

# CIENCIA & TECNOLOGÍA

## Pionero estudio chileno sobre el Parkinson

TAMAÑO REAL

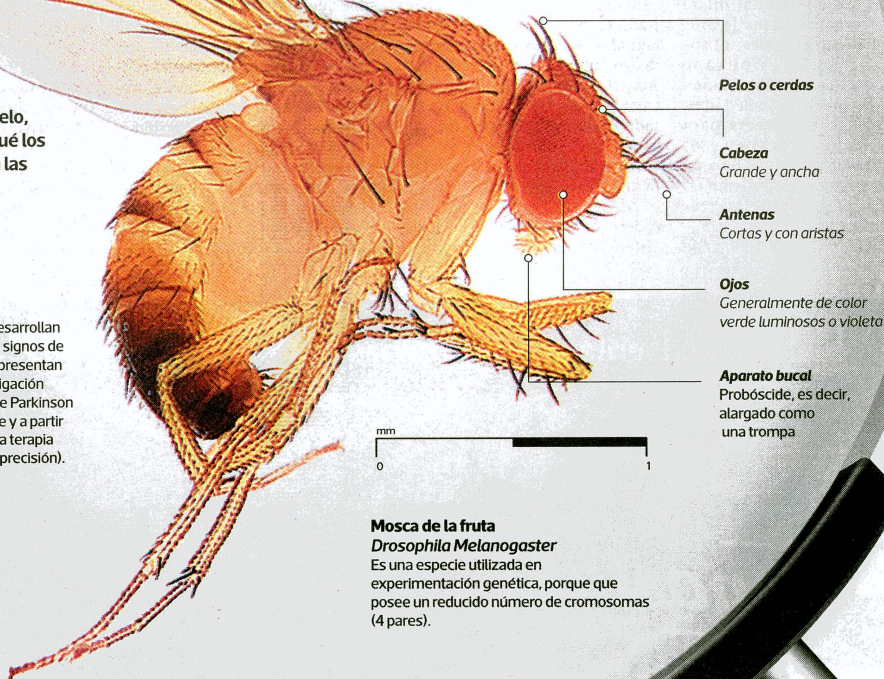


Usando una mosca de la fruta como modelo, investigadores intentarán descifrar por qué los síntomas de la enfermedad varían según las personas.

Por Cecilia Yáñez  
Infografía Francisco Solorio

### Estudio

No todas las personas que desarrollan Parkinson tienen los mismos signos de la enfermedad, tampoco los presentan en el mismo orden. La investigación busca predecir qué subtipo de Parkinson podría desarrollar un paciente y a partir de su biología, desarrollar una terapia individualizada (medicina de precisión).



**Mosca de la fruta**  
*Drosophila Melanogaster*  
Es una especie utilizada en experimentación genética, porque que posee un reducido número de cromosomas (4 pares).

FUENTE: U. del Desarrollo / SAG

La primera vez que fue descrita hace dos siglos, el doctor James Parkinson se refirió a ella como "parálisis de sacudida". Sus pioneras investigaciones hicieron que esta enfermedad lleve su nombre y desde entonces se han realizado innumerables estudios, seguimientos e investigaciones, esfuerzos que no han logrado dar con la causa de la enfermedad y menos con una cura.

Según Roque Villagra, neurólogo especialista en trastornos del movimiento y director médico del Centro del Parkinson, la enfermedad "se produce por la muerte selectiva de algunas neuronas que están implicadas en el control motor. La causa última no la conocemos; sí sabemos que existen factores ambientales y genéticos", indica.

René Vidal, investigador del Centro de Biología Integrativa de la U.

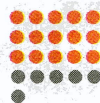
Mayor, dice que solo el 10% de los casos son genéticos y el resto idiopáticos o de causa desconocida. Sin embargo, "el descubrimiento de estas alteraciones genéticas ha sido de gran ayuda, ya que ha permitido desarrollar modelos experimentales para estudiar las causas de la enfermedad y validar posibles blancos terapéuticos".

Rómulo Fuentes, investigador del Instituto Milenio Neurociencia Biomédica (BNI), dice que se cree que la mayoría de los casos se deberían a un componente genético que involucra múltiples genes y a un componente ambiental.

