



**TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA**

**Fisiopatología de la enfermedad de
Parkinson. Causas y mecanismos
fisiopatológicos**

Autor: Alberto Soria Martín

Tutor: Juan Fernando Herrero González

Curso: 2015-2016

ANEXO 9

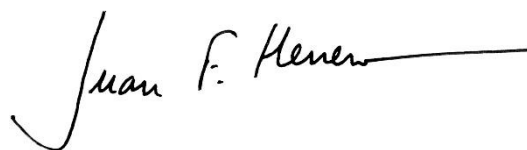
AUTORIZACIÓN E INFORME PARA LA DEFENSA PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO

D/D^a Juan Fernando Herrero González
Profesor del Departamento de Biología de Sistemas, Unidad de Fisiología
como tutor del Trabajo de Fin de Grado en Farmacia de
D/D^a Alberto Soria Martín

Titulado: Fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. Causas y mecanismos
fisiopatológicos.

INFORMA: Que ha sido realizado y redactado por el/la mencionado/a alumno/a
bajo mi dirección y con esta fecha autorizo a su presentación y defensa pública

Alcalá de Henares 9 de junio de 2016



Fdo.: Juan F. Herrero

I. Índice

II.a. Resumen.....	1
II.b. Abstract.....	1
III. Palabras clave.....	2
IV. Introducción.....	2
IV.1. Características generales.....	2
IV.2. Estructura, funciones y fisiopatología de los ganglios basales.....	2
IV.3. Etiología, semiología y evolución de la EP.....	3
IV.4. Tratamiento.....	5
V. Objetivos.....	6
VI. Materiales y métodos.....	7
VII. Resultados, discusión y conclusiones: Fisiopatología de la EP.....	7
VII.1. Hipótesis de la alfa-sinucleína.....	7
VII.1.1. Introducción.....	7
VII.1.2. Propagación de α -syn patológica.....	9
VII.1.3. Mecanismos responsables de la agregación de α -syn.....	10
VII.1.3.a. Papel de la modificación postraduccional en la agregación de α -syn.....	11
VII.1.3.b. Modulación de la agregación de α -syn por diversos factores ambientales e interacciones con otras proteínas y moléculas pequeñas.....	13
VII.1.3.c. EP asociada a mutaciones de α -syn.....	14
VII.1.4. Mecanismos de neurotoxicidad de la α -syn.....	14
VII.1.5. Oligómeros de α -syn.....	15
VII.2. Hipótesis disfunción mitocondrial.....	15
VII.2.1 Alteración mitocondrial inducida por tóxicos.....	15
VII.2.2 Alteraciones mitocondriales debidas a mutaciones: Hipótesis de PIK1 y parkina.....	19
VII.3. Conclusiones.....	23
VIII. Bibliografía.....	24

Anexo

II.a. Resumen

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente tras el Alzheimer, y es el trastorno del movimiento más frecuente en la actualidad. La causa de esta enfermedad actualmente es desconocida, lo que dificulta la búsqueda de tratamientos efectivos. En este trabajo me he planteado como objetivo principal la revisión de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la enfermedad, profundizando en algunas hipótesis que podrían ser la causa de su desarrollo. Se pueden distinguir 2 grandes mecanismos fisiopatológicos: la formación de agregados de alfa-sinucleína y la disfunción mitocondrial. La agregación de alfa-sinucleína da lugar a los llamados cuerpos de Lewy, característicos de la enfermedad de Parkinson. Este proceso se debe tanto a mutaciones genéticas, esencialmente de los genes A30P, E43K y A53T, como a factores ambientales como pesticidas, iones metálicos u otros elementos. Por otro lado se encuentra la disfunción mitocondrial, que provoca un daño celular que puede conducir a la apoptosis de las neuronas dopaminérgicas. Existen también diversos factores que pueden conducir a ella, tanto ambientales como genéticos. En la regulación mitocondrial tiene gran importancia las mutaciones de PINK1 y parkina, pudiendo verse alterada su función en la enfermedad de Parkinson.

II.b. Abstract

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative process in our society, only behind Alzheimer's disease, and the commonest motor disorder. The origin of Parkinson's is unknown and so the treatment is not efficacious. In this essay, I have reviewed recent bibliography on the physio-pathological mechanisms involved in the generation and development of this disease, with a special focus on the two main hypothesis currently studied: (i) the mechanisms involved in the generation of alpha-synuclein aggregations and (ii) the mitochondrial dysfunction. Alpha-synuclein aggregations are associated to Lewy bodies which, in turn, are a type of pathological protein structure observed in brain lesions of Parkinson's disease. The origin of this disorder is not well known, though different evidence includes genetic mutations, involving A30P, E43K and A53T genes, and environmental elements, such as pesticides, metals and other. On the other hand, mitochondrial dysfunction might cause cellular damage

leading to the apoptosis of dopaminergic neurones. The source of this problem is currently focused, as well, in external factors, but also in mutations of PINK1 and parkin enzymes.

III. Palabras clave

Enfermedad de Parkinson, alfa-sinucleína, disfunción mitocondrial, PINK1, parkina.

IV. Introducción

IV.1. Características generales

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (1). Fue descrita por primera vez en 1817 por James Parkinson, farmacéutico y cirujano inglés y la han padecido personajes como el pintor Salvador Dalí, el boxeador Muhammad Ali, el papa Juan Pablo II, el actor Robin William, Francisco Franco y Adolf Hitler entre otros (2, 3). Se puede diferenciar entre la EP y los parkinsonismos. La EP suele ser idiopática y responde bien inicialmente al tratamiento dopaminérgico. Las causas de los parkinsonismos son diferentes y pueden presentar los mismos síntomas, algunos de ellos o síntomas diferentes a la EP, pero no suele responder bien al tratamiento y su pronóstico suele ser peor (4). La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después del Alzheimer. Se calcula que a nivel mundial 5 millones de personas padecen esta enfermedad. La edad media a la que suele comenzar la EP es 60 años, aunque hay casos entre los 20 y 29 años e incluso más jóvenes (4). Tiene una incidencia en España similar al resto de Europa. Se estima que existen al menos 300.000 pacientes y se diagnostica 1 nuevo caso por cada 10.000 habitantes al año (5).

IV.2. Estructura, funciones y fisiopatología de los ganglios basales

Los ganglios basales son un sistema motor auxiliar vinculado a la corteza cerebral, cerebelo y tronco del encéfalo. Están formados por el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido, los cuales forman el estriado, la sustancia negra y el núcleo subtalámico. Se encuentran situados en una posición lateral al tálamo, ocupando parte de la región de los hemisferios del cerebro (6). Entre sus funciones se encuentran el control de la ejecución de los patrones de actividad

motora, ejercida por el circuito del putamen (Figura 1). Una segunda función es el control cognitivo de las secuencias de los patrones motores llevado a cabo por el circuito del caudado, que también participa en la modificación de la secuencia

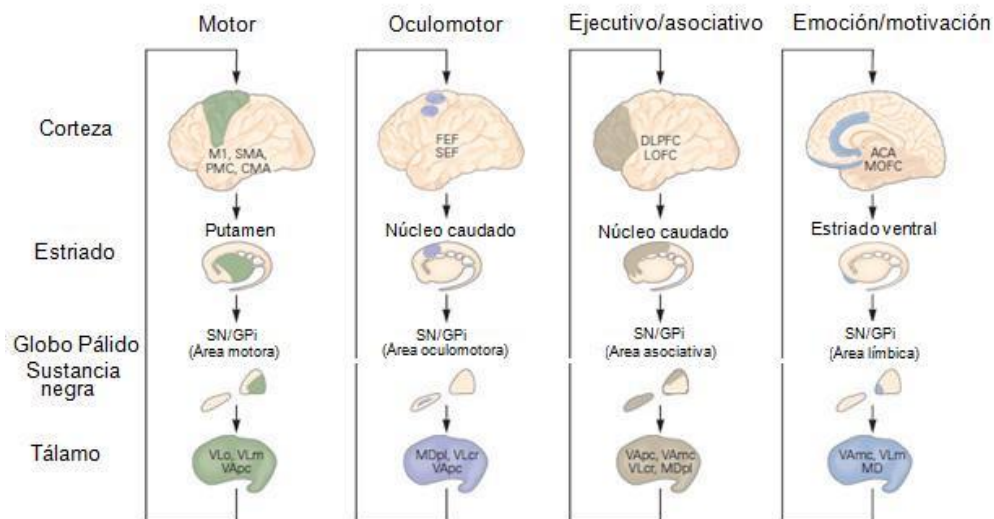


Figura 1. Circuitos principales de los ganglios basales (7).

