

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Origen molecular de la compleja enfermedad de Parkinson

José Manuel Fuentes

Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular y Genética de la Universidad de Extremadura y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED)

Biografía

José Manuel Fuentes se licenció en Veterinaria por la Universidad de Extremadura en 1988 y se doctoró en la misma en 1993 (Dr. Germán Soler Grau), realizando estancia postdoctoral en el UMR 8221, CEA de Saclay, Francia (Dr. Marc le Maire). En la actualidad es Catedrático de EU de Bioquímica y Biología Molecular en la Facultad de Enfermería de la UEx en Cáceres. Es autor de más de 80 trabajos entre artículos de investigación, capítulos de libros y patentes, habiendo recibido varias distinciones como el Premio Regional de Investigación en Ciencias de la Salud de la Junta de Extremadura. Está integrado desde su fundación en el Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) del ISCIII. Su trabajo se centra en la etiología de la enfermedad de Parkinson, concretamente en la interacción entre factores genéticos y medioambientales en el origen de la misma, con especial interés en el rol de la autofagia.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

A pesar de los años que lleva en estudio la enfermedad de Parkinson, su origen aún permanece oculto por la bruma. Aunque es evidente que sus causas se asientan sobre tres patas: factores genéticos, factores medioambientales y el envejecimiento. Descifrar el papel y la relevancia de cada uno de ellos constituye el actual reto de los investigadores.

Summary

Despite the many years that Parkinson's disease has been studied, its origin still remains unknown. Nevertheless it is clear that its causes are based on three axis: genetics, environment and aging. Deciphering the role and relevance of each of them is the current challenge for researchers in the field.

Todos conocemos a alguna persona que padece la enfermedad de Parkinson (EP), pues se estima que en España existen unos 80.000 enfermos. Suele iniciarse a una edad promedio de 55 años, con una banda entre 50 y 80, aunque en los últimos años son cada vez más frecuentes en menores de 40 años. La EP es un proceso crónico degenerativo, constituyendo la segunda enfermedad neurodegenerativa cuantitativamente más importante tras el Alzheimer. El origen de dicho trastorno reside en la pérdida de, al

menos, el 50% de las neuronas de un área del mesencéfalo conocida como sustancia negra. En condiciones normales, dichas neuronas son las encargadas de producir dopamina, mensajero mediante el cual envían señales inhibitorias hacia el cuerpo estriado. La EP idiopática está clínicamente definida por una serie de síntomas, caracterizados por la pérdida de la coordinación de movimientos. Los síntomas pueden diferenciarse en síntomas motores y no motores. Los primeros (temblores, lentitud, rigidez...) suelen ser los más conocidos aunque los segundos (pérdida de olfato, trastornos del sueño o disfunción urinaria o sexual) se están considerando en la actualidad como factores precursores a los síntomas motores. La enfermedad fue descrita por primera vez como "parálisis agitante" por James Parkinson en 1817. En 1961, Jean-Martin en el Hospital de la Salpêtrière de París, la describe más extensamente, refiriéndose a ella como enfermedad de Parkinson. Otros hitos de la historia de la enfermedad fueron descritos por Trietiaikow (degeneración sustancia negra), Lewy (acumulación de agregados proteicos) o Carlsson (disminución de dopamina y sustitución por L-Dopa). Hasta hace 20 años el conocimiento sobre la misma se limitaba a la observación de aspectos clínicos. En la actualidad existe un mayor conocimiento de las bases moleculares del Parkinson. Éste ha sido posible gracias al espectacular

avance científico en análisis globales. Ahora podemos relacionar de forma directa la degeneración neuronal con alteraciones en determinadas proteínas y con las interacciones con factores exógenos aunque aún estamos lejos de comprender de una manera completa las causas que desencadenan esta enfermedad en una persona.

La EP es una enfermedad compleja y multifactorial donde se combinan factores de tipo genético y medioambiental y que como la mayoría, tiene su origen en alteraciones moleculares. La toxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina produce una muerte selectiva de las neuronas de la sustancia negra en humanos y en modelos experimentales, e induce síntomas motores similares a los observados en la EP. Este descubrimiento abrió las puertas hacia una investigación más exhaustiva de posibles factores medioambientales que pudieran estar relacionados con dicha enfermedad. Hoy se conocen un elevado número de plaguicidas, herbicidas o químicos industriales que intervienen en el desarrollo de la EP. Entre ellos la rotenona, una sustancia de origen vegetal utilizada como insecticida y que actúa como un potente inhibidor del complejo I

de la cadena respiratoria mitocondrial; la 6-hidroxidopamina, neurotoxina inductora de estrés oxidativo; o compuestos biperidínicos como el ión MPP+ o el herbicida paraquat, de los cuales se conoce su implicación en procesos neurodegenerativos. Estos estudios se complementan con otros de tipo epidemiológico que asocian una mayor prevalencia de la enfermedad a zonas o grupos poblacionales con un mayor riesgo de exposición a estas sustancias.