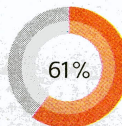
Además del envejecimiento como principal causa, se "ha determinado que la exposición a pesticidas, como Paraquat y Rotenona, induce el desarrollo de la enfermedad", dice el investigador de la U. Mayor.

Sus síntomas tampoco son los mismos y cada paciente presenta

### CICLO DE VIDA



Entre 15-21 días



de los genes de enfermedades humanas que se conocen tienen una contrapartida identificable en el genoma de estas moscas.

distintos signos de la enfermedad ¿La razón? Tampoco está muy claro, pero se cree que tiene que ver con interacciones con el medioambiente, dice Roque.

Es justo en este punto donde una investigación de científicos chilenos busca aportar en la comprensión y tratamiento del párkinson. Andrés Klein, director del Centro de Genética y Genómica de la U. del Desarrollo (UDD), y Patricio Olgún, de la U. de Chile, trabajan en identificar las causas genéticas que gatillan los diferentes síntomas de la enfermedad. El objetivo es generar terapias personalizadas para cada individuo, es decir, medicina de precisión hecha en Chile.

Para determinar los factores genéticos se estudian familias con varios pacientes con la enfermedad y han aislado varias mutaciones en genes puntuales que han visto son los causantes. Pero en la mayoría de los casos no es una única causa genética. "Variaciones en muchos genes en conjunto llevarían al desarrollo del párkinson idiopático. Como consecuencia de estos cambios genéticos o exposición a pesticidas se acumulan ciertas proteínas en el cerebro y mueren algunos subtipos de neuronas en ciertas áreas del cerebro", dice Klein.

Si bien todos los pacientes tienen

# Ciencia Tecnología

**FASES:**



**A** Identificación de los genes



**B** Determinar cuál es su contribución en los síntomas



**C** Predicción en humanos, para lo cual usarán datos de pacientes con Parkinson que ya han sido secuenciados

**INVESTIGACIÓN**

**1** Usarán cerca de 200 líneas de moscas, cuyos genomas son conocidos y ya han sido secuenciados.

**2** Se les administrará una droga que induce Parkinson en todos los organismos en que se ha probado, incluidos los humanos

**3** Se generarán datos (la premisa es que no todas las moscas con Parkinson se comportan igual) y se mapearán genes que se asocien con los distintos fenotipos

**4** Ello permitirá saber por qué las moscas de determinadas líneas tienen patrones distintos, para después estudiar la biología de esos genes

**5** Una vez que se obtenga un grupo de genes asociados a cada fenotipo, se pasará a modelos de ratón

**PARKINSON**

Trastorno neurológico crónico y neurodegenerativo.

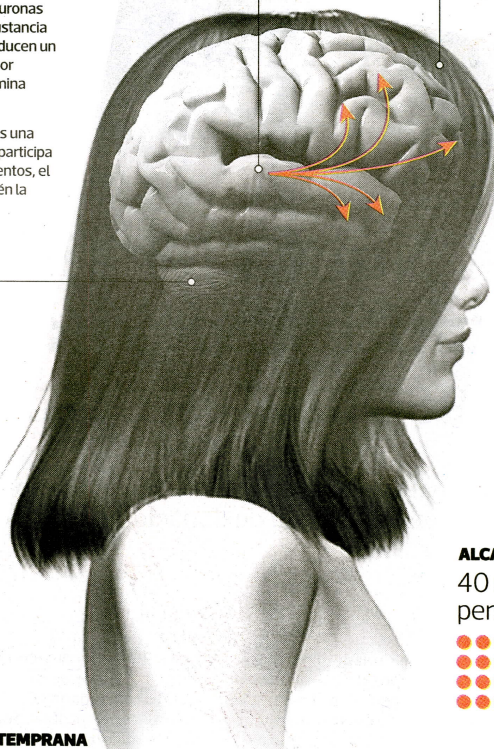
Afecta a las neuronas del cerebro (sustancia nigra), que producen un neurotransmisor llamado dopamina

La dopamina es una sustancia que participa de los movimientos, el placer y también la memoria.

