

El tratamiento con tiamina podría ser útil frente a la enfermedad de Huntington

Un equipo liderado por el CSIC y CIBERNED detecta un mecanismo molecular que explica bajos niveles cerebrales de tiamina (vitamina B1) en personas con esta grave enfermedad caracterizada por la degradación progresiva de las células nerviosas y para la que aún no hay cura



El investigador José Javier Lucas en su laboratorio del Centro de Biología Molecular. / ALVARO MUÑOZ GUZMÁN

Por **Aser García Rada**

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurológico hereditario grave e infrecuente que causa la degradación progresiva o degeneración de las células nerviosas de los ganglios basales, situados en la base del cerebro. Las personas afectadas nacen con una mutación genética localizada en el cromosoma 4, pero sus síntomas no suelen aparecer hasta pasados los 30 o 40 años y pueden evolucionar de formas muy diferentes, incluso entre familiares. Incluyen alteraciones del movimiento, del

pensamiento y del comportamiento que llegan a ser muy invalidantes. Si bien hay tratamientos que ayudan a controlar algunos de ellos, no existe cura que retrase ni detenga la enfermedad.

En la búsqueda de esa terapia, un equipo liderado por **José Javier Lucas**, investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO, CSIC-UAM), ha identificado una diana terapéutica que podría orientar nuevos tratamientos.

Aunque ya se conoce la mutación subyacente que causa la enfermedad de Huntington y se están probando terapias de silenciamiento de genes que impidan su desarrollo, todavía deben explorarse mejor los mecanismos moleculares involucrados, de forma que se puedan identificar objetivos concretos hacia los que dirigir los tratamientos. "No existen tratamientos curativos para la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas. Aunque se están desarrollando algunos basados en terapia génica o anticuerpos, estos tienen, además de su alto coste, la desventaja de que

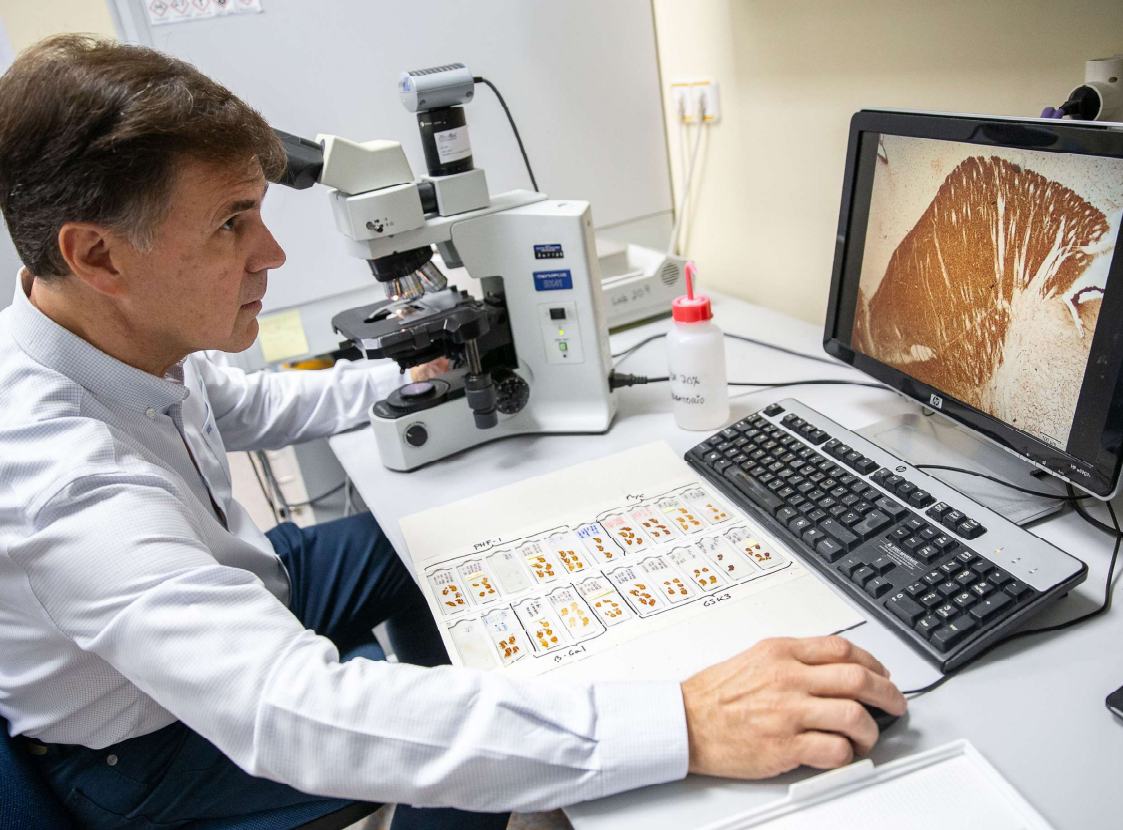
se basan en moléculas cuyo gran tamaño dificulta la accesibilidad a las áreas cerebrales afectadas. Por eso es importante identificar nuevas dianas terapéuticas abordables con fármacos fáciles de administrar", resalta Lucas.

