

21 DE DICIEMBRE DE 2001

Una proteína protege contra la degeneración neuronal en la mosca de la fruta

Unos investigadores han manipulado genéticamente moscas de la fruta para que produzcan una proteína humana que las proteja contra la degeneración de neuronas similares a las afectadas en la enfermedad de Parkinson.

La proteína protectora, que es una chaperona, suprime la toxicidad de la α -sinucleína, proteína asociada con la enfermedad de Parkinson en seres humanos. La pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas produce los síntomas neurológicos de la enfermedad de Parkinson. Las proteínas chaperonas normalmente colaboran en la realización del plegamiento correcto de las proteínas y están involucradas en la protección contra los estreses celulares.

"Habíamos demostrado que la Hsp70 era una poderosa supresora de la toxicidad causada por poliglutaminas en *Drosophila*, así que teorizamos que una chaperona que interfiriera con una enfermedad neurodegenerativa podría interferir con otra."

— Nancy M. Bonini

Los resultados fueron publicados en el número del 21 de diciembre de 2001, de la revista *Science* por la investigadora del Instituto Médico Howard Hughes, Nancy M. Bonini, y sus colegas en la Facultad de Medicina de la Universidad de Pensilvania.

En la enfermedad de Parkinson y en algunos otros desórdenes neurodegenerativos, la α -sinucleína es un componente clave de los cuerpos de inclusión, conocidos como cuerpos de Lewy, que son característicos de estas enfermedades. Se han encontrado mutaciones en la α -sinucleína en algunas formas hereditarias de la enfermedad de Parkinson. Previamente, usando la mosca de la fruta *Drosophila*, unos investigadores habían generado efectos patológicos similares a los producidos por la pérdida de neuronas

dopaminérgicas, generando la sobreproducción de α -sinucleína en las moscas.

En estudios anteriores, Bonini y sus colegas habían demostrado que la chaperona Hsp70 protege contra la neurotoxicidad en un modelo en *Drosophila* para un trastorno neurodegenerativo, en el cual proteínas humanas patógenas con largas cadenas de poliglutaminas causan la destrucción de las neuronas.

“Habíamos demostrado que la Hsp70 era una poderosa supresora de la toxicidad causada por poliglutaminas en *Drosophila*, así que teorizamos que una chaperona que interfiriera con una enfermedad neurodegenerativa podría interferir con otra”, dijo Bonini.

En sus experimentos, los científicos demostraron que en moscas diseñadas para expresar el gen para la Hsp70 humana, junto con la α -sinucleína, había supervivencia de las neuronas dopaminérgicas que normalmente se degeneraban por la expresión de sólo la α -sinucleína.

“Observamos que los cuerpos de inclusión todavía estaban presentes en las neuronas”, dijo Bonini. “Pero la toxicidad causada por la α -sinucleína disminuía profundamente. Esto nos indicó que la presencia de la Hsp70 reducía la toxicidad de la α -sinucleína, a pesar de la continua presencia de inclusiones”.

Los investigadores demostraron que interfiriendo de forma experimental con una contraparte en *Drosophila* de la Hsp70 humana, aumentaban la toxicidad causada por la α -sinucleína, sugiriendo que las chaperonas cumplen una función crítica en las neuronas dopaminérgicas. Además, la pérdida de actividad de las chaperonas, en ausencia de la α -sinucleína, causaba una cierta pérdida de neuronas dopaminérgicas en las moscas. Esta pérdida de neuronas era similar al daño causado sólo por la α -sinucleína.

El efecto neuroprotector de la Hsp70 podría deberse a la capacidad que tiene la chaperona de corregir una conformación anormal y tóxica de la α -sinucleína y de hacerla no tóxica. Alternativamente, la toxicidad de la α -sinucleína podría provenir de su capacidad de unirse a la Hsp70 y evitar que ésta funcione normalmente. El aumentar los niveles de Hsp70, como hicieron los científicos en sus experimentos, podría corregir ese déficit y superar el efecto tóxico de la pérdida de función de la chaperona.

Además de sus estudios en moscas, los científicos estudiaron si se podría encontrar a la Hsp70 en las inclusiones de cuerpos de Lewy, en el tejido de cerebro de seres humanos con la enfermedad de Parkinson. “Cuando examinamos el tejido de cerebro de los pacientes con Parkinson, así como también el de los pacientes con otras enfermedades asociadas a la agregación anormal de α -sinucleína, pudimos ver la tinción para la Hsp70 y para otra chaperona, Hsp40”, dijo Bonini. “Este descubrimiento nos hace pensar que el efecto protector de las chaperonas que encontramos en moscas, también podría ser aplicable a los seres humanos”.

Bonini dijo que espera que sus resultados promuevan más investigación sobre la función de las chaperonas en modelos mamíferos de enfermedades. “Si la función protectora de la Hsp70 contra la toxicidad de la α -sinucleína se confirma en mamíferos, el siguiente paso importante sería buscar drogas que regulen por aumento la respuesta al estrés que resulta en la producción de estas chaperonas, y determinar si protegen a las neuronas”, dijo.