

NEUROBIOLOGÍA Y NEUROBIOGENÉTICA

Edmundo Beteta Pacheco¹

RESUMEN

Los conocimientos básicos de la neurobiología y los avances en neurogenética nos han permitido, presentar interrelaciones significativas. La narcolepsia comprometida en el cromosoma 6, que afecta a humanos y a los perros sabuesos. La correspondencia entre el genoma humano y el del gato, por la cual, comparten enfermedades y mecanismos inmunológicos. La Alfa Synucleina que se presenta en el cerebro humano, en el cerebro de una variedad de canarios machos y en el órgano eléctrico de la raya "torpedo californicus", un tipo de proteína importante en la plasticidad pero susceptible a sufrir mutaciones, produciendo demencia de Alzheimer y enfermedad de Parkinson familiar. Por último, la presenilina 1, determinante en la embriogenesis, cuyos mutaciones, originan un incremento de las apoloproteínas, conduciendo a la enfermedad de Alzheimer precoz.

Palabras claves: *Neurobiología, Neurogenética.*

SUMMARY

In front of the new advances in Neurological scientific research we review some interesting relationship between neurobiology and neurogenetic. Genetic disorder of the sleep, in chromosome 6, narcolepsy, is presented in humans and sabuesos dogs. Alpha Synuclein, a protein found in human brain, also it appears in brain of Zebra finch and in nerve terminals of the electric organ of the ray "torpedo californicus"; genetic mutations of this protein will produce Akheimer disease and familiar Parkinson. Presenilin 1, another protein in charge of devolopment of the nervous system, due to genetic mutations in siblings will be responsible for the (juvenile) early Alzheimer disease.

Neurobiología y Neurobiogenética

La neurobiología estudia la evolución filogénica y ontogénica, referida a los cambios anatómicos, fisiológicos y bioquímicos, aplicados al desarrollo y la maduración normal del cerebro, por ende, las formas de aprendizaje y conducta en relación con el medio ambiente, expresadas en el concepto de plasticidad cerebral.

La neurogenética ha requerido de la neurobiología para estudiar la genética de los mamíferos, basada en estudios realizados en insectos, nemátodos, peces, anfibios, aves y en huéspedes de otros organismos. La neurogenética o genética molecular, ha tenido en los últimos 30 años un desarrollo extraordinario. Se ha estudiado el programa genético, la localización cromosómica, el secuenciamiento de los genes, la determinación de la función de las proteínas específicas del sistema nervioso, las técnicas de recombinación del DNA, las anomalías cromosómicas, los aspectos genéticos de las enfermedades hereditarias, los métodos de diagnóstico, el estudio de los modelos animales y la producción de ingeniería genética (Mc Kusick, 1990).

En los últimos 16 años, la decodificación de la secuencia del DNA, representa el experimento biológico más importante en un programa internacional, denominado proyecto del genoma humano (Evans, 1998). El genoma humano está compuesto por 3 billones de nucleótidos de DNA, organizado en los 23 cromosomas, representando un promedio de 60,000 a 70,000 genes con proteínas codificadas. Estos genes, constituyen

▶ Tabla de contenido

- ▶ **Neurobiología y Neurobiogenética**
- ▶ **Narcolepsia y Cromosoma 6**
- ▶ **La Conexión Genética Gato -Humano**
- ▶ **La Alfa Synucleina y Neurodegeneración**
- ▶ **La Presenilina 1 Enfermedad de Alzheimer Precoz**
- ▶ **Figuras y tablas**
- ▶ **Bibliografía**

sólo el 2 - 3% de la secuencia total de DNA, mientras que el 40% de la secuencia no tiene significado conocido y el 58% es DNA no codificado, probablemente es responsable de funciones no determinadas o regula la expresión de los genes en los organismos complejos (Gabor-Mikolos, Rubin, 1996).

La expresión genética en tejidos específicos se conoce actualmente y el 50% de estos genes, son expresados en el cerebro, por lo cual, en algunas enfermedades cerebrales "degenerativas", los mecanismos bioquímicos por genes defectuosos pueden ser sometidos a terapia genética (Joynt, 1997). A propósito de esta expresión genética, en este artículo, presentamos algunos aspectos neurobiológicos relacionados con la neurogenética, que son realmente impresionantes y permiten entender mejor los mecanismos básicos, de algunos desórdenes clínicos en el ámbito de la neurología y la medicina.