Su investigación, que se publicó en la revista *Science Translational Medicine*, sugiere un nuevo mecanismo molecular causante de la enfermedad de Huntington que haría que los niveles de tiamina o vitamina B1, esencial en varias reacciones químicas del cuerpo, no llegasen bien al cerebro, lo que podría estar jugando un papel en la enfermedad.

▶ La enfermedad de Huntington es la más prevalente de las enfermedades neurodegenerativas hereditarias, afectando a unas 4.000 personas en España

Vitaminas como posible tratamiento

En concreto, los investigadores señalan que un proceso implicado en la correcta producción de determinadas proteínas en el interior de las células, denominado poliadenilación del ARN mensajero (ARNm), sufre cambios en las enfermedades neurodegenerativas, lo que vincula directamente este mecanismo con estas patologías. Se trata de las proteínas de unión a elementos de poliadenilación citoplasmática —CPEB, por sus siglas en inglés—, que regulan la expresión de algu-



José Javier Lucas, investigador del CBMSO. / ÁLVARO MUÑOZ GUZMÁN

nos genes. Como observa Lucas, "uno de los genes más afectados por la alteración de las CPEB es el SLC19A3, que contiene la información para generar una proteína que es el transportador de la tiamina", lo que reduce los niveles de esta vitamina en el cerebro de las personas enfermas.

"La tiamina es esencial para el funcionamiento del cerebro y, cuando falta, se desarrollan cuadros neurológicos como el síndrome de Wernicke-Korsakoff o la Enfermedad de los Ganglios Basales que responde a Tiamina y Biotina (BTBGD, por sus siglas en inglés), que afecta a la misma estructura cerebral que la enfermedad de Huntington: el núcleo estriado", detalla Sara Picó, investigadora en el CBMSO y primera firmante de esta investigación, que ha configurado su tesis doctoral.

Así, el equipo de Lucas ha estudiado este proceso en la en-

fermedad de Huntington, la más prevalente de las enfermedades neurodegenerativas hereditarias y que en España afecta a unas 4.000 personas, y ha demostrado que estas alteraciones reducen los niveles de tiamina en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes, al igual que ocurre en los individuos con BTBGD. Por ello mismo, su estudio sugiere una nueva posibilidad terapéutica.

Alberto Parras, investigador del CBMSO y otro de los autores del artículo, subraya: "Como los pacientes con BTBGD se recuperan con la administración de altas dosis de dos vitaminas, tiamina para compensar su menor transporte, y biotina, que aumenta la expresión del transportador de tiamina, hemos ensayado el tratamiento en modelos animales de la enfermedad de Huntington y hemos observado mejoras en varios aspectos".

Un fantasma para la familia

Esta enfermedad recibe su denominación en reconocimiento a George Huntington, médico estadounidense que la describió en 1872 y que identificó su carácter hereditario. Aunque sus síntomas pueden aparecer en cualquier momento, suelen hacerlo en la edad adulta. Conllevan alteraciones psiquiátricas y motoras que evolucionan lentamente durante años o décadas. Los trastornos psíquicos graves suelen preceder a los motores e incluyen depresión, dificultades para la concentración y finalmente demencia.

