

Avances en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas

Fabio Salamanca-Gómez*

El grupo de enfermedades neurodegenerativas tiene enorme importancia médica no sólo por sus devastadoras manifestaciones clínicas y por su frecuencia, sino porque, a pesar del notable esfuerzo en la investigación de los últimos años, su etiología no ha podido dilucidarse plenamente.

La mayoría de las enfermedades tiene un comienzo insidioso y un curso progresivo que puede durar por muchos años. Las manifestaciones habitualmente son bilaterales y simétricas, a menudo afectan sistemas de neuronas anatómicas y fisiológicamente relacionadas, y tienen un muy importante componente genético.

Pueden presentar sólo demencia progresiva como en la enfermedad de Alzheimer, o demencia y otras anormalidades neurológicas como en la enfermedad de Huntington, o desarrollar gradualmente anormalidades de la postura y del movimiento como en la parálisis progresiva supranuclear o en el síndrome de Gilles de la Tourette, o presentar ataxia progresiva como en la atrofia olivopontocerebral o en la ataxia de Friedreich, o compromiso de la neurona motora como en la esclerosis lateral amiotrófica o en la paraplejía hereditaria espástica, o cambios sensoriales con atrofia neuromuscular como en la atrofia muscular peroneal o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

En el caso de la enfermedad de Alzheimer se han encontrado genes relacionados con el padecimiento localizados en el cromosoma 21, en el cromosoma 19, en el 14, en el 1, y más recientemente en el número 10.¹⁻³ La investigación encaminada a conocer la etiología se ha concentrado

principalmente en las enzimas que liberan la proteína beta-amiloide de su precursor.

Recientemente, sin embargo, Iwata y cols.⁴ en vez de estudiar la síntesis del beta-amiloide dirigieron su trabajo a examinar la vía de su degradación. Los autores estudiaron ratones "Knockout" deficientes en el gen de la neprilisina, una peptidasa que degrada el péptido beta-amiloide, y encontraron que, mientras los animales normales cuando se les inyecta el péptido en el cerebro lo degradan en 30 minutos, los animales "Knockout" lo mantienen por tiempo indefinido.

De manera interesante, los animales heterocigotos con una sola copia del gen de la neprilisina activo, mostraron resultados intermedios entre los animales normales y los totalmente deficientes. Esto pudiera implicar que si la actividad de la neprilisina disminuye con la edad, los individuos heterocigotos pudieran tener mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer por el acúmulo del beta-amiloide.

Los autores⁴ demostraron también que el gen de la neprilisina es regulado transcripcionalmente según el tejido de que se trate, y que el exón 1 que es el adyacente al promotor y al aumentador, es el que predomina en las neuronas.

El otro avance en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas es el reciente estudio de Bence y cols.⁵ Como se sabe, existe gran controversia en cuanto a si los agregados proteicos característicos de estos padecimientos causan el daño neurológico por sí mismos o son sólo el resultado final de otros factores que son los verdaderamente nocivos.

* Académico Titular

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Apartado Postal 12-951 México, D.F. 03020

El sistema ubiquitina-proteasoma es el que se encarga de eliminar las proteínas que han sido plegadas o ensambladas de manera incorrecta. Bence y cols.⁵ demostraron que la agregación de proteínas directamente daña las células al alterar la función del sistema ubiquitina-proteasoma.

Los autores⁵ utilizaron células genéticamente programadas para producir una mutante del regulador transmembranal de conductancia de la fibrosis quística y un fragmento del exón 1 del expandido de poliglutamina de la huntingtina, la proteína que se encuentra anormal en la enfermedad de Huntington.

En cada caso, estas proteínas tienden a agregarse y Bence y cols.⁵ demostraron que los agregados causaron casi completa inhibición del sistema ubiquitina-proteasoma. Como este sistema es fundamental para el adecuado funcionamiento de la célula su alteración implicaría falta de regulación y muerte celular y explicaría muchos de los hallazgos en las enfermedades neurodegenerativas.

Estos avances al esclarecer los mecanismos etiopatogénicos de los trastornos neurodegenerativos

permiten vislumbrar nuevas aproximaciones preventivas y terapéuticas en el futuro cercano.

Referencias

1. **Bertram L, Blacker D, Mullin K, Keeney D, Jones J, Basu S y cols.** Evidence for genetic linkage of Alzheimer's disease to chromosome 10q. *Science* 2000;290:2302-2303.
2. **Ertekin-Taner N, Graff-Radford N, Younkin LH, Eckman C, Baker M, Adamson J y cols.** Linkage of plasma A-beta 42 to quantitative locus on chromosome 10 in late-onset Alzheimer's disease pedigrees. *Science* 2000;290:2303-2304.
3. **Myers A, Holmans P, Marshal PH, Kwon J, Meyer D, Ramic D y cols.** Susceptibility locus for Alzheimer's disease in chromosome 10. *Science* 2000;290:2304-2305.
4. **Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Shirotani K, Lu B, Gerard NP y cols.** Metabolic regulation of brain Abeta by neprilisin. *Science* 2001;292:1550-1552.
5. **Bence NF, Sampat RM, Kopito RR.** Impairment of the ubiquitin-proteasome system by protein aggregation. *Science* 2001;292:1552-1555.