financiamiento por un año para profundizar sus estudios en modelos genéticos afectados por estrés celular. De igual manera, la HighQ Foundation le renovó el 2008 un grant por dos años para continuar sus investigaciones en la enfermedad de Huntington. Y el ICGEB también decidió fomentar las investigaciones del doctor Hetz en otras patologías.

Todos estos estudios están vinculados con la comprensión del papel que juega el mal plegamiento de las proteínas en enfermedades. “Creo que hemos actuado de manera estratégica porque en estos proyectos estamos empleando herramientas similares y complementarias que nos permiten seguir una línea de trabajo en la cual están participando cuatro estudiantes de doctorado, dos de posdoctorado, un magíster y dos estudiantes de biotecnología”, resalta.

Este año el doctor Hetz, quien además es profesor adjunto de la Universidad de Harvard, recibió el Premio al Científico Joven más destacado que anualmente otorga la Academia de

Ciencias del Tercer Mundo.