De forma característica, esta patología presenta movimientos exagerados de las extremidades, llamados movimientos coreicos —lo que dio lugar a su denominación original como corea de Huntington— y muecas faciales incontrolables. En etapas

avanzadas, dificulta el habla, el pensamiento y altera la memoria. También puede conllevar la perpetuación durante horas de posiciones corporales complejas y dolorosas. Todo ello acarrea, asimismo, frecuentes ideas suicidas, lo que tiene un importante impacto en familiares y cuidadores.

El padre de Ruth Blanco, presidenta de la Asociación Coreia de Huntington Española (ACHE), falleció por esta enfermedad, que también presentan otros familiares. "Afecta a la persona que recibe el diagnóstico y a todos los miembros de la familia. No solo por la sintomatología de la enfermedad, sino también porque es hereditaria y existe un riesgo de que uno mismo pueda ser portador de una enfermedad neurodegenerativa, si se tiene un padre o una madre afectados", recalca. "Lo llamamos el fantasma de la enfermedad de Huntington: cuando se diagnostica a un miembro de la familia, convives con ese fantasma hasta que la persona en riesgo o bien desarrolla síntomas o da el paso para hacerse el test genético predictivo".

En efecto, tras pasar la mayoría de edad, cualquier individuo asintomático con familiares afectados puede hacerse un examen genético que determina sin lugar a duda si presenta esta mutación que predice de forma invariable la aparición de síntomas en algún momento posterior de su vida. "Es un asunto muy delicado porque, ¿te gustaría saber tu futuro si realmente vas a sufrir una enfermedad para la que no hay cura?", se pregunta Blanco.

Como explica Blanco, hasta hace unos años solo existía un tratamiento farmacológico sintomático para los movimientos

involuntarios, las alteraciones de conducta o los problemas de sueño "que en muchas ocasiones se nos queda corto" porque la sintomatología es grave y de difícil control o sus efectos secundarios comprometen el bienestar del paciente. Pero las personas afectadas de forma reciente son conscientes de que aquel debe acompañarse siempre de un tratamiento no farmacológico, como la logopedia, la terapia ocupacional o la fisioterapia, fundamentales para mejorar la calidad de vida.

"Es fundamental que entendamos que la investigación está enfocada en las personas presintomáticas, que se saben portadoras pero que todavía no tienen un fallo neurológico incapacitante", recalca Blanco, que destaca dos necesidades acuciantes para la investigación. Por un lado, "es muy importante que esas personas estén en contacto con las asociaciones porque sería muy triste que en un futuro hubiera un ensayo clínico y que no tuviéramos voluntarios para reclutar". Desde la Asociación Europea de Huntington

están lanzando el proyecto Moving Forward, "enfocado a dar apoyo a esas personas, que tienen necesidades especiales, y a facilitar que la investigación no se pare". Por otro, resalta la importancia de la donación de tejido cerebral de pacientes fallecidos. "Gracias a la donación generosa de las familias que han perdido a pacientes con enfermedad de Huntington, hay muchas líneas de investigación abiertas".

Las dificultades para encontrar pacientes las conoce el equipo liderado por Lucas, que está dise-



Sara Picó, investigadora del CBMSO. / ÁLVARO MUÑOZ GUZMÁN



Esta enfermedad hereditaria suele manifestarse en edad adulta, pasados los 30 o 40 años: movimientos involuntarios, alteraciones psiquiátricas y demencia

ñando un ensayo clínico, financiado por CIBERNED y coordinado por Pablo Mir, del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS-CSIC-US-Junta de Andalucía), para analizar si las altas dosis de tiamina y biotina requeridas para el efecto terapéutico ya observado en ratones son seguras y tolerables por los pacientes con enfermedad de Huntington. Lucas confía en comenzar el ensayo con un número reducido de pacientes el próximo enero, aunque explica que serán necesarias fases posteriores con más individuos para evaluar su posible eficacia terapéutica. ●