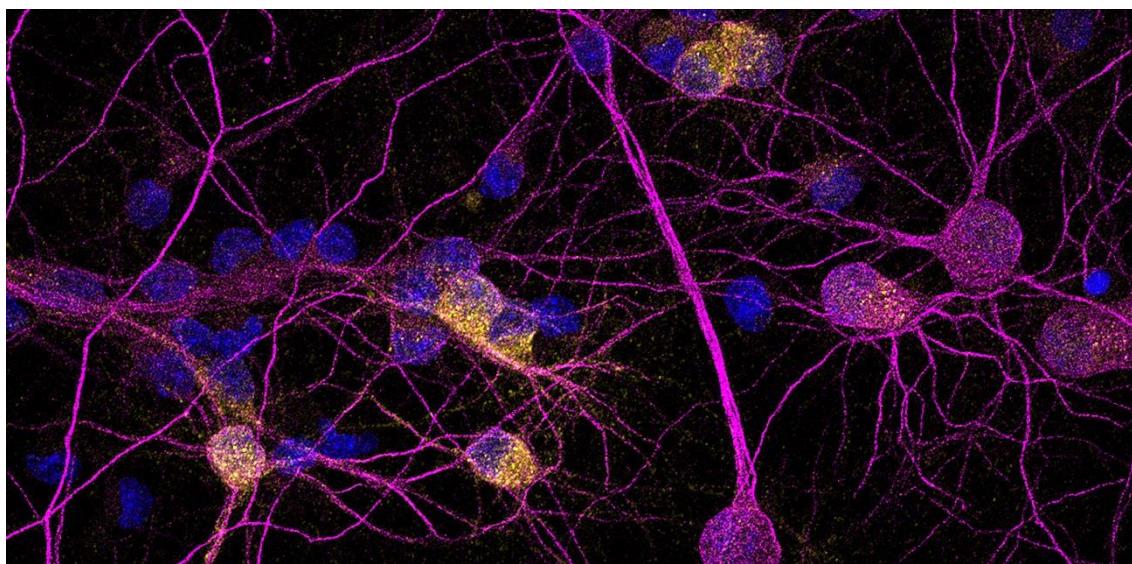


Madrid, martes, 3 de junio de 2025

Identifican una proteína clave para la supervivencia de las neuronas en la enfermedad de Huntington

- Una investigación del CSIC muestra por primera vez que la proteína neuroprotectora PKD1 está reducida en las neuronas de pacientes con enfermedad de Huntington
- Restaurar la actividad de PKD1 abre nuevas vías para terapias dirigidas para la enfermedad de Huntington y otras enfermedades neurodegenerativas



Inmunofluorescencia de neuronas en cultivo; la proteína PKD1 en amarillo. / Ana Simón (IIBM-CSIC-UAM)

Un equipo de investigadores del CSIC y la Universidad Autónoma de Madrid ha identificado una proteína que podría ayudar a proteger las neuronas en personas con enfermedad de Huntington, una enfermedad neurodegenerativa con escasas opciones terapéuticas. Al activar esta proteína, denominada PKD1, en una zona concreta del cerebro, lograron que las neuronas resistieran mejor el daño que causa su destrucción en esta enfermedad. El hallazgo, publicado en la revista *Cell Death & Disease*, podría abrir nuevas vías para desarrollar tratamientos que frenen el avance de esta devastadora enfermedad.

La investigación, dirigida por **Teresa Iglesias**, ha sido llevada a cabo por el Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreale (IIBB-CSIC-UAM) en colaboración con el equipo de **José J. Lucas**, y con la participación de los grupos de **Eva Porlan** y **Miguel R. Campanero**, estos tres últimos del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-CSIC-UAM).

La enfermedad de Huntington, descrita por primera vez en 1872 por el médico estadounidense George Huntington (de ahí su nombre), es un trastorno hereditario que provoca la degeneración progresiva de las neuronas. Está causada por una mutación en el gen HTT, que provoca una secuencia anormalmente larga de repeticiones y da lugar a que la proteína huntingtina que produce sea defectuosa.

