

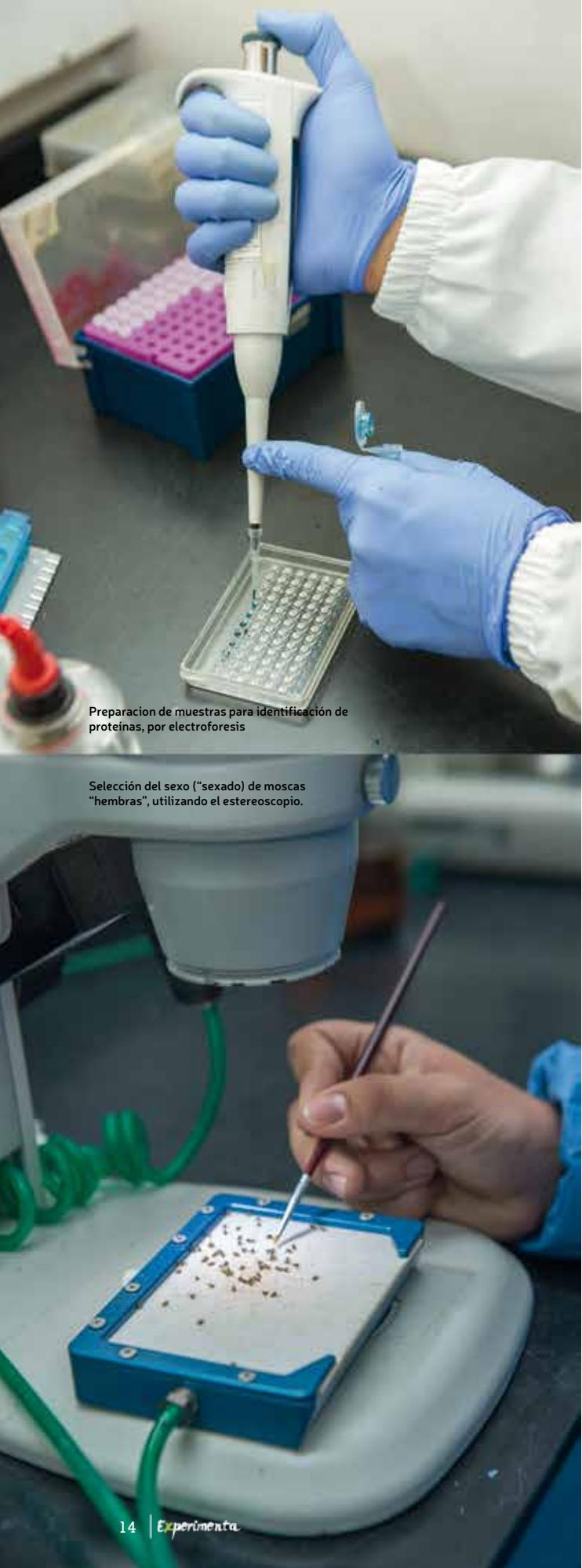


**A veces una batalla lo decide todo, y a veces
la cosa más insignificante
decide la suerte de una batalla.**

- Napoleón Bonaparte

Alzheimer, Parkinson y cáncer: *Tres batallas, un solo frente de acción*

Por: Marlene Jiménez Del Río; MSc, DSc
Carlos Vélez Pardo, MSc, DSc
Profesores Titulares e Investigadores
Grupo de Neurociencias
Instituto de Investigaciones Médicas
Facultad de Medicina
Universidad de Antioquia



No es difícil imaginar que el Alzheimer -que afecta la memoria-, el Parkinson -que altera el movimiento-, y el cáncer -aumento en la proliferación de células anormales-, sean enfermedades diferentes. Pero es difícil aceptar que puedan ser tratadas con un mismo medicamento. Esta aceptación se logra fácilmente con el reconocimiento del principio biológico que postula que todos los sistemas celulares y moleculares de los organismos, sea el gusano, la mosca, el ratón o el hombre, se conservan evolutivamente. Por lo tanto, estas enfermedades pueden ser imitadas o recreadas en estos organismos para identificar medicamentos útiles para tratarlas.

