

DÍA MUNDIAL DEL PÁRKINSON

Un gen asociado al párkinson bloquea la eliminación de residuos en las neuronas

En el 'proceso digestivo' celular, denominado autofagia, las células eliminan componentes que, si se acumulan provocan la muerte neuronal asociada a la enfermedad de Parkinson. Un nuevo estudio demuestra que el gen LRRK2 bloquea esta ruta de eliminación de compuestos que en condiciones normales deberían ser evacuados. El conocimiento de estas alteraciones en la célula es el primer paso para el diseño de fármacos más selectivos que activen este mecanismo.

Fundación Descubre

11/4/2016 15:00 CEST



Investigadores del laboratorio de Neurobiología celular del Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra (CSIC) en Granada. / Fundación Descubre

Investigadores del laboratorio de Neurobiología celular del Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra (CSIC) en Granada han descubierto que el gen LRRK2 bloquea la autofagia, es decir, el proceso por el que las células eliminan componentes que, si se acumulan, provocan la muerte neuronal asociada al párkinson. El objetivo de los expertos es conocer cómo actúa el gen en esa ruta de tránsito de compuestos, para dirigirse a ella con fármacos más selectivos.

Según apuntan los científicos andaluces, las causas del párkinson son aún desconocidas, aunque existe un 10% de casos con un origen genético (o hereditario), debido a mutaciones en una serie de genes. “Nuestro laboratorio investiga los mecanismos moleculares mediante los cuales LRRK2 provoca párkinson, con el objetivo final de hallar fármacos eficaces frente a la enfermedad, ya que, en la actualidad, los tratamientos se limitan a aliviar los síntomas, pero no evitan su progresión”, explica la investigadora Pilar Rivero, del Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra.

Los expertos observaron que uno de los rasgos característicos de la enfermedad de Parkinson, aparte de la muerte de neuronas, es la presencia de proteínas anómalas que, en circunstancias normales, deberían ser desechadas y que se acumulan. Esto apunta a cambios en el proceso de eliminación de residuos denominado ruta autofágica, que podría compararse con el ‘aparato digestivo’ de la célula.

“Se han detectado alteraciones en la autofagia en cerebros *postmortem* de pacientes con la enfermedad. Si no funciona correctamente no se eliminarán componentes celulares que deberían ser evacuados y su acumulación resultará dañina, llevando finalmente a la muerte celular”, apunta Rivero.

En el estudio publicado en la revista *Current Neuropharmacology* los científicos han descubierto que el gen LRRK2 bloquea la digestión celular en un orgánulo concreto que podría definirse como el “estómago” –el lisosoma–, donde tiene lugar la degradación de materiales de desecho.

“Diversos compuestos que incrementan la autofagia han resultado ya beneficiosos en modelos celulares y animales que reproducen la enfermedad de Parkinson”,
adelanta

El conocimiento de cómo funciona esta ruta abre la puerta al diseño de fármacos que activen la autofagia y, por tanto, esa eliminación de sustancias perjudiciales. “En este enfoque terapéutico, diversos compuestos que incrementan la autofagia han resultado ya beneficiosos en modelos celulares y animales que reproducen la enfermedad de Parkinson”, adelanta

Rivero.

Sin embargo, los expertos se muestran cautos, ya que todavía quedan cuestiones por resolver. Por un lado, la mayoría de estos fármacos actúan sobre otras rutas, lo que conllevaría efectos secundarios no deseados. Por otra parte, un exceso de autofagia sería también negativo para la célula. “Establecer la dosis exacta que tenga el efecto deseado supone aún un reto”, reconoce.

Ensayos con células de piel

Los investigadores utilizaron modelos celulares para estudiar los efectos de LRRK2 sobre las rutas de interés. En concreto, células de la piel donadas por pacientes de párkinson que contienen mutaciones del gen.

El siguiente paso, será reproducir estos resultados en el tipo de células implicadas en el párkinson: las neuronas dopaminérgicas. “Supone el modelo celular más real, ya que son las células más afectadas. Con las células de la piel o fibroblastos tenemos el contexto genético, pero no el tipo de célula concreta afectada, que son las neuronas”, aclara la científica.

Por esta razón los expertos avanzan ya en técnicas de reprogramación celular. “El objetivo sería obtener células pluripotentes inducidas a partir de células de la piel de pacientes de párkinson y convertirlas a su vez en neuronas dopaminérgicas”, adelanta.

El laboratorio de Neurobiología celular del Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, liderado por la investigadora del CSIC Sabine Hilfiker, forma parte de un consorcio de la Fundación Michael J. Fox, en el que científicos de todo el mundo que trabajan en párkinson comparten aproximaciones y conocimiento con el objetivo de desarrollar tratamientos efectivos. Supone un trabajo colaborativo para avanzar en el descubrimiento de las causas de una enfermedad crónica, neurodegenerativa e invalidante, que afecta a más de 160.000 personas en España. De ellas, el 10% presenta la enfermedad en estado avanzado, según la Federación Española de Parkinson.

Referencia bibliográfica:

[Rivero-Ríos P](#) , [Madero-Pérez J](#) , [Fernández B](#) , [Hilfiker S](#) . "Targeting the Autophagy/Lysosomal Degradation Pathway in Parkinson's Disease". *Current Neuropharmacology* . 2016;14(3):238-49.

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

PÁRKINSON | GENES | AUTOFAGIA | NEURONAS |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)