

01 DE FEBRERO DE 2003

Se relaciona una proteína con trastornos del movimiento

Usando un gusano minúsculo para modelar un trastorno severo del movimiento en la niñez, unos investigadores de la Universidad de Alabama han descubierto la función de una proteína que puede tener implicancias para varios síndromes neurológicos, tales como las enfermedades de Parkinson y de Huntington.

Con la ayuda de subsidios del Instituto Médico Howard Hughes y de la Fundación de Investigación Médica de la Distonia, los científicos descubrieron que un gen mutado asociado a la distonia de inicio precoz, severo trastorno hereditario del movimiento, normalmente ayuda a guiar el plegamiento proteico.

En 1997, se relacionó al gen mutado, *TORIA* (o *DYT1*), al trastorno, pero se desconocía la función de su proteína, torsina A, hasta este descubrimiento, publicado en el artículo de tapa del número del 1 de febrero de 2003, de la revista *Human Molecular Genetics*.

Creemos que la torsina A y las proteínas de la familia torsina son normalmente neuroprotectoras, utilizadas por las células como un mecanismo de control de calidad para remover las proteínas que se han plegado mal, dijo el autor líder del artículo, Guy Caldwell, profesor asistente de ciencias biológicas.

Cuando el mecanismo protector de la torsina se descarrila, da por resultado la agregación proteica, que podría ser una causa del malfuncionamiento neuronal, dijo.

Caldwell y sus colegas pudieron proporcionar la primera explicación molecular de la función de la torsina A, usando el microscópico nemátodo redondo *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*), modelo animal que ha ayudado a descifrar las funciones celulares de los genes involucrados en el funcionamiento neuronal. Casi la mitad de todas las enfermedades hereditarias humanas, incluyendo la distonia y la enfermedad de Parkinson, se han ligado a componentes genéticos que también se encuentran en *C. elegans*, según Caldwell.

A pesar de que la distonia de inicio precoz es rara y se caracteriza por contorsiones, contracciones musculares o posturas anormales que comienzan

en la niñez, las distonias son el tercer trastorno más común del movimiento.

Es posible que la distonia sea una consecuencia de la inhabilidad de las neuronas de responder correctamente a los cambios en la estructura proteica inducidos por el estrés fisiológico o del medio ambiente, dijo Caldwell. Cambios específicos en la actividad de la torsina pueden hacer que las células sean más susceptibles a tales estreses.

Estos descubrimientos sugieren aún más que las proteínas torsinas que funcionan incorrectamente pueden desempeñar una función en varias enfermedades que se caracterizan por la presencia de agregados anormales de proteínas. Por ejemplo, se ha encontrado a la torsina en agregados proteicos conocidos como cuerpos de Lewy, en cerebros de pacientes con la enfermedad de Parkinson, dijo Caldwell.

La incapacidad de las proteínas de adoptar la estructura apropiada es una causa común de disfunción neuronal, y muchas enfermedades del sistema nervioso involucran a agregados, o aglomerados, formados por proteínas en las células, explicó.

Los investigadores trasplantaron la proteína fluorescente verde (GFP), que hace que la medusa brille, al *C elegans* y la indujeron a formar agregados proteicos plegados incorrectamente. El agregado de torsina A funcional en el gusano redujo perceptiblemente los agregados proteicos fluorescentes, mientras que los gusanos genéticamente alterados para producir una forma mutada de torsina similar a la asociada con la distonia no podían suprimir la formación de los agregados proteicos. La actividad de la torsina parece estar conservada a través de las especies, desde los seres humanos hasta los gusanos, dijo Caldwell.

Esta exitosa técnica experimental abre la puerta a varios caminos nuevos de investigación, dicen los científicos. Su laboratorio ya ha diseñado genéticamente una fusión entre GFP y una proteína humana, alfa-sinucleína, que está involucrada en la enfermedad de Parkinson, y los primeros descubrimientos muestran que las torsinas son igualmente eficientes para suprimir la agregación de la alfa-sinucleína en gusanos, dijo Caldwell.

El trabajo también plantea la cuestión de si las torsinas pudieran ser útiles como droga terapéutica para prevenir el agregado de proteínas, dicen los investigadores. Las torsinas tienen el potencial de servir como moléculas con función neuroprotectora más general en la prevención del plegamiento incorrecto de proteínas dentro de las células, dijo Caldwell. Pueden ser prometedoras como un nuevo tipo de terapéutica para enfermedades en las cuales se sospecha que agregados proteicos mal plegados son un factor causal, tales como Parkinson, Alzheimer, ataxias espinocerebelares y Huntington.

Todos los coautores del estudio son miembros del laboratorio de Caldwell. Entre ellos se encuentra Kim Caldwell, Songsong Cao, Elaina Sexton, Christopher Gelwix y John Paul Bevel. Este es uno de los 11 laboratorios de distintas partes del mundo que fue elegido recientemente para recibir un

subsidio de investigación de la Fundación Michael J. Fox para la Investigación del Parkinson.

Contactar: Cindy Fox Aisen, aisenc@hhmi.org , (317)843-2276