

SU AUSENCIA PROVOCA MUERTE NEURONAL Y DIVISIÓN CELULAR DESCONTROLADA

La deficiencia de la proteína PINK1 afecta al desarrollo del párkinson y de tumores

Un estudio de biólogos y genetistas españoles ha descubierto que la deficiencia en la proteína PINK1, implicada en algunos casos de la enfermedad de Parkinson, reprograma el metabolismo energético celular, lo que afecta a la supervivencia de las neuronas. También da pistas sobre el papel de esta proteína en el desarrollo del cáncer, ya que revela que su ausencia contribuye a una proliferación celular fuera de control, principal característica de los tumores.

DiCYT / SINC

25/7/2014 11:00 CEST



Enfermos de párkinson en un centro de rehabilitación. / Sinc.

Un equipo del Instituto de Biología Funcional y Genómica (Universidad de Salamanca-CSIC) ha descubierto que la deficiencia en la proteína PINK1, implicada en algunos casos de la enfermedad de Parkinson, reprograma el metabolismo energético celular, lo que afecta a la supervivencia de las neuronas. También ha hallado que este mismo efecto, en células con capacidad de división, contribuye a la proliferación celular. Los resultados de

la investigación se publicaron ayer en la revista científica *Nature Communications*.

PINK1 es una proteína quinasa que se encuentra mutada en algunos enfermos de párkinson, especialmente en una forma juvenil, una variante de la enfermedad que se manifiesta a edades tempranas. Sin embargo, “se sabe muy poco sobre las funciones de esta proteína, por lo que decidimos estudiarla para contribuir a identificar posibles nuevas dianas terapéuticas contra el párkinson, ya que en la actualidad los tratamientos no son completamente eficaces”, señala Juan Pedro Bolaños, catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca en el IBFG y coordinador del estudio.

Daño en la mitocondria

Esta 'proteína centinela' detecta si hay algún daño en la mitocondria, el orgánulo que produce la energía de las células, para activar un programa de destrucción selectiva y así evitar que el problema se propague.

Precisamente, “el daño en la mitocondria es uno de los eventos previos a la sintomatología del párkinson, una enfermedad considerada como *mitocondriopatía*”, dice Bolaños.

Por eso, añade, las neuronas que portan mutaciones en PINK1 no son capaces de reconocer que hay un problema en la mitocondria, no lo resuelven y terminan por tener una deficiencia energética que compromete su viabilidad.



Juan Pedro Bolaños, catedrático de Biología Molecular y autor principal del estudio. / DICYT

Los científicos utilizaron ratones *knockout* para esta proteína, es decir, animales que no la expresan, para comprobar si su ausencia altera el metabolismo celular. Tanto en las células aisladas (*in vitro*), como en el ratón vivo (*in vivo*), observaron un fuerte aumento en la velocidad del consumo de glucosa a través de la vía glucolítica (o glucólisis), una forma de transformación de glucosa en energía.

Más tarde entendieron que este fenómeno se debía a una reprogramación metabólica. La mitocondria dañada, si no consigue reparar la alteración que sufre, comienza a producir mayores cantidades de las denominadas 'especies reactivas de oxígeno', lo que a su vez activa directamente un factor de transcripción conocido como HIF1, que se encarga de incrementar la expresión de genes que estimulan y ejecutan la vía glucolítica.

Varias consecuencias

Este fenómeno tiene importantes consecuencias pero muy diferentes en función del tipo celular. En las células que no se dividen, o *postmitóticas*, como las neuronas, el incremento de la velocidad de la glucólisis provoca la disminución de otra vía alternativa del metabolismo de la glucosa: la vía de las pentosas-fosfato, una vía metabólica "encargada de mantener el estado

redox de la célula, es decir, de protegerla frente al estrés oxidativo". Sin esa protección, las neuronas mueren, así que este mecanismo contribuye a explicar por qué las neuronas dopaminérgicas (es decir, aquellas cuyo neurotransmisor primario es la dopamina) mueren por estrés oxidativo, como ocurre en el párkinson.

El estudio de la Universidad de Salamanca ha descubierto de forma inesperada la importancia de PINK1 en la división celular

Otra situación muy distinta es la de las células que sí se dividen, en las que los investigadores observaron, con sorpresa, que se producía el efecto contrario: un incremento de la glucólisis que promueve proliferación. En este caso, "la deficiencia de PINK1 reprograma el metabolismo y sostiene la proliferación celular", resume Bolaños.

En definitiva, el estudio descubre, por un lado, un mecanismo de muerte neuronal asociado a la enfermedad de Parkinson y, por otro y de forma inesperada, la importancia de PINK1 en la división celular, un fenómeno cuyas implicaciones fisiopatológicas aún quedan por resolver.

Progreso de los tumores

En principio, estos dos efectos (muerte neuronal y división celular) no tienen nada que ver entre sí. Sin embargo, en algunos estudios anteriores se ha asociado cáncer con párkinson juvenil causado por las mutaciones en PINK1.

"Hasta ahora, no se ha prestado mucha atención a una posible relación entre PINK1 y cáncer", apunta Bolaños, pero este estudio revela cómo la ausencia de esta proteína contribuye a una proliferación celular fuera de control, principal característica de los tumores; así, no sería descabellado pensar en continuar con esta línea de investigación. Hay casos en los que a una proteína implicada en cáncer se le ha descubierto posteriormente un papel en neurodegeneración. Esta vez puede suceder al revés: una proteína conocida en párkinson podría estar relacionada con el progreso de los

tumores.

Por otra parte, los resultados de este trabajo refuerzan una de las líneas de investigación del equipo de Juan Pedro Bolaños, que desde hace años viene estudiando la relación existente entre metabolismo energético y estrés oxidativo. "Nosotros pensamos que el consumo de glucosa por vía glucolítica en neuronas sanas tiene que ser moderado para preservar la glucosa en mantener el estado redox por la vía de las pentosas-fosfato. Esto implica que la energía que necesitan las neuronas la obtienen a partir de precursores metabólicos alternativos, algunos suministrados por los astrocitos", otras importantes células del sistema nervioso.

Referencia bibliográfica

Raquel Requejo-Aguilar, Irene Lopez-Fabuel, Emilio Fernandez, Luis M. Martins, Angeles Almeida & Juan P. Bolaños. "PINK1 deficiency sustains cell proliferation by reprogramming glucose metabolism through HIF1". *Nature Communications*, 2014. DOI: [10.1038/ncomms5514](https://doi.org/10.1038/ncomms5514)

Copyright: **Creative Commons**

TAGS

PÁRKINSON | PINK1 | PROTEÍNA | TUMORES | MUERTE NEURONAL |
PROLIFERACIÓN CELULAR |

Creative Commons 4.0

You can copy, distribute and transform the contents of SINC. [Read the conditions of our license](#)

