

## Los genes y la enfermedad de Parkinson

Fabio Salamanca-Gómez\*

La enfermedad de Parkinson es un desorden neurodegenerativo, progresivo de curso prolongado, que se manifiesta en la edad adulta y que clínicamente se caracteriza por temblor rítmico involuntario, rigidez, pérdida de la expresión facial, salivación y manifestaciones psiquiátricas, particularmente del tipo de la depresión.

En la mayoría de los casos el padecimiento es esporádico pero en cerca de 5% se encuentran antecedentes familiares.

Además de las manifestaciones clínicas la enfermedad de Parkinson se caracteriza por presentar depósitos de material proteico en el citoplasma de las neuronas que se conocen como cuerpos de Lewy, y el hallazgo más notable es una pérdida selectiva de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra y el *locus ceruleus*.

Desde el punto de vista de los factores ambientales desencadenantes de la enfermedad, es bien conocido el antecedente de la encefalitis de von Economo que se presentó en los años siguientes a la primera guerra mundial, así como los efectos de la intoxicación accidental por la metil-fenil-tetrahidropiridona, conocida como MPTP por sus siglas en inglés.

Esta sustancia, así como algunos pesticidas, pueden inhibir el primer complejo enzimático de la cadena transportadora de electrones en la mitocondria. Este hecho, así como el hallazgo de que la administración crónica del inhibidor lipofílico del complejo I, la retonona, puede producir muchas de las manifestaciones de la enfermedad de Parkinson, incluyendo los cuerpos de Lewy, permiten suponer que el estrés oxidativo puede participar en la destrucción de las neuronas dopaminérgicas.

Si se conocen estos factores ambientales, cuál es, entonces, la participación genética?

Esta es una línea de investigación que ya ha aportado resultados sorprendentes: hace sólo unos cuantos años que un grupo de investigadores<sup>1</sup> describieron una forma familiar de enfermedad de Parkinson en la cual descubrieron una mutación en el gen que codifica para la alfa-sinucleína, hallazgo que fue corroborado un año más tarde por Kruger y colaboradores<sup>2</sup> en el estudio de otra familia.

Un paso trascendental se alcanzó cuando Feany y Bender<sup>3</sup> desarrollaron drosophilas transgénicas que expresan el gen humano de la alfa-sinucleína e introdujeron en ellas tanto el gen normal como los genes correspondientes a las mutaciones previamente descritas. En ambos casos se observó una notable pérdida de neuronas del sistema dopaminérgico, e incluso la presencia de los cuerpos de Lewy.

Los investigadores desarrollaron además una prueba con el objeto de establecer si las moscas que sobreexpresan el gen de la alfa-sinucleína tenían alteraciones del comportamiento y demostraron que cuando estos animales envejecen presentan importantes deficiencias en las pruebas de locomoción.<sup>3</sup>

Hace menos de un año, Singleton y colaboradores<sup>4</sup> demostraron, estudiando una familia en la cual la enfermedad de Parkinson segregaba como una entidad autosómica dominante, que el locus por triplicado de la alfa-sinucleína era la causa de la enfermedad de Parkinson.

Muy recientemente el mismo grupo de investigadores que había descrito una forma autosómica recesiva de la enfermedad ocasionada por mutaciones en el gen PARK6, localizado en 1p36, ha encontrado que una forma here-

\*Académico Titular

Jefe, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fabio Salamanca. Apartado Postal 12-951 México, D.F. 03020

ditaria de comienzo temprano se debe a mutaciones en el gen PINK1 (Quinasa 1 PTEN-inducida).<sup>5</sup>

Esta es la primera proteína localizada en la mitocondria pero codificada por el DNA nuclear que se encuentra implicada en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson, y que se suma a otras mutaciones de proteínas que participan en el estrés oxidativo, tales como la DJ-1 y la Parkina (Ubiquitina E3 ligasa), así como a la ubiquitina-carboxiterminal-hidrolasa 1 (UCHL I), un componente del sistema ubiquitina-proteasoma (UPS), que degrada las proteínas alteradas, y que también se han encontrado mutadas en casos familiares de la enfermedad.

El hallazgo de mutaciones en la quinasa PINK1 no sólo arroja luz sobre la patogénesis de la enfermedad de

Parkinson sino también abre nuevas líneas de investigación sobre las enfermedades neurodegenerativas y el funcionamiento de las mitocondrias.

## Referencias

1. **Polymieropoulos MH, et al.** Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-2047.
2. **Kruger R, et al.** Ala 30 promutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nature Genet* 1998;18:106-108.
3. **Feany MB, Bender WW.** A *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Nature* 2000;404:394-398.
4. **Singleton AB, et al.** Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003;302:841.
5. **Valente EM, et al.** Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 2004;304:1158-1160.