Nos referimos al material genético del cromosoma 6 expresado en el sistema inmunológico (HLA) y en un desorden del sueño, la narcolepsia que afecta a los humanos, así como a los perros sabuesos. Doberman Pinschers. En segundo lugar, presentaremos la similitud entre el genoma humano y el del gato (*Felis Catus*), por la cual, ambos comparten las mismas enfermedades y similares mecanismos de resistencia a ciertas infecciones virales. Por último, revisaremos la interesante correlación neurobiológica y neurogenética de dos proteínas neurales, la Synucleína a y la Presenilina 1, las cuales estén asociadas a la evolución y el aprendizaje, alternativamente también a la involución y la demencia. La Synucleína a homóloga a la Synelfina, se encuentra en el cerebro de una variedad de canarios (Tipo Zebra finch) y en los terminales colinérgicos del órgano eléctrico de la raya "torpedo californicus". Aparece normalmente en el soma neuronal y las sinapsis pero también se encuentra alterada por una mutación génica en la demencia de Alzheimer (Cromosoma 19) y en las enfermedades de Parkinson familiar (cromosoma 4) con demencia de tipo Alzheimer. La Presenilina 1, es otra proteína que se encuentra en el soma neuronal y las dendritas, favoreciendo el desarrollo del sistema nervioso. La mutación de la Presenilina 1, en el cromosoma 14, interfiere la función sinaptrófica de la APPE4 (Apolipoproteína - Alelo-4) determinando en un grupo de familias la enfermedad de Alzheimer precoz, un proceso demencial que comienza en la juventud. A propósito de algunas de estas familias, recordaremos un grupo familiar de Yarumal, un pueblo de Antioquia, Colombia que sirvió de inspiración a Gabriel García Márquez, para escribir "Cien Años de Soledad".

Narcolepsia y Cromosoma 6.

Los bioritmos o ritmos biológicos, son diseñados genéticamente y controlados por el hipotálamo. La narcolepsia descrita por Gelineaud, es un desorden del bioritmo sueño-vigilia, caracterizado por sueño excesivo durante el día, en forma de "ataques", asociados a episodios de excitación o cólera, que pueden colapsar en hipotonía y parálisis muscular denominado cataplexia. En los laboratorios de sueño, estos pacientes exhiben precozmente la primera fase de sueño REM, al lado de alucinaciones hipnagógicas y eventualmente parálisis del sueño durante el estadio 1 del sueño NREM o al despertar (Karacan, 1979). Los familiares de estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer el desorden, sugiriendo la existencia de un componente genético. Estos pacientes, tienen el antígeno DR2 de los leucocitos humanos (Complejo HLA), componente importante del sistema inmune, lo cual, parece indicar que los genes responsables, están localizados cerca de los genes del HLA, en el brazo corto del cromosoma 6 (Billard, 1986; Langdom, 1986; Poirier, 1986). En este cromosoma se encuentra el material genético responsable de las anomalías de la línea media (Labio leporino, fisura palatina) y de la epilepsia mioclónica (Greenberg, Delgado-Escueta, 1993). Este material se encuentra a una distancia significativa en centimorgans y no existen pruebas en la actualidad de la asociación de narcolepsia, anomalías de la línea media, epilepsia mioclónica y desórdenes inmunológicos

A.- Desorden del DNA del brazo corto en el Cromosoma 6 que determina alteraciones del BLA (Antígeno DR2) asociado a Narcolepsia en humanos y perros (Doberman y Labradores). A una distancia considerable está el material genético de la Epilepsia Mioclónica y de las anomalías de la línea media.

B.- Hipnograma comparativo: normal (-) y otro de un paciente con Narcolepsia(-).

En los perros sabuesos Doberman Pinschers, se ha podido demostrar un gen autosómico recesivo responsable de la presentación de narcolepsia. La leyenda asocia esta raza canina con el terror, la agresividad y la infidelidad de estos perros contra sus dueños, situación que no es real y que obviamente coincide con algún ataque de narcolepsia (Baker, 1982). Estudios neuroquímicos de perros narcolépticos, han demostrado un incremento de catecolaminas y receptores muscarínicos, hallazgo consistente en observaciones de cataplexia, facilitadas por la arecolina, un agonista muscarínico (Kilduff, 1986).

La Conexión Genética Gato -Humano

El gato -*Felis Catus*- aparece en la evolución hace 7,000 años, probablemente, es pariente del gato salvaje africano que apareció 5,000 años antes de Cristo, en las plantaciones del río Nilo, atraído por las ratas que se alimentaban de los graneros de la zona y se conoce que fueron domesticados por los egipcios, 2,000 años antes de Cristo (Newman, 1997).