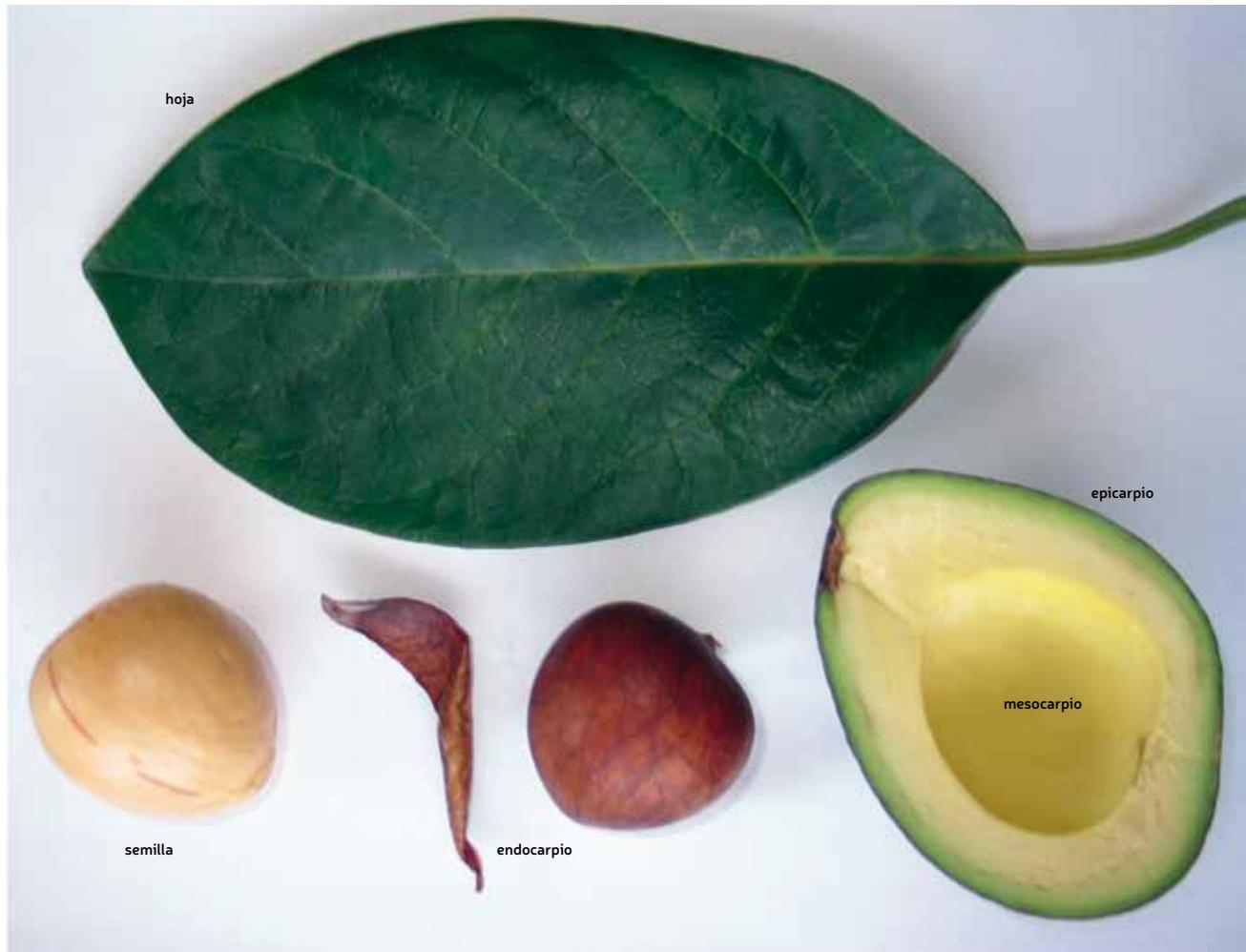
Durante los últimos años, el área de investigación básica en enfermedades neurodegenerativas (ENs), neuroquímica y biología molecular del grupo Neurociencias se ha interesado en estudiar los mecanismos de muerte neuronal en las enfermedades de Alzheimer (EA) y de Parkinson (EP), y en establecer estrategias terapéuticas en células nerviosas, y en animales como la mosca *Drosophila melanogaster* y ratón *Mus musculus*, que simulan la forma como se desarrollan estos trastornos neurológicos.