Por otro lado, aunque ya en 1888 Gowers introduce la posibilidad de que se trate de una enfermedad hereditaria debido al número considerable de pacientes enfermos con antecedentes familiares, no fue hasta 1997, cuando se identificó una mutación autosómica dominante de un gen que posteriormente se denominó PARK1 y que codifica para la proteína α -sinucleína (componente de los cuerpos Lewy, lesión anatomopatológica característica de la enfermedad). Desde ese momento ha habido una frenética búsqueda de genes potencialmente relacionados con la enfermedad. Se conocen unos 16 genes PARK, con varios centenares de polimorfismos conocidos y asociados en mayor o menor medida con EP. Entre los más importantes estarían los PARK2 (parkina) o

PARK6 (pink1) en los casos de desarrollo temprano o PARK8 (Irrk2) en los de desarrollo tardío. Muchos de estos genes codifican para proteínas implicadas en procesos de aclaramiento y eliminación de proteínas u orgánulos alterados. Algunas de ellas forman parte de los sistemas de ubiquitinación o de regulación de un mecanismo celular conocido como autofagia (autodigestión), constituyendo la desregulación de este proceso uno de los puntos calientes en la investigación sobre la EP. A modo de resumen podemos decir que la mayoría de los casos de individuos con EP son esporádicos y que solo un 5-10% presentan un patrón de transmisión hereditaria familiar, resaltando la importancia de los factores ambientales en el origen de dicha enfermedad. Por lo tanto, se postula que la causa de la enfermedad puede ser debida a una interacción entre factores hereditarios y ambientales, donde el factor genético predispone, pero no determina el desarrollo de la enfermedad y donde el factor medioambiental desencadena la enfermedad sólo ante un sustrato genético evidente.

Referencias

1. <https://www.michaeljfox.org/>
2. <http://www.fedesparkinson.org/>
3. Pan T, Kondo S, Le W, Jankovic J. (2008). The role of autophagy-lysosome pathway in neurodegeneration associated with Parkinson's disease. *Brain*. Aug; 131(Pt 8):1969-78.
4. Gao HM, Hong JS. (2011). Gene-environment interactions: key to unraveling the mystery of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2011 Jun;94(1):1-19.

Etiología de la Enfermedad de Parkinson

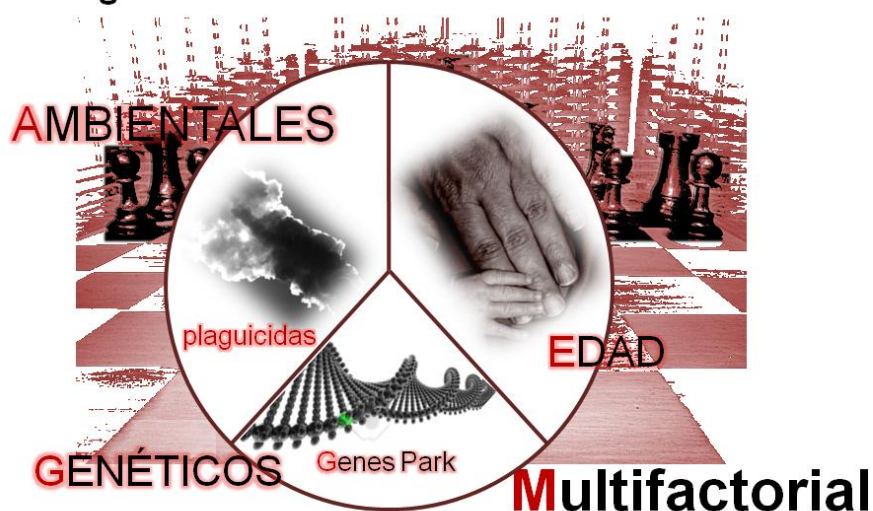


Figura. Los tres factores implicados en el origen de la enfermedad de Parkinson.