



TEST PRECLÍNIC DE COMPOSTOS QUÍMICS CONTRA ELS EFECTES TÒXICS DE LA HUNTINGTINA MUTANT EN MODELS DE RATOLÍ DE LA MALALTIA DE HUNTINGTON

Rafael Vázquez-Manrique

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. València

Quin era l'objectiu del projecte?

Assajar diversos activadors de l'enzim AMPK, que és un mestre regulador de l'homeòstasi energètica cel·lular, com a estratègia terapèutica a la malaltia de Huntington. L'AMPK, a banda de mantenir els nivells energètics, és capaç de reaccionar a estressos cel·lulars de diversa natura, com el que indueix la huntingtina mutant (mHtt). Aleshores, la nostra hipòtesi és que activant AMPK, en mamífers, reduirà la toxicitat cel·lular causada per mHtt, i, per tant, estarem tallant d'arrel la causa de la malaltia. Aquesta reducció de la toxicitat seria deguda a l'activació de l'autofàgia i a mecanismes col·laterals, com la reducció d'inflamació.

Què han descobert?

Que, efectivament, activar AMPK en models animals, tant rosegadors com invertebrats (*Caenorhabditis elegans*), indueix protecció cel·lular. El més interessant és que l'activació d'AMPK protegeix les neurones estressades per mHtt o per proteïnes que porten poliglutamines. Aquest enzim pot activar-se mitjançant una plèthora gran d'activadors sintètics (metformina, indols, etc.) o d'origen natural (trehalosa, salicilat, resveratrol, etc.). Això significa que tenim una diana terapèutica molt potent per atacar els símptomes de la malaltia, i que a més és modulable per molts fàrmacs. Finalment, gràcies a un estudi observacional sobre una base de malalts de Huntington, hem vist que la metformina, un dels activadors d'AMPK estudiats en el nostre projecte,

sembla retardar l'aparició dels símptomes cognitius als malalts, cosa que suggereix que el que hem observat als animals models podria estar conservat evolutivament en els humans.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

Hi ha diverses respostes a aquesta qüestió. Entre altres, l'aplicació més òbvia serà la realització d'un assaig clínic, doble cec, controlat per placebo utilitzant la metformina com a agent terapèutic contra la malaltia de Huntington. Si aquest estudi funciona, podríem ampliar la cohort i potser en un futur no gaire llunyà podríem somiar que els metges poguessin receptar metformina als malalts de Huntington per retardar les aparicions dels efectes devastadors de la neurodegeneració. Per altra banda, hem estat capaços d'obtenir dos projectes d'investigació que podrien considerar-se una extensió d'aquest, i esperem posar a l'abast dels neuròlegs noves estratègies terapèutiques que es puguin assajar mitjançant estudis clínics. Finalment, hem començant les gestions per designar la metformina com a medicament orfe, per tractar la malaltia de Huntington.