En condiciones normales, esta proteína cumple funciones esenciales durante el desarrollo embrionario y a lo largo de la vida en el cerebro, pero la versión defectuosa se acumula en las neuronas y las va deteriorando de forma progresiva. Aunque la mutación está presente desde el nacimiento, los síntomas suelen aparecer entre los 30 y los 50 años, y el daño en el cerebro comienza en una zona llamada estriado, que controla movimientos voluntarios y funciones cognitivas. Es allí donde las neuronas empiezan a morir en las primeras fases de la enfermedad, mucho antes de que se manifiesten los primeros síntomas.

Ralentizar la neurodegeneración

El nuevo estudio se centra en una proteína llamada PKD1, que ayuda a las neuronas a defenderse del estrés oxidativo, un tipo de daño celular causado por un exceso de actividad química dentro del cerebro. Este estrés puede ser especialmente destructivo cuando va acompañado de lo que se conoce como excitotoxicidad: una sobreestimulación de las neuronas que, en vez de ayudar a la comunicación entre células, termina por dañarlas.

Los investigadores descubrieron que, en pacientes con Huntington, la cantidad de PKD1 está reducida sobre todo en las neuronas del estriado, lo que las hace más vulnerables al daño. En cambio, en otras células cerebrales, como los astrocitos, esta proteína aparece aumentada, lo que sugiere un desequilibrio en su regulación según el tipo de célula. “Estos hallazgos indican una regulación compleja de PKD1 en Huntington, con variaciones según el tipo de célula y la región cerebral”, señala José J. Lucas.

El avance clave del estudio fue el uso de una herramienta molecular desarrollada por el equipo, diseñada específicamente para activar PKD1 solo en las neuronas. Al aplicarla en cultivos neuronales y en el cerebro de ratones con un modelo de Huntington, observaron que las neuronas tratadas resistían mucho mejor el daño causado por la excitotoxicidad. “La actividad de esta proteína-quinasa es clave para la supervivencia neuronal. Su pérdida contribuye al deterioro temprano en Huntington, pero su potenciación podría ralentizar la neurodegeneración”, explica **Ana Simón**, una de las investigadoras del proyecto.

Además, las neuronas tratadas conservaron durante más tiempo los marcadores moleculares típicos de células sanas, lo que indica un efecto protector real. “Pensamos

que potenciar la actividad de PKD1 podría suponer una ventaja decisiva para la supervivencia de las neuronas más vulnerables en esta enfermedad”, añade Teresa Iglesias.

Implicaciones terapéuticas

Aunque todavía se trata de una investigación en fase experimental, el descubrimiento representa un paso importante hacia nuevas terapias para la enfermedad de Huntington. La estrategia de activar PKD1 podría aplicarse en el futuro mediante técnicas de terapia génica o moléculas que imiten su función protectora.

“Descubrir los mecanismos moleculares que PKD1 pone en marcha para proteger a las neuronas podría tener un gran impacto también en otras enfermedades neurológicas”, destaca **Álvaro Sebastián**, otro de los autores del estudio, que ahora lidera su propio grupo en la Universidad Complutense de Madrid.

Los investigadores destacan que hay una necesidad urgente de encontrar nuevos tratamientos para esta enfermedad rara, cuya progresión física y mental es devastadora. Aunque aún es pronto para que este enfoque llegue a los pacientes, los resultados ofrecen una base para avanzar hacia ensayos clínicos que puedan, algún día, mejorar la calidad de vida de miles de pacientes y sus familias.

Este estudio forma parte de la colaboración entre los equipos mencionados, en el marco del Centro de Investigación Biomédica en Red (Ciber, ISCIII), dentro de las áreas de Enfermedades Neurodegenerativas (Cibernet) y Cardiovasculares (Cibercv).

Álvaro Sebastián-Serrano*, Ana Simón-García*, María Santos-Galindo, Marina Prudencio Sánchez-Carralero, Alberto H.-Alcántara, Cristina Clemente, Julia Pose-Utrilla, Miguel R. Campanero, Eva Porlan, José J. Lucas, and Teresa Iglesias. **Down-regulation of neuroprotective Protein Kinase D in Huntington’s disease.** *Cell Death and Disease*. DOI: 10.1038/s41419-025-07688-9

IIBM / CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es