Como consecuencia de esta búsqueda, hemos logrado establecer una cascada de eventos moleculares que se desencadenan por sustancias tóxicas, no solo en EA y EP, sino también en cáncer, específicamente en leucemia. Estos tres padecimientos, pensamos, pueden ser tratados con medicamentos existentes o con productos naturales que estamos estudiando.

El estrés oxidativo: uno para todos, todos para uno

Hasta el presente, no existen terapias que curen la EA y la EP. Esta situación es aún más preocupante si se tiene en cuenta que -hasta el momento- no se sabe a ciencia cierta cómo ocurre la pérdida de las neuronas en los pacientes con estos trastornos del cerebro. Es conocido que estas enfermedades son entidades neurodegenerativas progresivas que afectan a un número importante de individuos

El estrés oxidativo se define como un aumento exagerado de sustancias tóxicas, denominadas especies reactivas de oxígeno (ERO), que deterioran las neuronas cuando los sistemas de protección, llamados antioxidantes, no son suficientes para combatirlas.



Persea americana Mill (aguacate)

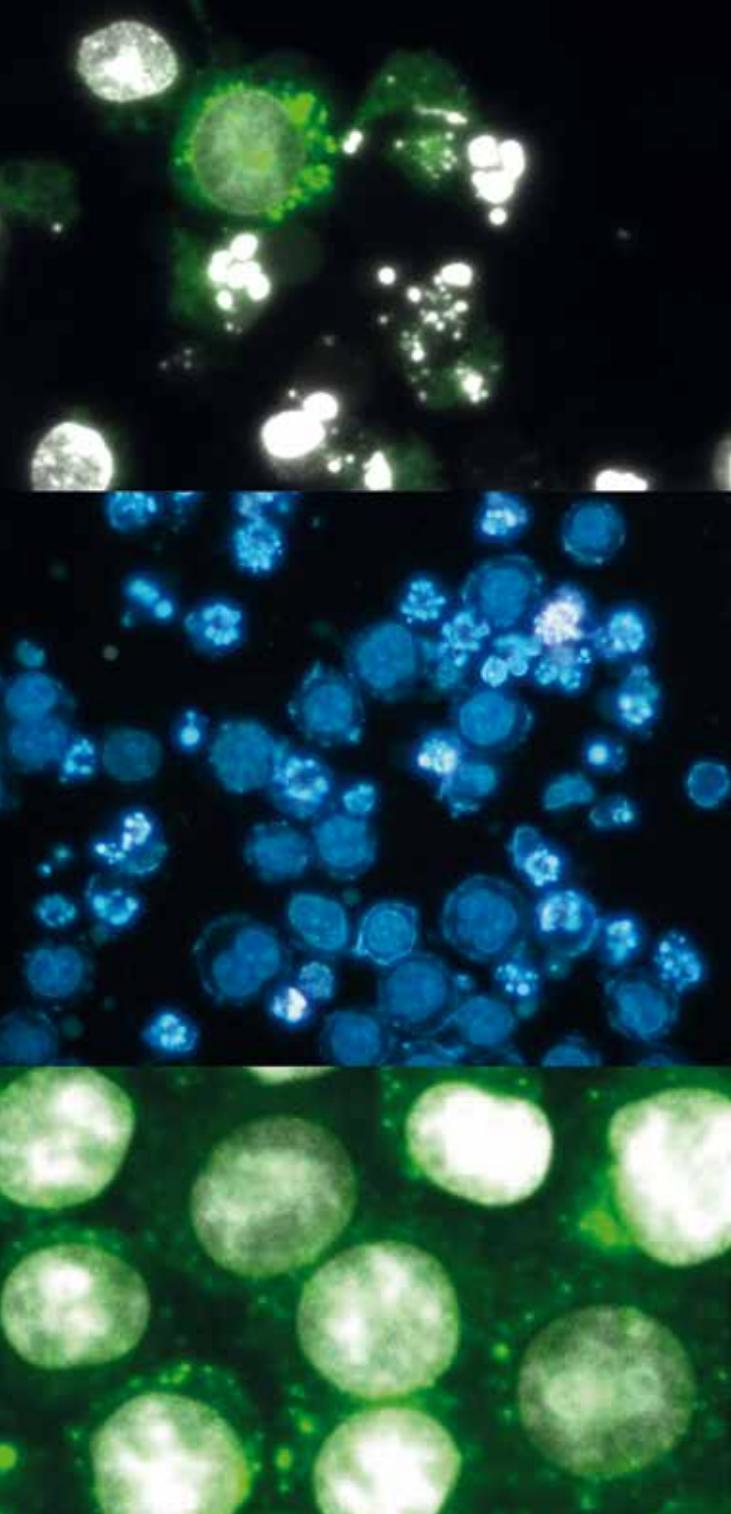
en Colombia, especialmente en el departamento de Antioquia (unas 5000 personas), y que tienen un origen desconocido o heredado. Los casos heredados son causados por alteraciones en los genes de la *presenilina* y la *parkina*, también conocidas como *mutaciones paisas* de Alzheimer y Parkinson. Por otra parte, se ha propuesto al estrés oxidativo, como otro factor desencadenante en estas patologías. De hecho, el estrés oxidativo es definido como un aumento exagerado de sustancias tóxicas, denominadas especies reactivas de oxígeno (ERO), que deterioran las neuronas cuando los sistemas de protección, llamados antioxidantes, no son suficientes para combatirlas.