de los movimientos, en la graduación de su intensidad y en el control de la función motora ocular (6). Tienen además una función sobre las emociones y la motivación, relacionada con la parte ventral del estriado que conecta el sistema límbico con el tálamo. Las alteraciones de los ganglios basales dan lugar a dos tipos de patologías: hipocinesias e hiperquinasias. Las hipocinesias se caracterizan por la disminución de la actividad motora y entre ellas se encuentra la EP. Las hiperquinasias conllevan o se asocian a un aumento de la actividad motora con la presencia de movimientos anormales e involuntarios. Entre ellas se encuentran el balismo, el síndrome de Tourette, la enfermedad de Huntington, la corea de Sydenham y otras (8).

IV.3. Etiología, semiología y evolución de la EP

La mayoría de los casos son de tipo esporádico (85 a 90%) y existen tanto factores ambientales como genéticos relacionados con el origen de la EP. Entre los factores ambientales se encuentran los pesticidas y metales como manganeso, plomo, hierro, cobre y zinc. Tener una historia familiar positiva aumenta el riesgo de padecer EP (2, 4), por lo que se ha relacionado con

mutaciones relacionadas con la alfa-sinucleína (α -syn) y la parkina. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes de la EP se encuentran:

Temblor: Presente en la mayoría de los pacientes (70%). Se presenta durante el reposo y afecta sobre todo a las extremidades superiores, pero también puede afectar a las inferiores, cuello o mandíbula. El temblor clásico de la EP es regular y rítmico. Cuando el proceso evoluciona, es frecuente la presencia de un temblor postural y durante el movimiento, interfiriendo con actividades manuales. Empeora con el cansancio y la ansiedad y con fármacos estimulantes del sistema nervioso (9, 10).

Bradicinesia: Lentitud de movimiento que aparece desde las fases iniciales de la enfermedad. Suele ser el síntoma más incapacitante de la EP y se manifiesta por la típica **facies inexpresiva** (Figura 2), con disminución del parpadeo, y por un enlentecimiento general del habla, la deglución y la masticación, y dificulta las actividades de la vida diaria como afeitarse, vestirse, comer y caminar (9, 10).

Rigidez: Aumento del tono muscular provocando una resistencia involuntaria a la realización del movimiento. Predomina en las regiones proximales y suele ser causa de dolor y dificultad de la marcha y cualquier otro tipo de movimiento (9, 10).

Trastornos posturales: suelen aparecer en estadios avanzados de la enfermedad con una tendencia a la flexión del tronco, de la cabeza y de las extremidades. La marcha se altera, con tendencia a la propulsión y a realizar pasos cortos (**marcha festinante**). Hay también bloqueos de la marcha, definidos por la dificultad que tienen estos pacientes en empezar o continuar un ritmo de pasos normal, que suelen ser causa de frecuentes caídas (9, 10). Su diagnóstico se basa en el juicio clínico del médico (11).



Figura 2. Paciente con EP en el que se observa la falta de expresión facial, la postura anómala y la desviación lateral del cuello y del tronco (9).

Según el grado de afectación, se puede clasificar en diferentes estadios según la clasificación de Hoehn & Yahr (Estadios de Hoehn & Yahr; 12):

- Estadio 0: normal.
- Estadio 1: afectación unilateral.
- Estadio 2: afectación bilateral, equilibrio normal.
- Estadio 3: afectación bilateral con alteración del equilibrio.
- Estadio 4: aumento del grado de dependencia.
- Estadio 5: severamente afectado. En silla de ruedas o cama.

También se puede realizar el test MDS-UPDRS (13) de la *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS). Está dividido en cuatro partes:

- Parte I: experiencias no motoras de la vida diaria
- Parte II experiencias motoras de la vida diaria
- Parte III: exploración motora
- Parte IV: complicaciones motoras

IV.4. Tratamiento

Levodopa (L-Dopa). Es el precursor de la dopamina, ya que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica. En la EP, las neuronas que aún sobreviven captan la dopamina y tratan de compensar la actividad perdida. La levodopa no frena la enfermedad y el 50% de los pacientes pierde la eficacia terapéutica a los 5 años. Debido a los efectos adversos provocados por la dopamina periférica, la levodopa se suele administrar junto a otros fármacos como carbidopa (4, 9).

Carbidopa. Es un inhibidor periférico de la L-aminoácido aromático-descarboxilasa (LAAD), y su acción consiste en la reducción de la dopamina a nivel periférico para disminuir sus efectos adversos (9).

Entacapona y Tolcapona. Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), enzima que degrada la dopamina y la Levodopa (4, 9).

Selegilina. Inhibidor de la monoamino oxidasa B (MAO-B), enzima que degrada la dopamina a nivel central, por lo que aumenta las concentraciones sinápticas del neurotransmisor (4).

Amantadina. Agente antivírico usado para prevenir epidemias de gripe con propiedades dopaminérgicas ya que libera dopamina e inhibe su recaptación en las terminaciones nerviosas (9).

Safinamida. Es uno de los últimos fármacos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Es un inhibidor altamente selectivo de la MAO B y eleva el nivel de dopamina en el estriado (14).

Un posible enfoque terapéutico podría ser el té verde, que contiene un potente antioxidante llamado galato de epigallocatequina y, además, es capaz de inhibir la COMT y potenciar la acción de otros antiparkinsonianos. Aunque estas propiedades solo han sido demostradas en modelos animales e *in-vitro*, podría ser un componente a tener en cuenta para el tratamiento de la EP (15).

Otro enfoque terapéutico va dirigido a la interacción de α -syn y metales. Dados los efectos tóxicos de los elevados niveles de metales en el cerebro y el aumento de la toxicidad de α -syn por la interacción con ellos, se han propuesto varias estrategias terapéuticas. Entre ellas se encuentra el uso de estabilizadores de la unión de α -syn a las membranas, reduciendo su capacidad de agregación con metales (18). Asimismo, se está tratando de reducir los niveles de metales mediante la administración de quelantes como la deferoxamina, quelante del hierro (18). A pesar de todo lo anterior, la EP es una enfermedad de causa desconocida, por lo que es muy difícil tratarla. De ahí la importancia de conocer lo mejor posible sus mecanismos fisiopatológicos, lo que nos llevará a entender y tratar mejor esta enfermedad.

V. Objetivos

1. Revisar el estado actual sobre las posibles causas del desarrollo de la EP.
2. Revisar y conocer algunas hipótesis actuales sobre los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la EP.
3. Conocer y desarrollar la hipótesis de la α -syn.
4. Describir y conocer la hipótesis de la disfunción mitocondrial.
5. Desarrollar la hipótesis de PINK1 y parkina.

VI. Materiales y métodos

Para la búsqueda de información bibliográfica se han utilizado libros, páginas web de asociaciones de EP y bases de datos sobre artículos científicos. Los libros seleccionados se eligieron por su contenido en Fisiología y sobre todo Neurología, para la búsqueda de información general de EP. Las bases de datos utilizadas para la búsqueda de artículos fueron Web of Science, PubMed y Google Académico. En las estrategias de búsqueda se han utilizado palabras clave como “*Parkinson disease*”, “*parkinson + synuclein*”, “*parkinson + mitochondria*”, “*parkinson + disfunción mitocondrial*” y el uso de filtros de búsqueda como artículos de revisión (“*reviews*”), comprendidos en un período de 5 a 6 años (a partir de 2010). A raíz de los artículos encontrados también se han comprobado algunos artículos citados en éstos.

