

Noela Rodríguez Losada, PhD.
La alfa-sinucleína y sus efectos tóxicos

La proteína alfa-sinucleína y el aumento de resistencia y malignidad en células de neuroblastomas humanas.

Noela Rodríguez Losada, PhD.

En la actualidad, el 11 de Abril se celebra el día mundial de la enfermedad del Parkinson, una enfermedad crónica y progresiva de degeneración neuronal. La Sociedad Española de Neurología confirma que es la segunda enfermedad con mayor prevalencia en España, y la OMS en su informe sobre “neurological disorders” muestra como cada año, en todo el mundo hay un ratio entre 5 y 19 personas afectadas por cada 100.000 habitantes. Estudios anteriores revelaron la presencia de alfa-sinucleína en personas que padecen enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson u otras demencias, pero también se ha observado que aparece en ciertos tipos de cánceres neuronales muy agresivos y letales. “Esta acumulación molecular estaba implicada en la destrucción de aquellas neuronas que la acumulaban en su

interior en forma de cuerpos compactos, y se comprobó cómo si este depósito de alfa-sinucleína se encontraba en ciertas neuronas afectadas especialmente en la enfermedad del Parkinson, las neuronas se morían y por tanto no podían cumplir su función, la consecuencia de ello era la pérdida de control motor y la aparición de temblores que caracterizan a la enfermedad. Y por tanto, se concluyó que una de las causas del Parkinson era la acumulación tóxica de la alfa sinucleína”.

El alto índice de la proteína alfa-sinucleína en células tumorales neuronales humanas, llamadas neuroblastomas provoca una mayor agresividad ya que aumenta el mayor número de células malignas, por consiguiente, provoca una mayor resistencia a ser destruidos.

Este hallazgo se ha producido en el marco de un estudio en el que se buscaba la incidencia de esta macromolécula en enfermedades

Noela Rodríguez Losada, PhD.
La alfa-sinucleína y sus efectos tóxicos

neurodegenerativas como el Parkinson o el Alzheimer.

Esta investigación es el resultado del trabajo conjunto de un equipo de científicos integrado por Noela Rodríguez Losada, del Departamento de Didáctica de Ciencias Experimentales y profesora de Salud, Higiene y Alimentación Infantil de la Facultad de Ciencias de la Educación de la Universidad de Málaga; José Ángel Aguirre, del Departamento de Psicología Humana Educación Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga; Javier de la Rosa y Javier Castresana, del Departamento de Bioquímica y Genética de la Universidad de Navarra; María Larriva del Departamento de Farmacología y Toxicología de la Universidad de Navarra; Rune Wendelbo, de la empresa Abalonyx AS de Oslo (Noruega); y Santiago Ballaz, de la Facultad de Ciencias la Biología e Ingeniería de la Universidad Yachay Tech, Urcuquí (Ecuador).

Partiendo de estos resultados, este equipo de investigadores quiso

estudiar cómo funcionaba de manera letal la alfa-sinucleína, si la incorporaban en altas cantidades en las células de neuroblastoma humana.

Por lo que inicialmente pensaban, que si aumentaba la tasa de muerte celular, se podría traducir en que las afecciones neurodegenerativa del Parkinson se mostrasen de manera más evidente y agresiva. Sin embargo, los investigadores observaron que la respuesta de las células era distinta a la esperada. “La introducción de estas altas cantidades de esta molécula provoca que la célula se vuelva más resistente a ciertos compuestos químicos muy oxidantes como la Rotenona, que de manera general mata a las células. Y además, evidenciamos como estas células se reproducían de manera descontrolada formando tumores resistentes, e incrementando la malignidad de los neuroblastomas”, concluye. “sin embargo, cuando hemos provocado que la célula fabrique esta macromolécula en una concentración moderada/baja hemos visto que efectivamente se mueren cuando imitamos en el laboratorio las condiciones dañinas que tiene la enfermedad del Parkinson provocadas

Noela Rodríguez Losada, PhD.
La alfa-sinucleína y sus efectos tóxicos

por el estrés celular y que son responsables del mantenimiento y progresión de la enfermedad.”

Debido a este descubrimiento, se abre una línea de investigación paralela que tendrá que estudiar el papel que cumple la alfa-sinucleína en las células neuronales que juegan un papel principal en la enfermedad del Parkinson, las neuronas dopaminérgicas.

“Sabemos que las personas afectadas con Parkinson presentan una determinada concentración de esta proteína en las células neuronales dañadas, que no la muestran las neuronas no afectadas por el Parkinson. No obstante, ahora debemos preguntarnos cuáles son los cambios cómo se desarrollan y por qué se producen para que con una concentración moderada de la macromolécula mueran las células y por el contrario con una alta cantidad crezcan de manera descontrolada. Es lo que nuestro trabajo describe como un “efecto doble filo de la alfa-sinucleína” no descrito hasta el momento por ningún otro equipo científico del

mundo. Pero que puede explicar cómo la misma molécula puede desempeñar un papel letal en una enfermedad neurodegenerativa, donde se pierde una población de neuronas concretas, y al mismo tiempo por otro lado cómo la misma proteína está implicada en tumores del sistema nervioso central muy agresivos como glioblastomas, neuroblastomas, etc”, afirma la Doctora Noela Rodríguez.

Grafeno Oxidado Parcialmente Reducido

Otra línea de esta investigación fue analizar la respuesta de las células al incorporarles Grafeno Oxidado Parcialmente Reducido (PRGO). Para ello, obtuvieron tres clones de células afectadas—uno con moderada cantidad de alfa-sinucleína, otro con altas cantidades de esta proteína y el último sin ella—a las que introdujeron PRGO.

Con este experimento observaron que este compuesto funcionaba como un protector neuronal, ya que de algún modo bloqueaba la malignidad tumoral. “ Este material actúa de manera

Noela Rodríguez Losada, PhD.
La alfa-sinucleína y sus efectos tóxicos

selectiva en las células, según la cantidad de alfa-sinucleína en cada muestra. Al introducir este nanomaterial, en las células que presentaban un índice moderado de esta proteína se registró un aumento de su tasa de mortalidad de células de neuroblastoma y descenso de la multiplicación de células cancerígenas, por lo que se puede suponer que detiene el avance de la enfermedad. Sin embargo, en los otros dos tipos de clones estudiados no hubo ningún impacto con la incorporación de este producto”, afirma la investigadora.

La Dra. Noela Rodríguez se muestra optimista con los resultados terapéuticos que se podrían desarrollar con el PRGO. “Todos los estudios sobre enfermedades humanas, requiere un largo proceso de más de una década de trabajo, que contempla estudios de inocuidad y seguridad, así como emplear diferentes modelos próximos a los seres humanos que permitan dilucidar si el PRGO es efectivo dentro del cerebro humano, de la misma manera que lo es en un cultivo dentro del laboratorio. Pero, se podría especular que, en caso afirmativo, una

posibilidad sería emplear este material administrado en los primeros estadios de las enfermedades degenerativas enfocadas, o bien en la reparación del tejido neuronal dañado mediante prótesis neuronales, o bien cómo tratamiento de soporte y podría llegar a frenar el avance de los síntomas, lo que supondría una mejora de la calidad de vida de este tipo de pacientes tan demandada y necesaria”.