El genoma del gato, tiene el mismo número de genes que el genoma humano, de tal modo que cada gen del gato, tiene su contraparte humano y la secuencia del DNA es similar en ambos. Los veterinarios, sobre esta base genética, conocen que muchos desórdenes hereditarios de los gatos, mimetizan aquellos de los humanos. Los gatos, padecen de hemofilia, algunos tipos de cáncer, leucemia felina, transmitida por el virus felino que aparece en leucocitos, nódulos linfáticos, bazo, timo y médula ósea, en fin, pueden ser huéspedes y tal vez desarrollar infecciones virales, tales como influenza, mantavirus, dengue, rabia, ébola y el síndrome inmune deficiencia felina (FI D), que colapsa el sistema inmune del gato doméstico, sin embargo, una investigación del National Cancer Institute (LAB. F Genomic Diversity, Frederick, Maryland, U.S.A.) demostró que los gatos, en estado "salvaje" presentaban una defensa natural al virus y no desarrollaban la enfermedad, probablemente por un sistema genético inmune defensivo o tal vez efectivo contra las mutaciones y adaptaciones del agente y el huésped (O'Brien, 1985).

Las investigaciones de O'Brien demostraron que 1 de cada 5 Norteamericanos, descendientes de europeos, heredaron de ambos padres la mutación de un gen denominado CCR5, que determina una resistencia a la infección por el retrovirus HIV, aún frente a una masiva exposición viral. El hallazgo viral de la resistencia genética en los gatos "salvajes", guió a los investigadores a estudiar el mapa genético del gato, examinando muestras de sangre en familias de gatos, utilizando técnicas de genética molecular para localizar DNA. El examen de los 23 pares de cromosomas humanos y los 19 pares de cromosomas del gato, demostró una extraordinaria semejanza del montaje de los genomas, lo cual, puede observarse cuando se comparan el cromosoma 11 humano y el cromosoma D1 del gato doméstico, de tal modo, que si se invierten 2 segmentos del cromosoma del gato, se produce una disposición idéntica del cromosoma humano (Figura 2).

A.-Similitud entre el Cromosoma D 1 del gato doméstico y el Cromosoma 11 humano. (Modificado de Menninger y O'Brien).

B.- Observar los genes del gato teñidos, agregándose los genes humanos (Cromosoma 11) en blanco, unidos exactamente al par de genes del Cromosoma D1.

Estas investigaciones, han sido proyectadas en la estrategia de prevención del SIDA y del Cáncer, buscando el parentesco, entre la mutación del gen CCR5, que prevé resistencia innata al virus HIV y el gen del cromosoma del gato "salvaje", que brinda una resistencia innata al virus de la inmuno deficiencia felina (FIV), por lo tanto, es benéfica la conexión genética de gatos y humanos que probablemente ha existido hace millones de años.

La Alfa Synucleina y Neurodegeneración

En la actualidad, la mejor hipótesis para explicar el proceso de la neurodegeneración, está referida a toxicidad y/o ausencia de actividad neuroprotectora-trófica resultante de una alteración en los terminales

sinápticos que determina la lesión retrógrada de los somas neuronales, eventualmente vía la apoptosis (muerte neuronal). La lesión sináptica precede el depósito de amiloide -una proteína anormal hallazgo demostrado en la enfermedad de Alzheimer, así como, en la enfermedad de Parkinson asociada a cuerpos de Lewy y otras enfermedades genéticas degenerativas.

La lesión sináptica tiene relación con proteínas neurales que han sufrido mutaciones genéticas específicas. La Alfa Synucleína en el cerebro humano, es la proteína precursora del componente amiloide no A-Beta (NACP) de las placas neuríticas que se presentan en el cerebro de la demencia de Alzheimer y en los cuerpos de Lewy de la enfermedad de Parkinson familiar. La NACP es una proteína sináptica que tiene un rol muy importante en la plasticidad neuronal durante el desarrollo y el aprendizaje (Masliah, 1998).

El gen de la Alfa Synucleína fue por primera vez identificado en la raya eléctrica torpeda californica, en la cual, sus órganos eléctricos están inervados por grandes terminales colinérgicos (Maroteaux, 1988). Es interesante destacar que la sustancia P, un péptido neurotransmisor y neuromodulador del sistema nervioso fue detectada también en la raya rajabatis (Dahlstedt, 1959). Este neuropéptido resultó de una molécula precursora, la preprotakinina, de donde también deriva otro péptido, la sustancia K (neurokinina A) y probablemente la Synucleína. El programa de síntesis se expande a las neurohormonas derivadas de la proopiomelanocortina, de la cual derivan la ACTH, Beta-lipoproteína, Betaendorfina y otros receptores de membrana en relación con mediadores químicos y neurotransmisores (Figura 3). Probablemente, estos hallazgos motivaron los estudios posteriores de la Alfa Synucleína en la raya eléctrica torpeda californica.