VII. Resultados, discusión y conclusiones: Fisiopatología de la EP

La causa de la EP a día de hoy es desconocida, aunque hay diversas hipótesis que tratan de explicar el desarrollo de la enfermedad. Dentro de estas hipótesis hay 2 grandes mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la enfermedad: la hipótesis de la α -sinucleína y la disfunción mitocondrial que van a ser desarrolladas en el presente trabajo.

VII.1. Hipótesis de la alfa-sinucleína

VII.1.1. Introducción

Una de las características de la EP es la presencia de los cuerpos de Lewy (LB). Son masas esféricas de agregados intraneuronales anormales de proteínas. Su componente estructural primario es la α -syn, además de otras proteínas como la parkina, ubiquitina y neurofilamentos. De acuerdo con Fernández-Espejo (17) los LB se deben a la agregación de α -syn, y las etapas de formación de estos agregados comprenden:

1. Aparición de monómeros de α -syn en disposición β -helicoidal, o protofibrillas.
2. Formación de oligómeros de las protofibrillas.
3. Formación de fibrillas amiloides.
4. Agregación de las fibrillas en forma de LB.

La α -syn es una proteína abundante del cerebro, formada por 140 aminoácidos. Fue descrita en 1988 por Maroteaux y col. (18) como una proteína específica de

neuronas localizada en las terminaciones nerviosas presinápticas y el núcleo. Su función exacta es desconocida. La α -syn atrajo su interés en 1997 después de observar que una mutación en el gen que la expresa fuera asociada con casos familiares de EP que aparecían de forma temprana. Varias observaciones desde entonces han afianzado la implicación de la α -syn en la EP entre las que se encuentran (18):

- La EP de aparición temprana transmitida de forma autosómica dominante es inducida como resultado de 3 mutaciones diferentes en los genes de α -syn, A30P, E43K y A53T. Las mutaciones consisten en intercambio de nucleótidos y sobreexpresión de la proteína por triplicación de genes. En familias con la mutación A53T, el 85% de los pacientes que expresan el gen mutante tienen características clínicas de la EP. La mutación E46K mostró la producción de una enfermedad fulminante que incluye el parkinsonismo, pero más extendido y parecido a demencia con cuerpos de Lewy. Además, el trastorno tiende a ser más progresivo y con un inicio más temprano que la EP esporádica (18, 19).
- Anticuerpos de α -syn detectaron sistemáticamente esta proteína en los LB.
- Se observó la acumulación de depósitos de α -syn en varios modelos animales donde el parkinsonismo fue inducido por la exposición a diferentes neurotoxinas.
- Entre los factores ambientales que cambian el equilibrio conformacional y promueven la oligomerización de α -syn y su agregación *in vitro* se encuentran: introducción de mutaciones relacionadas con la EP; disminución del pH; aumento de la temperatura; adición de moléculas anfipáticas (como herbicidas o pesticidas); adición de iones metálicos y otras moléculas pequeñas cargadas; interacción con biopolímeros cargados; interacción con otras proteínas; interacción con la membrana y la inmersión de una proteína en un entorno aglomerado.
- Los metales, incluso a bajas concentraciones, pueden fomentar la oligomerización y agregación de varias proteínas. La α -syn oligomeriza en presencia de diferentes metales como Al (III), Cu (II), Cd (II) y Fe (III; 17).

- En estudios *in vitro* con poblaciones de neuronas dopaminérgicas con sobreexpresión de α -syn, se observó una propagación de agregados de α -syn, por endocitosis a las neuronas vecinas. Esto llevó a la formación de inclusiones similares a los LB en las células sin sobreexpresión. Se puede concluir que a medida que aumenta la α -syn, aumenta la formación de los LB.

VII.1.2. Propagación de α -syn patológica

La estructura de la α -syn se puede dividir en 3 regiones: La primera, de los residuos 1-60, que incluye el extremo amino terminal cargado positivamente y un motivo conservado, KTKEGV, secuencia de fijación lipídica (Figura 3). En esta región es donde se producen las mutaciones A30P, E46K y A53T que pueden dar lugar a los depósitos observados en la EP. La segunda comprende los residuos 61 a 95, contiene la región NAC (del inglés *non-A β component of Alzheimer amyloid*) y 3 repeticiones adicionales KTKEGV. La tercera parte, de los residuos 96 al 140, es rica en ácidos y residuos de prolina C-terminal. Las dos primeras regiones comprenden un dominio de unión a la membrana, mientras que se piensa que el extremo C-terminal contiene sitios de interacción proteína-proteína y proteína con pequeñas moléculas. Estas regiones podrían permitir a la α -syn la interacción con la membrana lipídica, participando en la comunicación entre las neuronas, de ahí que también se puedan propagar los agregados de α -syn entre ellas. También contiene en su estructura cuatro residuos de tirosina, uno, el Y39 cerca del extremo amino y tres, Y125, Y133, e Y136 cerca del extremo carboxilo (17, 18, 19). La propagación de los agregados de α -syn ha sido demostrada en estudios en cultivos celulares como el de Luk y col. (20). En estos experimentos en células embrionarias humanas de riñón que sobreexpresan la α -syn, se propagaron las fibrillas exógenas de α -syn e indujeron la formación endógena de inclusiones intracelulares de α -syn. Estos agregados presentaron características típicas de los LB encontrados en cerebros con EP, como la hiperfosforilación o la ubiquitinación. Kordower y col. (21) observaron en un estudio en pacientes con EP con trasplantes de sustancia negra embrionaria la propagación y difusión de la α -syn mal plegada. Estos estudios nos hacen pensar que los agregados mal plegados de α -syn se

propagan a través de un mecanismo núcleo-dependiente similar a la autopropagación de priones (18).

VII.1.3. Mecanismos responsables de la agregación de α -syn

Se detectó en 2011 que la α -syn fisiológica se encuentra en forma oligomérica, formando tetrámeros. En ellos, cada cadena adopta una conformación alfa-helicoidal (Figura 3). Estos tetrámeros se forman por uniones ditirosínicas entre las cadenas y en esa disposición espacial se localiza la proteína en las neuronas, principalmente en los terminales presinápticos, pero también se puede encontrar libre en el líquido cefalorraquídeo, espacio neuronal extracelular y sangre. La presencia de α -syn en diversos fluidos se relaciona con el hecho de que puede ser segregada por las neuronas al medio extracelular y transportarse de neurona a neurona. Este fenómeno puede estar involucrado en la progresión de la neurodegeneración en la EP (17).

La agregación de la α -syn en los LB puede ser no covalente o covalente. En la agregación no covalente se observan fibrillas de α -syn como bastones de 5-10 nm de diámetro, similares a los de los LB. Estas fibrillas son insolubles y presentan una estructura β -helicoidal. En la agregación covalente se forman uniones cruzadas principalmente entre los residuos de tirosina de las moléculas. El estrés oxidativo juega un papel fundamental en la formación covalente de enlaces cruzados, ya que puede modificar la estructura de α -syn facilitando su agregación. La agregación final en forma de LB depende más de los residuos Y125, Y133 e Y136. De hecho, la nitrosilación de los residuos de tirosina Y125 e Y136 puede ser una de las principales alteraciones de la estructura de α -syn, ya que se observan residuos de tirosinas nitrados de α -syn en los LB de pacientes con EP (17).