En este sentido, en el laboratorio, hemos logrado obtener neuronas a partir de la diferenciación de células madre de cordón umbilical de donantes normales voluntarios o de la reprogramación de células de piel (fibroblastos) de pacientes con Alzheimer, con el objetivo de identificar medicamentos que reduzcan o eliminen las ERO, o aumenten los sistemas de protección en la neuronas.

También logramos demostrar que exponiendo células cancerígenas de la sangre -células leucémicas- a la *doxorubicina*, una droga utilizada para tratar este trastorno de la sangre, se genera un aumento incontrolado del estrés oxidativo en estas células provocando su muerte celular. Este fenómeno es por lo tanto determinante en la destrucción de células cancerígenas. Esto muestra que el estrés oxidativo es un evento común a las enfermedades neurodegenerativas y al cáncer.

Un fenómeno con doble personalidad

Hay moléculas con doble función: son a la vez protectoras y productoras de estrés. Por ejemplo, las vitaminas C y E, conocidas como antioxidantes en bajas concentraciones, frenan la muerte neuronal producida por estrés oxidativo. Sin embargo, en altas concentraciones, estas vitaminas actúan como agentes tóxicos (pro-oxidantes) en células cancerígenas. Algo interesante es que hemos logrado demostrar que el empleo de extractos



Células Jurkat de leucemia linfoblástica aguda expuestas a D-a-tocoferol polietileno glicol succinato 1000 por 24 horas muestran fragmentación nuclear (núcleos teñidos con Hoechst, luz blanca) y despolarización del potencial de membrana mitocondrial (mitocondrias teñidas con tinción DiOC₆(3), luz verde).

Algunos medicamentos utilizados en la enfermedad de Alzheimer con resultados fallidos, han sido reutilizados en el tratamiento del cáncer. Medicamentos utilizados en el tratamiento de la leucemia han sido utilizados para el tratamiento experimental del Parkinson.

naturales obtenidos de la corteza del fruto, hojas, tallo y semilla del aguacate, en altas concentraciones causa muerte en células leucémicas, pero en bajas concentraciones, protegen neuronas contra el estrés oxidativo generado por sustancias tóxicas. De hecho, estas observaciones muestran la posibilidad de identificar una misma molécula o extractos con actividad terapéutica dual tanto para enfermedades neurodegenerativas como para el cáncer.