La Synucleína (SY) se encuentra en el órgano eléctrico de la raya "Torpedo californica", y en la raya "Raja Batis".

En la secuencia de Neuropéptidos aparece en la transcripción de la Sustancia P (SP) y la Sustancia K (SK). (PPT: Preprotakinina). (Modificado de Leeman).

La relación de la Alfa Synucleína y la plasticidad neural se comprobó en el hallazgo de una proteína idéntica, la Synelfina, localizada en el cerebro de una variedad de canario trinidad, la "Zebra finch" (*poefila guttata* del orden de los passeriformes). El canario macho aprende a trinar, escuchando a su padre y otras especies de la misma familia, de tal modo que a los 35 días de nacido, ha formado "memorias" suficientes para el desarrollo de su propio canto y comienza a practicar sus propias "vocalizaciones" hasta que alcanza su madurez sexual a los 90 días y su "canto" no cambia significativamente el resto de su vida. Los estudios de George Y Clayton, 1988, han permitido conocer un circuito del control del trino mediante un grupo de núcleos que tiene 2 vías que convergen en el denominado núcleo del canto (RA), el cual controla las neuronas motoras, que vía los nervios terminales (nts), inervan la laringe u órgano productor del "canto". Por lesiones experimentales, se ha determinado una vía que se origina en un núcleo encargado del aprendizaje del programa motor (IMAN). homólogo a los ganglios basales y el tálamo de los mamíferos. La otra vía parte de otro núcleo (HVC), responsable del programa de una "canción específica", homólogo de las áreas corticales de los mamíferos (Figura 4-A).

En el canario macho adulto, el examen inmuno reactivo de la synelfina, demuestra su virtual desaparición en los núcleos INIAN y RA, asumiendo que el incremento de esta proteína asociada al aprendizaje del canto y su posterior desaparición, brindan, primero un soporte de plasticidad y al final del aprendizaje un circuito de estabilización neural. El estudio anatómico del núcleo del control vocal, revela un mayor desarrollo neural en el cerebro del macho "Zebra finch", demostrando el dimorfismo sexual, por el cual, sólo los machos trinan y las hembras sólo trinan cuando son tratadas con testosterona (Figura 4-B).

La molécula Synelfina/Alfa Synucleína constituye una proteína intracelular, de la cual son secretadas las Apolipoproteínas. Un alelo de la apolipoproteína E ha sido genéticamente implicada en la enfermedad de Alzheimer. La Synelfina es una proteína citosólica cuya estructura es apropiada para interactuar con una membrana fosfolipídica. Se caracteriza por un tanden de 11 residuos repetidos 7 veces en la secuencia de 143 residuos de forma helicoidal, resultando en una estructura que puede alinearse a la interfase lípido-agua de una partícula de lipoproteína o membrana (Figura 5A).

A.- Modelo Belicoidal Citosólico de la Synelfina con residuos 19-36. (Modificado de B. Gantner).

B- Secuencia comparativa de los Aminoácidos en Alfa y Beta Synucleina. Aminoácidos idénticos parecen en negro. La anomalía genética de Alfa Synucleina determina la Demencia de Alzheimer y el Parkinson Familiar con Demencia tipo Alzheimer. (En A53T).

La Alfa Synucleina homóloga de la synelfina, debe diferenciarse de la Beta Synucleina (análoga a la fosfoproteína del cerebro de la rata), también presente en el cerebro humano. La Alfa Synucleina contiene 140 aminoácidos, tiene una cadena de 7 repeticiones de aminoácidos, aparece en el material genético del cromosoma 4q21 y su mutación en familias greco-italiano-norteamericanas, cambia el residuo 53 de alanina o treonina (A53T) asociándose en neuropatología a la enfermedad de Parkinson familiar con cuerpos de Lewy y eventualmente, en algunos casos de enfermedad de Alzheimer tardía. La Beta Synucleina contiene 134 aminoácidos, tiene una cadena de 5 repeticiones, aparece en el material genético del cromosoma 5q55 y no se conoce en la actualidad alguna patología neurogenética (Goedert, Jakes, Spillantini, 1988) (Figura 5-B).

La Presenilina 1 Enfermedad de Alzheimer Precoz

Aunque el envejecimiento es un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, recientemente se ha descrito un grupo de moléculas denominadas Presenilinas, relacionadas con la enfermedad de Alzheimer familiar de comienzo precoz. Las Presenilinas son proteínas localizadas en la región postsináptica, indispensables en la embriogénesis normal del sistema nervioso central. El gen de la Presenilina 1 está en el cromosoma 14 y el de la Presenilina 2 en el cromosoma 1. Las diversas mutaciones de estos genes que producen la neurodegeneración, pueden incrementar la producción de placas amiloides y tal vez, facilitan la susceptibilidad para desarrollar apoptosis neuronal (Masliah, 1998).