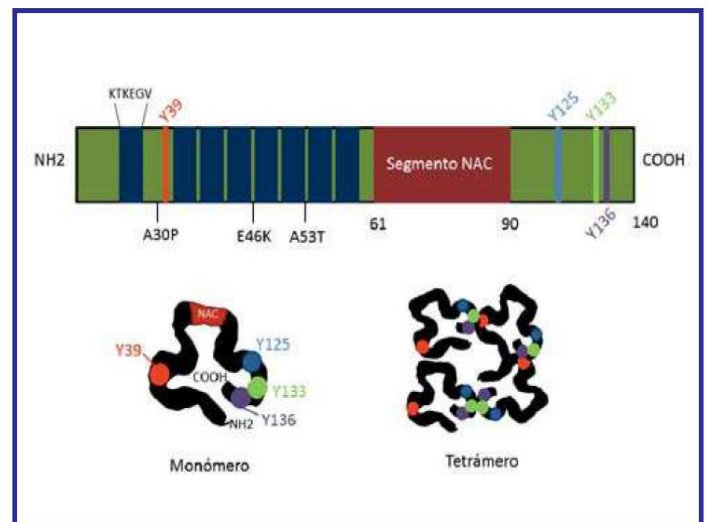


Figura 3. Estructura α -syn. Arriba: estructura general, con los segmentos de unión a lípidos en azul, segmento NAC, residuos de tirosina (Y) y los residuos con las 3 mutaciones (A30P, E46K y A53T). Abajo izquierda: estructura plegada del monómero. Abajo derecha: tetrámero de 4 moléculas de α -syn unidas entre sí por residuos de tirosina (17).

La agregación de α -syn se puede producir por diferentes vías, dando lugar a diferentes oligómeros y fibrillas. El desdoblamiento de la proteína está influenciado por factores tanto ambientales como intrínsecos, como puede ser el pH, mutaciones, la presencia de chaperonas o la propia propensión de la proteína a la agregación (18, 19).

VII.1.3.a. Papel de la modificación postraducciona en la agregación de α -syn

Hay diversas modificaciones que pueden producir cambios, tanto en la estructura como en la conformación, de la α -syn, que pueden favorecer su agregación patológica:

- Fosforilación

La fosforilación juega un papel importante en la EP ya que dependiendo del lugar de fosforilación de la α -syn puede inducir o bloquear su agregación. En seres humanos (18, 19) los lugares más importantes de fosforilación son la serina (Ser) 129 y la Ser-87. Se cree que las responsables de esta fosforilación son las casein kinasas CK1 y CK2 y proteínas kinasas acopladas a proteína G. Al parecer la fosforilación en Ser-129 es la responsable de la agregación de α -syn, mientras que la fosforilación en Ser-87 bloquea esa agregación. Hay evidencias que avalan esta deducción. Se ha observado, por ejemplo, que el grado de fosforilación de la α -syn en cerebros de pacientes con EP es muy elevado, estimándose que el 90% de la α -syn en los LB está fosforilada en Ser-129. Además, se ha estudiado el efecto de la fosforilación en la agregación de α -syn mediante la expresión de las mutaciones S129A y S129D. La mutación S129A es incapaz de producir la fosforilación, mientras que la mutación S126D actúa como mimético de fosfoserina. Se observó que la fosforilación en Ser-129 aumenta la agregación de α -syn, mientras que utilizando inhibidores de CK2, o bien por la mutación S129A, impidiendo así la fosforilación en Ser-129, disminuye la agregación. También se observó que promoviendo la actividad fosfatasa en ratones transgénicos, reduciendo así la fosforilación en Ser-129, también se reduce la agregación de α -syn. Por otro lado, se vio, *in-vitro*, que la fosforilación en Ser-87 bloquea la agregación de α -syn. Todos estos datos demuestran el efecto que tiene la fosforilación sobre la agregación de α -syn

dependiendo de la posición en la que se produzca. Aparentemente, la fosforilación de S129A es la principal responsable de la agregación proteica.

- Modificaciones oxidativas

Una posible forma de modificación es la formación de aductos con productos oxidativos de dopamina. Los aductos son uniones de 2 moléculas sin que se produzca un cambio en la estructura de cualquiera de los 2 componentes. La dopamina se une de forma no covalente a la α -syn, inhibiendo su fibrilación y estabilizando los oligómeros. Sin embargo, la dopamina es altamente susceptible a la oxidación. En su metabolismo genera grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno (ROS), que pueden dar lugar a productos oxidados que, a su vez, forman aductos con α -syn y, finalmente, conducen a la agregación de oligómeros de α -syn (18).

- Modificación de Lisina (Lys) mediante ubiquitinación

La ubiquitina es una pequeña proteína que se une enzimáticamente a residuos de Lys para mediar la degradación proteolítica mediante un proceso llamado ubiquitinación. La α -syn tiene 15 residuos de lisina (Lys), pero *in vivo* solo se ubiquitinan las Lys-6, 10 y 12. La ubiquitinación no parece ser la responsable de la degradación del monómero de α -syn, por lo que se cree que ésta se produce tras la agregación de α -syn, ya que la α -syn ubiquitinada se encuentra presente en los LB de la EP. Al igual que ocurría con la fosforilación, la agregación de α -syn también varía en función de la posición en la que se produce la ubiquitinación. Por ejemplo, la agregación α -syn monoubiquitinada en Lys-6 es más lenta que la proteína sin modificar. Sin embargo, la ubiquitinación de α -syn en múltiples residuos de Lys promueve la formación de agregados citotóxicos tanto *in vitro* como *in vivo*. Asimismo, la sobreexpresión en *Drosophila* de parkina, una ubiquitin ligasa, tiene un efecto protector frente a la neurodegeneración mediada por α -syn, presumiblemente por tener como objetivo los agregados de α -syn para su degradación proteolítica. Parece ser que la ubiquitinación de α -syn en Lys-6 interfiere en la agregación de α -syn mientras que la ubiquitinación en otros residuos de Lys la promueve (18, 22).

VII.1.3.b. Modulación de la agregación de α -syn por diversos factores ambientales e interacciones con otras proteínas y moléculas pequeñas

- Papel de las toxinas ambientales: Pesticidas

Los pesticidas y herbicidas, como el Paraquat (Dicloruro de 1, 1'-dimetil-4, 4'-bipiridilo) y la rotenona, utilizada antiguamente como insecticida, son factores de riesgo ambientales para la EP. La rotenona inhibe el transporte electrónico mitocondrial y el paraquat cataliza la formación de ROS, dando lugar en ambos casos a una inducción del estrés oxidativo. En experimentos utilizados en roedores la administración de paraquat y rotenona condujo a la sobreexpresión de α -syn, presumiblemente para combatir el estrés oxidativo causado por los pesticidas. Como consecuencia de ello, se observó una acumulación de agregados de α -syn en las neuronas de la sustancia negra. Además, estos pesticidas demostraron promover la agregación de α -syn *in vitro* de forma dosis dependiente (18, 19).

- Interacción de α -syn con Chaperonas

Las chaperonas son un tipo de proteínas de choque térmico (HSP); proteínas expresadas de forma constitutiva en la mayoría de las células, pero que aumenta sus niveles en situaciones de estrés como el calor. Las HSP ayudan a controlar la desnaturalización de las proteínas en situaciones de estrés, ya que pueden unirse a ellas evitando así la agregación de las proteínas. También pueden participar en su degradación. En experimentos *in vitro* (18), la sobreexpresión de Torsina A, u otra HSP, provocó una supresión de la agregación de α -syn en modelos celulares. La Torsina A es una proteína de la familia de las ATPasas que se encuentra presente en gran medida en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, con homología con HSP104 de las levaduras. También se encuentra en los LB con la α -syn. *In vitro*, HSP104 inhibió la formación de fibrillas de α -syn. En un experimento con ratones transgénicos (18), la coexpresión de HSP104 y de α -syn con la mutación A30P redujo las inclusiones de α -syn y previno la neurodegeneración. Asimismo, la sobreexpresión de la chaperona HSP70 previno la pérdida neuronal dopaminérgica asociada a la α -syn en *Drosophila*, así como la formación de agregados de α -syn en ratones transgénicos. Todos estos datos indican que las chaperonas tienen un papel importante en el arsenal neuronal para mitigar la toxicidad de la α -syn. En la EP

podría haber un defecto en la autofagia mediada por chaperonas y, por tanto, de la degradación de α -syn, conduciendo a su agregación. (17, 18, 19).

VII.1.3.c. EP asociada a mutaciones de α -syn

Se han observado tres mutaciones: A53T, A30P y E46K, relacionadas con la EP, que aceleran la agregación de α -syn *in vitro*. La mutación A30P promueve la formación de oligómeros, mientras que las mutaciones A53T y E46K promueven la formación de fibrillas. En general está claro que las tres mutaciones alteran su estructura secundaria y promueven su agregación (18 y 23).

