

Tom Wahlig Symposium, Magdeburg, 11/04/2008

Enfermedades neurodegenerativas hereditarias-Mecanismos, Genes y Fenotipos

El “Tom Wahlig Symposium” resultó de gran interés desde el punto de vista científico. Investigadores de varias partes de Europa y Estados Unidos presentaron sus trabajos respecto a los mecanismos, genes y fenotipos (manifestaciones clínicas) de la Paraparesia Espástica Hereditaria (PEH) y de otras enfermedades neurodegenerativas. La jornada fue presentada por el Dr. Hübner, de la Universidad de Jena, quien reflexionó sobre la posible existencia de mecanismos y rutas comunes causantes de las diversas formas de paraparesia espástica. Las mitocondrias, la mielina y el transporte axonal son piezas clave en estos mecanismos, que debemos desentrañar para vislumbrar formas de corregir el defecto molecular causante.

El Dr. Schmitt-John de la Universidad de Aarhus abrió la tanda de conferencias invitadas explicando que el tráfico intracelular de vesículas es crítico en los procesos degenerativos de las neuronas motoras como la paraparesia espástica, como se demuestra analizando el modelo de ELA (esclerosis lateral amiotrófica) en ratón.

El Dr. Saxton de la Universidad de Bloomington (U.S.A) expuso un trabajo sobre el transporte axonal en las neuronas motoras de *Drosophila*. Con métodos de fluorescencia que permiten visualizar el tráfico de organelas a lo largo del axón, se analiza el papel de las kinesinas y el potencial mecanismo regulador del transporte de las mitocondrias y de las vesículas, cómo saben las organelas hacia dónde tienen que dirigirse.

El Dr. Kaether del Leibniz Institut Jena (Alemania) habló sobre el proceso neurodegenerativo en la enfermedad de Alzheimer. El Dr. Kaether describió el complejo de la gamma secretasa, implicado en la producción de péptido β amiloide, el componente principal de las placas amiloides en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Comprender cómo se forman estos complejos (unión de varias proteínas necesaria para ejercer su función) y cómo es transportado hacia el punto celular en el que han de actuar (la membrana plasmática y los endosomas) es de gran importancia para optar a regular este proceso.

La Dra. Rugarli de la Universidad de Milán (Italia) presentó un modelo animal con inactivación del gen de *SPG7*, responsable de una forma autosómica recesiva, frecuentemente complicada, de paraparesia espástica hereditaria. *SPG7* codifica para la proteína paraplegina, que juega un papel fundamental en el axón. Un modelo de ratón deficiente en *SPG7* presenta degeneración axonal progresiva, degeneración que podría ser frenada restaurando la paraplegina mediante terapia génica.

Por la tarde, el Dr. Stemmler de la Universidad de Bochum, el Dr. Winkler de la Universidad de Regensburg y la Dra. Schüle del Herthie Institute for Clinical Brain Research hablaron respectivamente de *SPG31*, *SPG11* y *SPG10*. El equipo del Dr. Stemmler determinó la frecuencia de mutaciones de *SPG31* (gen *REEP1*) en 162 pacientes con una historia familiar positiva, encontrando mutaciones patogénicas en el 4,3% de los casos, por lo que sugirió que *SPG31* es la tercera causa genética más común

de PEH y que debería incluirse en los protozoos de diagnóstico rutinario después de SPG4 y SPG3. El Dr. Winkler explicó que los pacientes con SPG11, que tiene una herencia recesiva, presentan síntomas característicos como afectación de los nervios periféricos, delgadez del cuerpo calloso y deterioro cognitivo. La función de la proteína responsable de SPG11, espatacsina, no es bien conocida, aunque los análisis ultraestructurales sugieren también una implicación en el transporte axonal. La Dra. Schüle expuso sus estudios sobre el gen KIF5A, causante de SPG10, que sintetiza una kinesina, es decir, una proteína con función de transporte axonal que, como se ha visto, es pieza clave en el mecanismo biológico que conduce a la paraparesia espástica. Las kinesinas están constituidas por una cabeza, un tallo y una cola que transporta la “carga” constituida por otras moléculas y organelas. El grupo de investigación ha analizado las consecuencias de cada mutación concreta de SPG10 sobre la función de transporte de los microtúbulos.

El Dr. O’Kane y el Dr. Reid de la Universidad de Cambridge (UK) explicaron el papel que tiene la proteína NIPA1 (*SPG6*) en *Drosophila* y en células de mamífero respectivamente. La proteína NIPA1 actúa como inhibidor de la señal de la proteína morfogénica BMP, proteína clave durante el desarrollo embrionario y que está implicada en la PEH y posiblemente en otras enfermedades neurodegenerativas. Finalmente el Dr. Mannan de la Universidad de Göttingen se adentró en la función de la protrudina (*ZFYVE27*), generando un modelo animal de rata con pérdida de la función de la proteína.

Todos estos estudios aportan algo nuevo y potencialmente útil para entender los complicados mecanismos de la paraparesia espástica hereditaria y para pensar en un posible desarrollo de agentes terapéuticos.