Este proceso mutante exagera el fenotipo, por lo que, el fragmento carboxyterminal de la proteína precursora amiloide determina que la célula sea más o menos sensitiva al estímulo apoptótico (Figura 6-A). Los experimentos bioquímicos en embriones de ratones y otros estudios inmunocitoquímicos utilizando diversos anticuerpos en cultivos de neuronas, demostraron una precisa interrelación entre la presenilina 1 y los fragmentos de Apolipoproteínas (APP). Es probable, que a nivel del retículo endoplásmico, la presenilina 1 se manifieste por fragmentos carboxiterminales de proteína precursora amiloide. Los sitios (1 y 2) de proteína de adhesión regulatoria de esteroides (SREBP) tienen analogía en las diferentes formas de Presenilina (Alfa, Beta, Gama).

La proteína activadora de la ruptura de esteroides (SCAP) coinciden con las proteínas de adhesión citosólicas en una estructura serpentina similar a la presenilina (Figura 6-B). La interacción presenilina-apolipoproteína, se manifiesta por el control del transporte de gamasecretasa del retículo endoplasmático a cargo de la presenilina 1 hacia un compartimiento subcelular en donde se reciclan los fragmentos carboxiterminales de la apolipoproteína (Saftig, De Strooper, 1998) (Figura 6-C).

Paralelamente a la descripción científica de la presenilina 1 vale la pena recordar una historia anecdótica relacionada. El neurólogo Francisco Lopera y el neuropatólogo Carlos Arango, profesores colombianos de la Escuela de Medicina de la Universidad de Antioquia en Medellín, Colombia, evaluaron un paciente joven, clínicamente diagnosticado de Alzheimer. Familiares del paciente presentaban alteraciones de funciones cognitivas, cambios de personalidad, desorientación y una década después fallecían de neumonía después de un largo periodo vegetativo.

Fue posible estudiar la neuropatología y la genética de estos pacientes en la Escuela de Medicina de Harvard, Boston (K. Kosik), en el Centro de Genética Molecular en Seattle, Washington (G.D. Schellenberg) y en el Servicio de Genética de la Universidad de Toronto, Canadá (G. Hyslop). Estos pacientes eran portadores de la enfermedad de Alzheimer y se identificó el gen de la Presenilina 1 en el cromosoma 14. Las familias -alrededor de 4,000 personas- procedían de los pueblos rurales de Antioquia, Belmira, Caldas,

Ituango, Sabanalarga, Santa Rosa de Osos, Sopetran, San José de la Montaña y Yarumal, este último, el pueblo más grande y desarrollado con un Hospital moderno, en donde fue posible realizar un despistaje y predecir las familias colombianas que desarrollarían Alzheimer. Probablemente algunas familias migraron a Manrique, un barrio pobre de Medellín, la capital de Antioquia (Kosk 1999).

A- Fragmento Carboxiterminal de la proteína precursora amiloide determinante del estímulo apoptótico.

B- Sitio de proteína de adhesión regulatoria de esteroides (SREBP) y Proteína activadora de la ruptura de esteroides (SCAP).

C.- Interacción de la Presinilina 1 y el control del transporte de Gama Secretasa para reciclar los fragmentos carboxiterminales de la Apolipoproteína (APP). (Modificado de De Strooper).

Asociando la historia de este valle de la Cordillera Central de los Andes Colombianos con la ciudad mítica "El Dorado" hace aproximadamente 400 años, las versiones de famosos grupos de narcotraficantes y el desarrollo de familias portadoras de demencia, no cabe duda que existía un incentivo para la ficción. De este modo, la genialidad de Gabriel García Márquez nos brinda a la familia de Aureliano Buendía que vivía en "Macondo", nombre de la ciudad de Yarumal, un pueblo donde la gente olvidaba los nombres de los objetos y luego perdía la habilidad para utilizarlos. Los gitanos transeúntes "curaban" este mal con una bebida de color pero sin éxito y el peligro acechaba para esta gente en las líneas del ferrocarril de Caldas o en la plaza de la Iglesia de Yarumal.

1 Doctor en Medicina. Miembro de la Comisión de Organización de la Facultad de Medicina, U.R.P. Profesor principal Departamento de Medicina, Facultad de San Fernando. Jefe de Laboratorio de Psicofisiología, Facultad de Psicología. U.N.M.S.M.