VII.1.4. Mecanismos de neurotoxicidad de la α -syn

Los mecanismos propuestos para describir la neurotoxicidad de la α -syn y sus agregados se pueden agrupar en 3 clases. La interrupción mecánica de los procesos o compartimentos celulares, la ganancia de función tóxica, y la pérdida de la función. Uno de los mecanismos propuestos más aceptados del primer grupo es que los oligómeros de α -syn pueden adherirse a la membrana lipídica, produciendo alteraciones en la bicapa. Algunas formas oligoméricas de α -syn pueden formar poros en la membrana similares a canales, pudiendo provocar una alteración en la permeabilidad de la membrana (18).

Otros mecanismos de neurotoxicidad propuestos son la deficiencia en la degradación de la α -syn por inhibición del proteosoma por las especies agregadas y la generación de ROS cobre-dependiente. Es posible que las múltiples especies tóxicas agregadas de α -syn que utilicen diferentes mecanismos de toxicidad estén presentes *in vivo* (18). En algunos estudios como el de Bennett (24) también señalan que la neurotoxicidad de la α -syn se debe a la pérdida de su función, ya que la α -syn se encuentra fisiológicamente en 2 estados, soluble y unido a la membrana; en forma no estructurada y α -helicoidal, respectivamente. Para realizar su función es posible que necesite trasladarse entre estos 2 compartimentos subcelulares e interconvertirse entre las 2 conformaciones. Estos factores no tienen por qué ser excluyentes, podrían ser sinérgicos.

VII.1.5. Oligómeros de α -syn

Hay una teoría por la cual los oligómeros intermedios, y no las fibrillas maduras, de α -syn son las responsables de la EP. La capacidad de la mutación A30P relacionada con la EP para acelerar la oligomerización inicial de α -syn y retrasar la formación de fibrillas maduras es solo una de las evidencias que contribuyen a esta teoría. Varios estudios apoyan esta teoría: En modelos celulares con neuronas dopaminérgicas fetales humanas y neuronas corticales no dopaminérgicas humanas, la neurotoxicidad no está altamente asociada a agregados formados por fibrillas, lo que sugiere que algunas especies solubles son responsables de la toxicidad. Se observó en ratones transgénicos que expresaron A53T y WT una degeneración fuera de la sustancia negra sin formarse inclusiones fibrilares. Por otro lado, en algunos modelos animales se observaron inclusiones de α -syn sin fibrillas y, en otros, inclusiones de α -syn con fibrillas, pero sin producir la neurodegeneración. También se ha observado una mayor pérdida de neuronas dopaminérgicas en ratones transgénicos que expresan las mutaciones E53K y E57K, mutaciones formadoras de oligómeros, que la mutación A53T, mutación formadora de fibrillas. Los resultados de estos estudios indican la falta de correlación entre la acumulación de fibrillas de α -syn y la neurotoxicidad, por lo que es probable que sean los oligómeros los responsables de este proceso (18).

VII.2. Hipótesis disfunción mitocondrial

VII.2.1 Alteración mitocondrial inducida por tóxicos

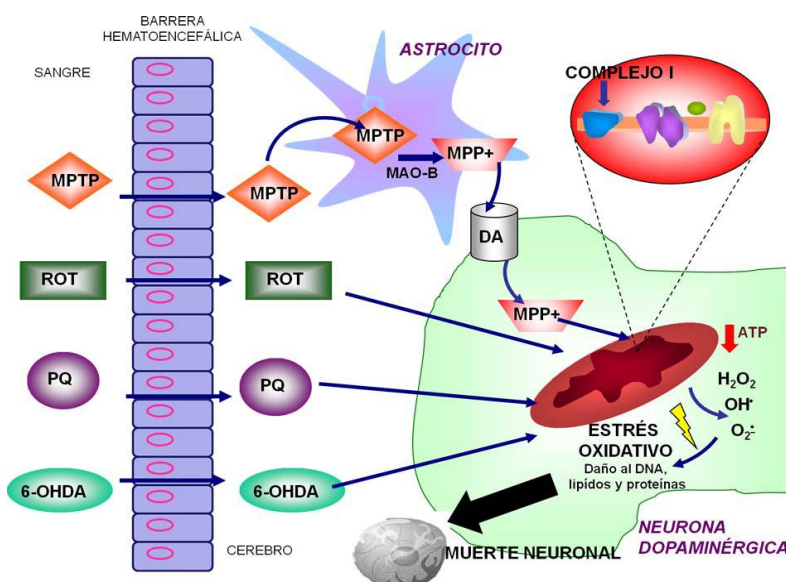
Hay varios agentes que se utilizan para reproducir la EP en modelos experimentales, como la 1-metil-4-fenil-1, 2, 5, 6-tetrahidropiridina (MPTP), su ion 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP^+), aun más tóxico, el paraquat (PQ), la rotenona y la 6-hidroxidopamina (6-OHDA), que podrían actuar a través de este mecanismo (Figura 4; 25).

- **MPTP**

Se relacionó con la EP en los años 80 cuando, al norte de California, una gran cantidad de jóvenes adictos a la heroína comenzó a presentar síntomas de EP al consumir accidentalmente MPTP (Figura 4), producto accesorio de la elaboración de una sustancia similar a heroína. Con los estudios realizados, se observó que el responsable de dichos síntomas era el MPP^+ , su metabolito

directo (4, 25, 26). El MPTP es un compuesto que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y es oxidado en las células de la glía, principalmente en los astrocitos. La enzima responsable de este proceso es la MAO-B, que convierte el MPTP en 1-metil-4-fenil-2, 3-dihidropiridinio, transformándose en MPP⁺ por oxidación espontánea. El MPP⁺ sale del astrocito y es selectivamente incorporado por las neuronas dopaminérgicas a través del transportador de dopamina, produciendo el efecto neurotóxico al inhibir el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, aumentando la generación de ROS y disminuyendo el potencial redox (27), y por tanto la síntesis de ATP. A su vez, la formación de ROS induce el estrés oxidativo, propiciando daño a las biomoléculas. Todo esto favorece la muerte de neuronas dopaminérgicas (25). De hecho, el MPTP se ha utilizado para inducir modelos de Parkinson en murinos y primates (25). Estos estudios han permitido observar que el MPTP no produce una lesión selectiva en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, como se pensaba anteriormente. Los estudios en primates han demostrado que el MPTP también induce una degeneración de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral del locus coeruleus, donde se han descrito cuerpos de inclusión eosinofílicos similares a los LB (25).

La acción neurotóxica de MPTP se caracteriza por la reducción de la



concentración de dopamina y sus metabolitos, el ácido 3, 4-dihidroxifenil-acético y el ácido homovanílico, la disminución de la actividad de la enzima tirosina hidroxilasa y la alteración en la densidad de receptores dopaminérgicos. Otras áreas cerebrales con inervación dopaminérgica como el

Figura 4. Efecto de los agentes neurotóxicos MPTP, Rotenona, paraquat y 6-OHDA (25).

núcleo accumbens, el hipocampo, la amígdala y la

corteza cerebral son afectadas por MPTP, reduciendo el contenido de dopamina.

Los niveles de diferentes neuropéptidos y encefalinas en el estriado, sustancia negra y globo pálido están reducidos en animales tratados crónicamente, alteraciones similares a las descritas en pacientes con EP (25, 26).