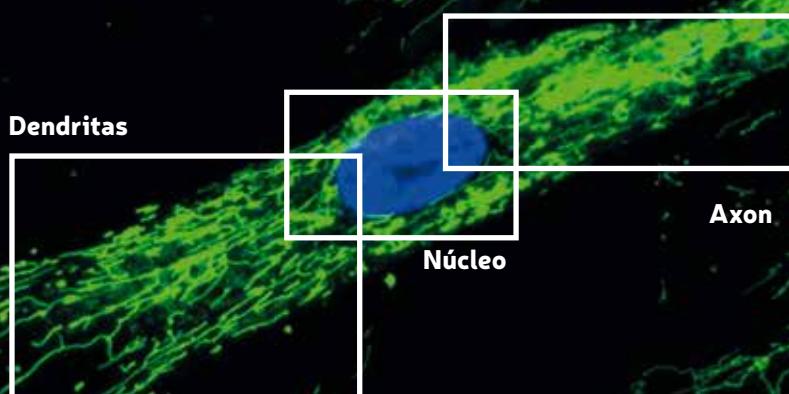
Estos hallazgos sugieren que los procesos moleculares iniciados por estímulos tóxicos desencadenantes de estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas y el cáncer están más relacionados de lo que podría sospecharse.

...Si antes tenías mi curiosidad...ahora tienes mi atención

La caracterización de moléculas con doble función bien pudiera quedar rápidamente en el olvido, si no fuera por el hecho sorprendente de que se ha logrado establecer que algunos medicamentos utilizados como estrategia terapéutica en la EA, pero con resultados fallidos, pueden tener un nuevo uso terapéutico: han sido reutilizados en el tratamiento del cáncer. Así mismo, medicamentos utilizados en el tratamiento exitoso de la leucemia mieloide crónica, como el *nilotinib*, han sido utilizados para el tratamiento (experimental) de la EP. Dada la semejanza de los procesos moleculares de muerte celular entre estos trastornos neurológicos y cancerígenos, el *nilotinib* ha sido también propuesto como medicamento (experimental) en EA.

El significado de estas investigaciones es de capital importancia, pues es bien sabido que el desarrollo de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa de interés farmacéutico toma aproximadamente 20 años. Por lo tanto, los medicamentos, fármacos o prototipos naturales disponibles en la actualidad tienen un potencial de un segundo uso terapéutico en beneficio de los pacientes con EP, EA y cáncer. En los próximos años esperamos realizar una iniciativa de terapia preventiva con medicamentos con segundo uso para los pacientes con Parkinson. *

Neuronas obtenidas a partir de células madre mesénquimas de cordón umbilical humano teñidas con Hoechst (núcleo, tinción azul) y DiOC₆(3) (mitocondria, tinción verde)



Consideramos que la investigación científica en paralelo de las enfermedades neurodegenerativas y del cáncer ofrece una valiosa oportunidad para descubrir blancos moleculares para el tratamiento de estas enfermedades devastadoras. Dado que los pacientes que padecen una enfermedad neurodegenerativa tienen un riesgo reducido de padecer cáncer, y viceversa, la utilización de un mismo medicamento para su tratamiento sería ventajosa como estrategia terapéutica en los ensayos clínicos. Por lo anterior, es nuestro deseo evaluar en el tratamiento de EP y EA medicamentos ya utilizados en el tratamiento de cáncer.

Glosario

Antioxidante: molécula capaz de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas. La oxidación es una reacción química de transferencia de electrones de una sustancia a un agente oxidante. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres que comienzan reacciones en cadena que dañan las células.

Enfermedad de Alzheimer: un trastorno neurodegenerativo progresivo que presenta síntomas característicos neuropatológicos como presencia de placas y ovillos, y perdida neuronal de la región hipocampal. Este desorden neurológico tiene un inicio temprano (presenil, hereditario) o inicio tardío (senil, desconocido). El trastorno se inicia, generalmente, de forma insidiosa y lenta y evoluciona progresivamente durante un período de (~10) años afectando principalmente la memoria.

Enfermedad de Parkinson: un trastorno neurodegenerativo producido por la muerte de neuronas de la sustancia negra, que producen dopamina. La dopamina es un neurotransmisor importante en el circuito de los ganglios basales, cuya función primordial es el correcto control de los movimientos.

Cáncer: definido como un proceso incontrolado de crecimiento y proliferación celular.