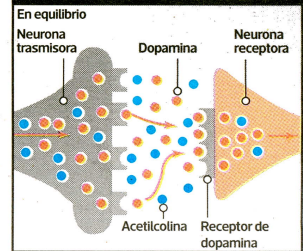
Cerebelo

Sustancia nigra

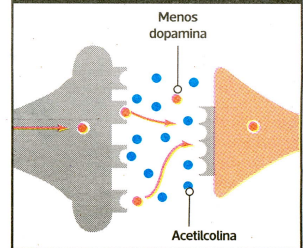
Lóbulo frontal



**Funcionamiento normal de las neuronas**



**Con Parkinson**



Si no dopamina se produce un desequilibrio y aumenta la concentración de acetilcolina.

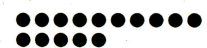
**ALCANCE EN CHILE**

40 mil personas



**EN TRATAMIENTO**

15 mil



**SIGNOS Y ALERTA TEMPRANA**



Temblores o contracciones en extremidades (en estado de reposo)



Disminución repentina del tamaño de su escritura



Pérdida del olfato



Problemas de sueño



Dificultad al caminar o moverse



Estreñimiento



Disminución en el volumen de la voz



Falta de expresión facial o falta de parpadeo



Encorvamiento de la espalda

neurodegeneración, no todos presentan los mismos síntomas o en el mismo orden de aparición. "Por ejemplo, la edad de inicio de la enfermedad varía mucho de persona en persona y no existen herramientas para predecir qué tipo de síntomas desarrollará cada individuo. La heterogeneidad de manifestaciones clínicas se debe, en parte, a que existen variaciones en los genomas de los humanos que nos hacen únicos. Y como las bases biológicas de esta variabilidad se desconocen, hoy todos los pacientes se tratan de la misma forma", dice Klein.

**Estudio**

La investigación de Klein y Olgúin desarrolla varios modelos de la enfermedad, con muchas cepas especiales de moscas cuyos genomas han sido secuenciados. "Esto nos permite asociar genes con cada síntoma en

particular. Después, determinaremos la relevancia de los genes encontrados como potenciales blancos terapéuticos para cada uno y validaremos nuestros resultados en cohortes de pacientes que ya han sido secuenciados", indica Klein.

¿Por qué con moscas? "Trabajar con moscas tiene muchas ventajas. Primero, porque compartimos un gran número de genes causantes de enfermedades. Segundo, ya existen modelos de parkinson validados en moscas. Además, son animales que tienen una vida corta, lo que es ideal para el estudio del envejecimiento, porque si usáramos otros organismos modelos este estudio tardaría muchos años en realizarse. Por último, utilizaremos moscas cuyos genomas ya han sido secuenciados, lo que, además, reduce los costos", explica Klein.

Al igual que en todas las enfermedades crónicas, el tratamiento consiste básicamente en el manejo de los síntomas. "El tratamiento más

exitoso hasta ahora es la reposición del neurotransmisor dopamina, cuyos niveles cerebrales están disminuidos en el parkinson. Otro tratamiento exitoso es la microestimulación eléctrica de áreas motoras del cerebro con implantes crónicos. Ambos son efectivos para mejorar la función motora, pero no detienen el proceso de neurodegeneración, por lo tanto, no curan ni detienen, solo alivian los síntomas motores", señala Rómulo Fuentes.

El uso de células madre es aún experimental.

En un futuro, dice Villagra, deberíamos evolucionar a tratamientos neuroprotectores o neuroreparadores, debido al mayor conocimiento de los mecanismos de la enfermedad.

"La enfermedad parkinson es un ámbito muy dinámico de investigación, todos los meses salen nuevas formas de abordar el tratamiento. Todo indica que no existirá una cura con solo una intervención, proba-

blemente el manejo de esta condición pasará por una aproximación múltiple que incluya fármacos, procedimientos y rehabilitación", dice el neurólogo de Cenpar.

La investigación del grupo de Klein y Olgúin es un avance hacia la medicina de precisión que busca terapias individualizadas para cada persona basadas en su biología. "Es un proyecto ambicioso, pero estamos muy motivados a contribuir con nuestro granito de arena a mejorar la calidad de vida de pacientes con esta enfermedad devastadora. La clave: ciencia colaborativa y mucha perseverancia", señala Klein.

El proyecto recién se inicia y están en la etapa de caracterización de los signos clínicos en las moscas. "Nos estamos enfocando en problemas motores, sueño y sobriedad. Tal como esperábamos las distintas moscas presentan diversas manifestaciones clínicas y hemos sido capaces de asociar los primeros genes con síntomas motores", adelanta. ●