También se ha demostrado que inhibidores de la óxido nítrico sintasa (NOS) protegen de la lesión de neuronas dopaminérgicas inducida por MPTP en roedores y primates. La NOS es una enzima dependiente de Calcio cuya activación se produce al activarse los receptores NMDA por el glutamato. Esta enzima sintetiza óxido nítrico, que puede producir una inhibición directa de la cadena respiratoria mitocondrial (25, 26). Otra hipótesis se ha centrado en los hallazgos de que el MPP⁺ es un potente inhibidor de la respiración mitocondrial. A principios de los 90 Nicklas y col. (28) descubrieron *in vitro* que el MPP⁺ a altas concentraciones (1mM) producía una inhibición de la oxidación de piruvato/malato y glutamato/malato ligados a NAD⁺. Así mismo, *in vivo*, con concentraciones mayores (10 mM) se produce la inhibición de la cadena transportadora de electrones. Esto se debe a un bloqueo de la oxidación de NADH por el MPP⁺ y, en consecuencia, una disminución del ATP. Al parecer, los microfilamentos celulares son muy sensibles a una baja concentración de ATP, por lo que se altera su organización, provocando una alteración de los potenciales transmembrana y una disminución del glutatión, principal defensa de la célula frente al estrés oxidativo al ser el principal antioxidante, conduciendo a la apoptosis de la célula (25, 26).

- Rotenona

La rotenona es un inhibidor de la NADH deshidrogenasa. Debido a su capacidad lipofílica, la rotenona atraviesa fácilmente las membranas biológicas y no depende de transportadores de membrana. Dukes y col. (25) observaron en 2005 que la rotenona daña selectivamente las neuronas dopaminérgicas tanto en animales como en cultivos celulares. Este fenómeno se atribuye al estrés oxidativo, que da lugar a la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Esta acumulación de estrés oxidativo provocado por rotenona conduce a la apoptosis dependiente de la caspasa-3 en las neuronas dopaminérgicas. Además, en un modelo murino de la enfermedad, se ha observado que la exposición a rotenona reproduce algunas de las características de la EP, con degeneración preferente de la zona nigroestriada, inclusión de LB

y deficiencias motoras como hipocinesia, rigidez con postura encorvada y temblores en uno o más miembros (25).

- Paraquat

El PQ es un compuesto utilizado como herbicida cuaternario de amonio. La estructura química del PQ es similar al MPP+, e induce daño mitocondrial, aumentando la producción de ROS y generando estrés oxidativo. Diversos estudios (25) han demostrado que el PQ induce algunos síntomas de la EP en animales de experimentación. Su administración mediante inyecciones directas en el cerebro daña principalmente neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Se sabe que la generación de ROS por PQ activa la kinasa ASK1 y, como consecuencia de ello, también las MAP kinasas JNK y p38. ASK1 es miembro de la familia MAPKKK, que se activa en respuesta al estrés celular, como el generado por ROS. ASK1 es capaz de activar a las MAPK JNK y p38 mediante la cascada de las MAPK. Las MAPK controlan una gran variedad de funciones celulares como la proliferación o la apoptosis. ASK1 solo puede activar JNK y p38, pudiendo dar lugar a la apoptosis celular (25, 29).

Recientemente se ha propuesto la existencia de otro mecanismo de acción del paraquat no relacionado directamente con la inhibición del complejo I mitocondrial, y es la inducción de ASK1 vía xantina/ xantina oxidasa, que cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina, generando ROS. ASK1 podría ser por ello un blanco para prevenir la neurodegeneración en la EP. Para probar esta hipótesis, se han empleado antioxidantes como la vitamina E, además de tratar de activar al factor de transcripción Nrf-2, que induce enzimas antioxidantes, como la tiorredoxina (Trx). Tanto la Trx como la vitamina E bloquean el efecto del paraquat sobre ASK1 y por tanto bloquean la inducción de JNK y p38 (25).

- 6-hidroxidopamina

Es la neurotoxina más utilizada para desarrollar modelos experimentales de EP en roedores. La 6-OHDA posee una potente acción inhibitoria de la cadena respiratoria mitocondrial, aunque la muerte de neuronas dopaminérgicas inducida por esta toxina se debe principalmente a la formación de H₂O₂ y radicales libres, como el radical hidroxilo o algunas quinonas que se producen

durante la metabolización de 6-OHDA. Sustancias antioxidantes como la vitamina E protegen a las neuronas dopaminérgicas de la acción neurotóxica de la 6-OHDA (25, 26). La administración de 6-OHDA en la sustancia negra o en el haz nigroestriado induce una degeneración estática, rápida y casi completa de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Esta degeneración difiere de la EP en que la pérdida neuronal es lenta y progresiva en la enfermedad. Debido a esto, en los últimos años se usa este modelo como una forma rápida y eficaz de degeneración neuronal dopaminérgica y como un modelo experimental de estudio de la EP (25). La inyección 6-OHDA directa en el estriado, sin embargo, produce una atrofia y degeneración lenta y progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra homolateral. En este caso, la degeneración neuronal es retrógrada, secundaria a la lesión de terminales dopaminérgicas nigroestriadas. Este modelo se usa debido a que representaría un modelo de EP en un estadio inicial de la enfermedad, ya que la pérdida neuronal que se obtiene oscila entre un 60-70 %. También, permite obtener una lesión parcial nigroestriada y por tanto puede ser el modelo ideal a utilizar para el estudio del efecto neuroprotector de determinadas sustancias. Por último, el hecho de que la inyección estriatal de 6-OHDA induzca una degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra apunta hacia la posibilidad de que en la EP la degeneración primaria ocurra a nivel de las terminaciones dopaminérgicas estriatales y secundariamente exista una degeneración retrógrada de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (25, 26). Esta hipótesis se apoya por el hecho de que neurotoxinas como 6-OHDA y MPTP, al administrarse por vía sistémica o intracerebroventricular, son más tóxicas sobre las terminales dopaminérgicas que sobre el mismo soma neuronal (25, 26).

VII.2.2. Alteraciones mitocondriales debidas a mutaciones: Hipótesis de PINK1 y parkina

PINK1 es una proteína anclada en la membrana externa mitocondrial. Tiene una función importante en la regulación del control y deshecho de mitocondrias defectuosas, vía macro-autofagia. PINK1 se acumula rápidamente en las mitocondrias que han perdido el potencial electroquímico, bien por agentes tóxicos o por envejecimiento. Las células deficientes en PINK1 son incapaces de

deshacerse de las mitocondrias defectuosas, dañadas o inservibles, por lo que se acumulan. En estos casos se acumulan en las células mitocondrias que no solo tienen un déficit de producción de ATP, también aumenta la formación de ROS. Por el contrario, la sobreexpresión de PINK1 puede dar lugar a la pérdida de mitocondrias sanas (25). La parkina es una ubiquitina ligasa que marca a sustratos para inducir su transporte al proteosoma donde son degradadas. El gen que codifica para esta proteína está mutado en la EP hereditaria. Las células que carecen de parkina son incapaces de deshacerse de las mitocondrias defectuosas. A su vez, el reclutamiento de la parkina a las mitocondrias depende de la presencia de PINK1, como veremos a continuación (25).

-PINK1 fosforila la ubiquitina en Ser65 en respuesta al daño mitocondrial.

Estudios genéticos han demostrado que la mutación homocigótica en la kinasa mitocondrial PINK1 da lugar a la EP temprana mientras que si es heterocigótica incrementa el riesgo de EP tardía. La mitocondria tiene membrana mitocondrial externa (OMM), membrana mitocondrial interna (IMM), espacio intermembrana

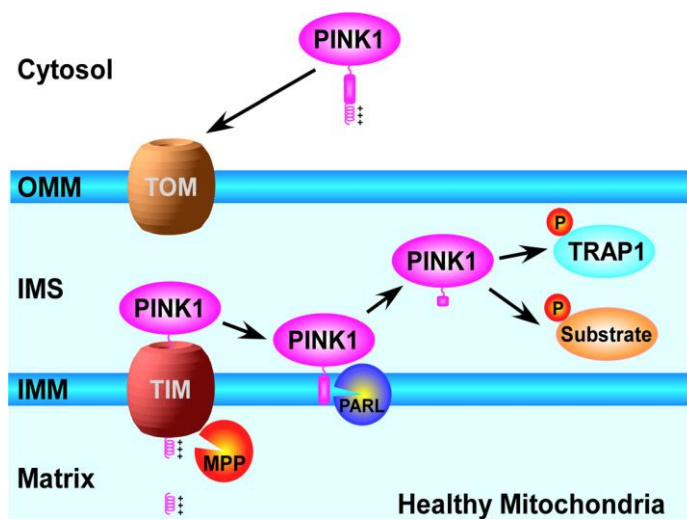


Figura 5. Señalización intramitocondrial mediada por PINK1 en una mitocondria sana (30).

