

Avances del Laboratorio de Estrés Celular y Biomedicina del ICBM

Tras nuevas respuestas para la Esclerosis Lateral Amiotrófica



Doctor Claudio Hetz

Dos nuevos proyectos internacionales liderados por el doctor Claudio Hetz tienen como objetivo encontrar diferentes blancos terapéuticos para la ELA. .

Gracias al financiamiento de la Muscular Dystrophy Association y la ALS Therapy Alliance de Estados Unidos, el equipo del Laboratorio de Estrés Celular y Biomedicina perteneciente al Programa de Biología Celular y Molecular del ICBM estudiará, a través de dos proyectos diferentes pero vinculados, el rol de las proteínas foldasas disulfuroisomerasas, o PDI, en el proceso de acumulación de proteínas mal plegadas, desequilibrio que termina matando a las neuronas, propio de la Esclerosis Lateral Amiotrófica.

Según explica el doctor Hetz "en las enfermedades neurodegenerativas hay una acumulación de proteínas mal plegadas anormales que son altamente neurotóxicas. Esto significa que la célula es incapaz de eliminar su propia basura, lo que altera el funcionamiento de las neuronas motoras llevando a una parálisis progresiva". En condiciones normales las células cuentan con un mecanismo de reparación de proteínas dañadas mediante proteínas llamadas chaperonas. Sin embargo, cuando son incapaces de hacerlo se podrían desatar patologías, algunas de las cuales son letales, tales como la ELA o la Enfermedad de Huntington.

La Esclerosis Lateral Amiotrófica es una enfermedad neurológica progresiva que ataca las motoneuronas, es decir, las células nerviosas encargadas de controlar el movimiento de los músculos voluntarios. "Estamos estudiando unas proteínas que son parecidas a las chaperonas, las foldasas llamadas disulfuroisomerasas, o PDI, que pertenecen a una familia bien grande de genes, al menos 17, pero que están pobremente estudiados. Últimamente se ha demostrado que estas proteínas están altamente inducidas en patologías cerebrales como Alzheimer, Parkinson, ELA y Huntington, pero no sabemos bien cuál es su función, si es patogénica o protectora, hay datos que apuntan en ambos sentidos. Hasta ahora, los estudios internacionales han sido realizados en cultivo celular y mediante correlaciones histológicas; nosotros hemos desarrollado estrategias genéticas para poder responder esta pregunta en modelos experimentales in vivo de ELA, para así poder manipular esta vía y poder preguntarle al sistema si estas chaperonas son realmente interesantes como moduladores de la enfermedad y, tal vez, mirarlas ahora como posibles blancos. De hecho, el año pasado se encontró un compuesto que inhibe estas enzimas y, al hacerlo, protege frente a neurodegeneración tipo Huntington", explica el doctor Hetz.

Respuestas a ELA esporádico

El segundo proyecto apunta estudiar las causas de ELA esporádico, que representa el 90% de los casos y que no presenta causas genéticas claras. Los cúmulos proteicos anormales que se forman en la neurodegeneración "son como verdaderos polímeros, que se pegan uno al lado de otros, como un collar. Lo que se ha visto en algunas enfermedades es que probablemente esos polímeros se forman a través de puentes de sulfuro, de residuos de cisteínas que se juntan unas con otras y van formando esta cadena. La actividad enzimática de las PDI es romper y formar puentes de sulfuro; entonces, puede que en la enfermedad estas enzimas se equivoquen y empiecen a unir estas proteínas y formen estos cúmulos tóxicos", añade el académico.

"Con estos datos, apareció una segunda línea interesante que tiene dos derivadas: la primera, que podría contribuir a explicar la forma esporádica de esta patología, basada en la alteración de la enzima superóxido dismutasa 1, y la segunda, que pretende entregar, mediante el uso de adenovirus, el gen que codifica esta proteína, con el fin de solucionar el problema", añade la doctora Soledad Matus, quien sigue esta línea de investigación en el Laboratorio de Estrés Celular y Biomedicina.

La obtención de recursos internacionales de dos de las fundaciones más prestigiosas del mundo para estos estudios, señala el doctor Hez, confirma el reconocimiento que ha obtenido su laboratorio a nivel mundial: "Estas instituciones necesitan información certera para tomar decisiones estratégicas, ya sea que se confirmen o descarten las hipótesis que planteamos, y para eso nosotros contamos con modelos que entregan respuestas importantes y validadas".

Cecilia Valenzuela



[Contacto-Prensa Facultad](#)