

13 DE JULIO DE 2000

## Nuevo modelo de muerte celular en enfermedades neurodegenerativas

Investigadores en la Universidad de Toronto han descubierto un principio común que subyace a la muerte de las células cerebrales en una gran variedad de trastornos neurodegenerativos, como la degeneración de la retina, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. Los científicos han demostrado que las neuronas, en lugar de ir enfermándose cada vez más y muriendo, sucumben ante un acontecimiento catastrófico único y raro que hace que las células mueran aleatoriamente durante el curso de la enfermedad.

El descubrimiento pone en duda las asunciones comunes que se tenían sobre cómo y cuándo mueren las células nerviosas, como resultado de trastornos neurodegenerativos. Muchos investigadores estaban de acuerdo con la "hipótesis del daño acumulativo", que indica que la muerte de tipos específicos de neuronas es causada por una acumulación progresiva de daño con el correr del tiempo.

En un artículo publicado en el número del 13 de julio de 2000, de la revista *Nature*, el becario internacional del HHMI Roderick R. McInnes, conjuntamente con colegas en la Universidad de Toronto y en la Universidad British Columbia presentan evidencias de un modelo de "un ataque" de muerte celular en 15 casos distintos de enfermedades neurodegenerativas.

Según el modelo, las células mutantes del cerebro funcionan adecuadamente por años o décadas, aún cuando están bajo un riesgo constante de muerte. Los investigadores creen que la hipótesis de "un ataque" puede explicar la muerte neuronal en una amplia variedad de marcos, como la degeneración de los fotorreceptores, la muerte de las neuronas del hipocampo por excitotoxicidad, la degeneración cerebelosa en un modelo de ratón, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.

El camino hacia el descubrimiento comenzó cuando McInnes y sus colegas suprimieron el gen de ratón, *ROM-1*, que es esencial para las células fotorreceptoras de la retina. Según lo esperado, los fotorreceptores de ratón murieron. (En seres humanos, una mutación similar causa retinitis pigmentosa, una forma de degeneración de la retina). El índice de muerte celular en la población de fotorreceptores de ratón no parecía ser totalmente correcto, si es que estaba ocurriendo un daño acumulativo. En la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, los científicos esperan ver morir a un

mayor número de células, a medida que progresa la enfermedad. Esta muerte masiva de células en etapas tardías de la enfermedad es uno de los pronósticos característicos de la hipótesis del daño acumulativo.

No obstante, las células de ratón del laboratorio de McInnes desafiaban el patrón de daños acumulativos. En cambio, la proporción de fotorreceptores que morían continuaba siendo constante en todo momento, indicando que su riesgo de muerte es constante. "Nos tomó meses y meses pensar el significado que podría tener ese riesgo constante de muerte celular", dice McInnes.

Al buscar en la literatura científica, el equipo encontró índices de mortalidad celular similares en datos obtenidos a partir de 15 enfermedades neurodegenerativas diferentes, lo que sugiere que un principio bioquímico común induce estos trastornos tan diferentes. Los científicos sugieren que en cada caso, una mutación que causa enfermedad o una intoxicación trastorna el equilibrio bioquímico en las células del cerebro afectadas. Cuando el equilibrio bioquímico permanece cerca de sus límites normales, la célula sigue estando perfectamente bien. Pero cuando el equilibrio se inclina aleatoriamente hacia una dirección, la célula mutante activa un programa genético que causa la muerte celular.

"El nuevo modelo muestra que cada tanto, uno puede echar una ojeada crítica a los datos existentes y hacer un descubrimiento importante", dijo el genetista de la Universidad de Harvard, Thaddeus Dryja. "Este descubrimiento ha estado ante los ojos de la ciencia por décadas. Las bajas exponenciales por muerte celular en las enfermedades neurodegenerativas no son un secreto, sólo que nadie se había detenido realmente a pensar lo que significan para la biología".

Si el modelo de un ataque es correcto, dice McInnes, podría significar que las neuronas afectadas por la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, no están condenadas necesariamente. La droga correcta podría revertir el desequilibrio químico decisivo, que es causado por una mutación, devolviendo a las células a su estado normal. "Eso es mucho menos catastrófico que dejar que las células se desmoronen lentamente por una enfermedad", dice. El desafío, agrega, consistirá en identificar las reacciones químicas exactas-y mutaciones subyacentes-que causan cada una de las enfermedades neurodegenerativas. "Esa no es una tarea fácil", admite McInnes. "Pero probablemente ahora estemos un paso más cerca".