(IMS) y la matriz (30). En condiciones fisiológicas (Figura 5) PINK1 de 64-kDa se importa a la mitocondria mediante los complejos traslocasa de la membrana externa (TOM) y de la membrana interna (TIM), donde PINK1 puede sufrir escisiones proteolíticas por una peptidasa de la matriz mitocondrial (MPP) y la

proteasa PARL, generando la forma procesada de PINK1 de 52-kDa que reside en el IMS. Allí, PINK1 puede fosforilar a TRAP1 y otros sustratos para regular las actividades de las mitocondrias, como el control de la respiración y el proceso redox (30). Además, la PINK1 procesada se trasloca al citosol donde es degradada por el proteosoma, por lo que en condiciones normales los niveles de

PINK1 libres son indetectables. Por ello, parece que tiene escasa función en las mitocondrias sanas (30).

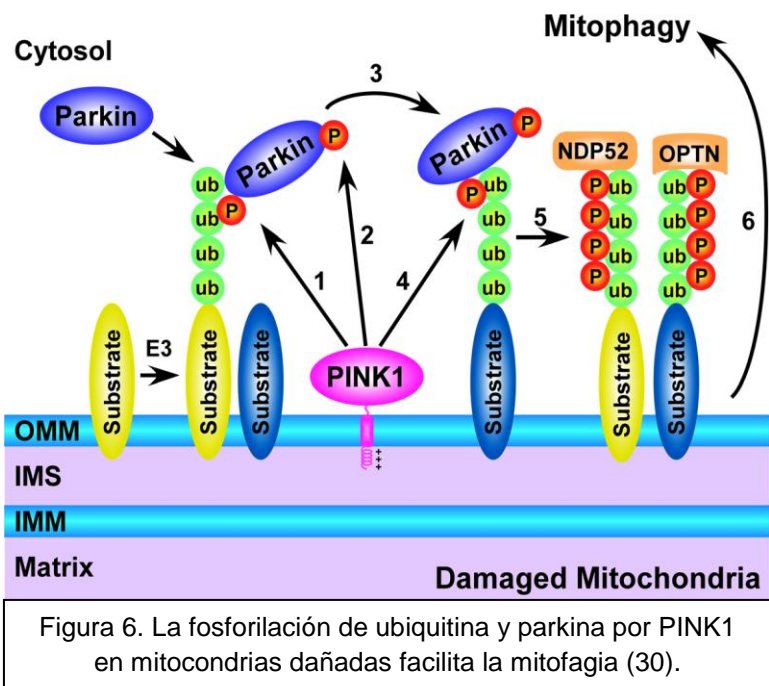
En respuesta al daño mitocondrial, PINK1 fosforila a la ubiquitina en Ser-65. De hecho, la ubiquitina fosforilada en Ser65 (UFS65) es indetectable en la mitocondria sana, pero aumentan hasta un 20% en una mitocondria dañada, indicando que esa fosforilación puede ser una respuesta al estrés inducida por la disfunción mitocondrial (30). Además, la parkina es un sustrato de PARK1 y se ha identificado el residuo Ser65 como otro sitio de fosforilación por PINK1.

-La ubiquitina-Ser65 fosforilada activa a la parkina y recluta a los receptores de la autofagia en las mitocondrias dañadas para promover la mitofagia.

Evidencias experimentales (30) muestran que la disfunción mitocondrial desencadenaría la activación de PINK1 en la OMM, dando lugar a la fosforilación en Ser65 de las cadenas de ubiquitina, que están conjugadas a proteínas de la OMM (Figura 6). Una función de la UFS65 es servir como un receptor a la parkina para su unión y reclutamiento del citosol a la OMM de la mitocondria dañada. La parkina

normalmente existe en una conformación inactiva, pero su unión a la ubiquitina fosforilada da lugar a su activación. Una vez activada, la parkina es capaz de ubiquitinar muchas proteínas de la OMM, que a su vez proporciona sustratos para la

fosforilación por PINK1, llevando a un mayor reclutamiento y activación de parkina. Actúa como un mecanismo de retroalimentación positiva que conducirá a incrementar la concentración de UFS65 en la mitocondria dañada. Además, las cadenas de ubiquitina fosforiladas son resistentes a la desubiquitinación, contribuyendo aún más a la acumulación de la ubiquitina fosforilada en la



mitocondria dañada. Un reciente estudio mostró que la ubiquitina fosforilada sirve como una señal para reclutar receptores de autofagia, como el OPTN y NDP52, que promueven la mitofagia de la mitocondria dañada (30).

-La desregulación de la fosforilación de la ubiquitina en la patogénesis de la EP

Se ha encontrado un número de mutaciones ligadas a la EP en el dominio kinasa de PINK1 como las mutaciones PINK1 G309D, L347P, C388R y G409V. Estas mutaciones producen la abolición de la actividad catalítica de PINK1 dando como resultado la disminución de la mitofagia y, por tanto, a la neurodegeneración. Otras mutaciones relacionadas con la EP se producen fuera del dominio kinasa de la PINK1 como las mutaciones C92F y W437X. Estas mutaciones disminuyen la habilidad de la PINK1 para localizarse en la OMM de la mitocondria dañada, demostrando que la mutación induce la pérdida de la detección del daño mitocondrial, por lo que no se eliminan las mitocondrias dañadas de forma adecuada, favoreciendo la neurodegeneración. También se han visto mutaciones relacionadas con la parkina, como la L283P, mutación en la unión de la UFS65. El resultado de esta mutación es la disminución del reclutamiento de parkina y su activación en la mitocondria despolarizada, lo que indica que la mutación induce la pérdida de la habilidad para unirse la parkina con la UFS65. Además, mutaciones localizadas en el dominio ligasa de la parkina, como la T240R y G430D, interrumpen la actividad ligasa de la parkina para ubiquitinar sus sustratos y su capacidad para promover la mitofagia, indicando que estas mutaciones provocan la pérdida de la actividad de la parkina, siendo otro posible mecanismo que dé lugar a la EP familiar (30).

Por último, se ha detectado también daño oxidativo de la parkina en pacientes con EP esporádica. Estos descubrimientos sugieren que la desregulación de PINK1/parkina mediada por la fosforilación de ubiquitina también puede contribuir a la aparición de EP esporádica (30).

-Aplicación de estos mecanismos en el diagnóstico y tratamiento de la EP.

Se podría utilizar en un futuro la UFS65 como un biomarcador de la EP utilizando anticuerpos que la reconozcan específicamente. Estos anticuerpos han sido utilizados recientemente para analizar muestras de cerebros *post mortem*, mostrando la acumulación de UFS65 en gránulos citoplasmáticos

adyacentes a los LB. Estos gránulos fueron parcialmente colocalizados con marcadores mitocondriales y lisosomales, sugiriendo que la UFS65 es acumulada en mitocondrias dañadas, o en lisosomas que contienen las mitocondrias dañadas, tal vez como resultado de un incremento del daño mitocondrial y/o de problemas en la mitofagia. Estos gránulos se encuentran muy concentrados en la EP esporádica, lo que parece aumentar la posibilidad de usarlo como biomarcador de la EP (30).

Asimismo, se considera la PINK1 como una posible diana terapéutica, ya que es la encargada de fosforilar la ubiquitina y otros sustratos, jugando un papel importante en la neuroprotección frente a la disfunción mitocondrial. Una posibilidad sería el uso de un análogo de ATP, el kinetin trifosfato (KTP) o su precursor, kinetin, para mejorar la actividad kinasa de la PINK1. El aumento de actividad kinasa de PINK1 por KTP es capaz de promover el reclutamiento de parkina a las mitocondrias dañadas y mejorar la defensa contra la apoptosis inducida por el estrés oxidativo, por lo que podría tener un potencial terapéutico para activar la PINK1 en la EP (30). La actividad ligasa de la parkina también es una posible diana terapéutica. La UFS65 es un activador alostérico de la actividad ligasa de la parkina, permitiendo que la parkina pase a su conformación activa. Se está trabajando en la generación de una molécula que pueda mimetizar el efecto de la UFS65 para activar la parkina (30).

VII.3. Conclusiones

La información recogida en este trabajo permite llegar a las siguientes conclusiones:

1. El origen de la enfermedad de Parkinson a día de hoy es desconocido. Hay dos grandes mecanismos implicados en la enfermedad: la formación de agregados de α -syn y la disfunción mitocondrial.
2. En la agregación de α -syn intervienen mutaciones genéticas, diferentes procesos postraduccionales, como la fosforilación o ubiquitinación, e interacciones con diferentes moléculas como las chaperonas.
3. La disfunción mitocondrial puede ser inducida tanto por tóxicos ambientales como por mutaciones genéticas, destacando las

mutaciones en PINK1 y parkina, que juegan un papel fundamental en la regulación del daño mitocondrial.

4. Ambos mecanismos podrían ser sinérgicos, desarrollando la EP como consecuencia de la interacción de ambos procesos.
5. Un mayor conocimiento de estos mecanismos ayudará a entender mejor la causa de la EP y a desarrollar un tratamiento efectivo.

VIII Bibliografía

- (1) Ostrosky-Solis F. Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2000;30(8):788-769.
- (2) Micheli FE. *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados*. 2ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006.
- (3) Collado-Vázquez S, Cano-de-la-Cuerda R, Carrillo JM. La enfermedad de Parkinson en la literatura, el cine y la televisión. *Revista de Neurología* 2014;58(3):133-141.
- (4) Fauci AS, Harrison TR. *Harrison principios de medicina interna*. 18ª ed. México [etc.]: McGraw hill; 2012.
- (5) García-Ramosa R, Valdésa EL, Ballesterosb L, de Jesús S, Mirc P. Informe de la fundación del cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España. Disponible en: <http://www.sen.es/component/attachments/download/175>
- (6) Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiología médica*. 11ª ed. Madrid [etc.]: Elsevier; 2006.
- (7) Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of neural science*. 5th ed. New York [etc.]: McGraw-Hill; 2013.
- (8) Cingolani HE, Houssay BA. *Fisiología humana de Houssay*. 7a. renovada, actualizada y ampliada. ed. Buenos Aires: El Ateneo; 2000.
- (9) Farreras Valentí P, Rozman C, Domarus A. *Medicina interna*. 16ª ed. Madrid [etc.]: Elsevier; 2008.
- (10) fedesparkinson (Federación Española Parkinson) [Página de Internet]. *Síntomas frecuentes*. [Citado el 27/03/2016] Disponible en: http://www.fedesparkinson.org/index.php?r=site/page&id=24&title=S%C3%A9ntomas_frecuentes&idm=38
- (11) fedesparkinson (Federación Española Parkinson) [Página de Internet]. *Diagnóstico*. [Citado el 23/04/2016] Disponible en: <http://www.fedesparkinson.org/index.php?r=site/page&id=25&title=Diagn%C3%B3stico&idm=39>
- (12) fedesparkinson (Federación Española Parkinson) [Página de Internet]. *Evolución*. [Citado el 23/04/2016] Disponible en: <http://www.fedesparkinson.org/index.php?r=site/page&id=26&title=Evoluci%C3%B3n&idm=54>
- (13) MDS (International Parkinson and Movement Disorder Society) [Página de Internet]. *MDS Rating Scales* [Citado el 23/04/2016] Disponible en: <http://www.movementdisorders.org/MDS/Education/Rating-Scales.htm> PDF disponible en: http://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/MDS-UPDRS_Spanish_Official_Translation_FINAL.pdf

- (14) Ficha técnica Safinamida. Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> Acceso: 22/04/2016 PDF: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002396/WC500184965.pdf
- (15) Dutta D, Mohanakumar KP. Tea and Parkinson's disease: Constituents of tea synergize with antiparkinsonian drugs to provide better therapeutic benefits. *Neurochem Int* 2015 OCT;89:181-190.
- (16) Carboni E, Lingor P. Insights on the interaction of alpha-synuclein and metals in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Metallomics* 2015 Mar;7(3):395-404
- (17) Fernández-Espejo E. Agregación de alfa-sinucleína y degeneración Parkinsoniana. *Fisiología: Boletín informativo de la SECF*. 2013. [Citado el 20/03/2016] Disponible en: <https://idus.us.es/xmlui/handle/11441/31324>
- (18) Breydo L, Wu JW, Uversky VN. α -Synuclein misfolding and Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 2012 ;1822:261-285
- (19). Uversky VN. Neuropathology, biochemistry, and biophysics of alpha-synuclein aggregation. *J Neurochem* 2007 Oct;103(1):17-37
- (20). Luk KC, Song C, O'Brien P, Stieber A, Branch JR, Brunden KR, et al. Exogenous alpha-synuclein fibrils seed the formation of Lewy body-like intracellular inclusions in cultured cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 Nov 24;106(47):20051-20056.
- (21) Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 2008 May;14(5):504-506.
- (22) Hejjaoui M, Haj-Yahya M, Kumar KS, Brik A, Lashuel HA. Towards elucidation of the role of ubiquitination in the pathogenesis of Parkinson's disease with semisynthetic ubiquitinated alpha-synuclein. *Angew Chem Int Ed Engl* 2011 Jan 10;50(2):405-409.
- (23) Li J, Uversky VN, Fink AL. Conformational behavior of human alpha-synuclein is modulated by familial Parkinson's disease point mutations A30P and A53T. *Neurotoxicology* 2002 Oct;23(4-5):553-567.
- (24) Bennett MC. The role of alpha-synuclein in neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther* 2005 Mar;105(3):311-331.
- (25) Adriana AA, del Ángel AS, Fainstein MK. Modelos neurotóxicos de la enfermedad de parkinson y disfunción mitocondrial. *Revista de Educación Bioquímica* 2010;29(3):92-100.
- (26) Luquin MR. Experimental models, of Parkinson disease. *Rev Neurol* 2000 Jul 1-15;31(1):60-66.
- (27) Przedborski S, Vila M. The 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine mouse model: a tool to explore the pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2003 Jun;991:189-198.
- (28) Nicklas WJ, Saporito M, Basma A, Geller HM, Heikkila RE. Mitochondrial mechanisms of neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci* 1992 May 11;648:28-36.
- (29) Hattori K, Naguro I, Runchel C, Ichijo H. The roles of ASK family proteins in stress responses and diseases. *Cell Commun Signal* 2009 Apr 24;7:9-811X-7-9.
- (30) Chin LS, Li L. Ubiquitin phosphorylation in Parkinson's disease: Implications for pathogenesis and treatment. *Transl Neurodegener* 2016 Jan 6;5:1-015-0049-6. eCollection 2016.

Anexo. Lista de abreviaturas

6-OHDA = 6-hidroxidopamina

α -syn = Alfa-sinucleína

COMT = Catecol-orto-metiltransferasa

EP = Enfermedad de Parkinson

HSP = Proteína de choque térmico

IMM = Membrana mitocondrial interna

IMS = Espacio intermembrana

KTP = kinetin trifosfato

LAAD = L-aminoácido aromático-descarboxilasa

LB = Cuerpos de Lewy

Lys = Lisina

MAO-B = Monoamino-oxidada-B

MPP⁺ = 1-metil-4-fenilpiridinio

MPP = Peptidasa de la matriz mitocondrial

MPTP = 1-metil-4-fenil-1, 2, 5, 6-tetrahidropiridina

NAC = *non-A β component of Alzheimer amyloid*

NOS = Óxido nítrico sintasa

OMM = membrana mitocondrial externa

PINK1 = Kinasa 1 inducida por PTEN

PQ = Paraquat

ROS = Especies reactivas de oxígeno

Ser = Serina

TIM = Traslocasa de la membrana interna

TOM = Traslocasa de la membrana externa

Trx = Tiorredoxina

UFS65 = Ubiquitina fosforilada en Ser65

Y = tirosina