



EL PAPEL DEL CALCIO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: DE LEVADURAS A HUMANOS

Gabriela Caraveo Piso, Feinberg School of Medicine, Northwestern University,
gabriela.piso@northwestern.edu

En esta plática voy a ilustrar como modelos biológicos tan simples como las levaduras, han sido claves para elucidar el papel de la calcineurina en la enfermedad de Parkinson. La calcineurina es una enzima que juega un papel fundamental en convertir las oleadas de calcio intracelular en respuestas fisiológicas desde diferenciación, proliferación y muerte celular.

La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurológicas más comunes después del Alzheimer, caracterizada por una deficiencia en el sistema motor central que se refleja como rigidez y dificultad al caminar, temblor, y lentitud en el movimiento. Entre las causas primarias de esta devastadora enfermedad es el mal plegamiento de una proteína llamada α -sinucleína.

Usando modelos desde levaduras hasta modelos animales de α -sinucleína, hemos encontrado que el mal plegamiento de la α -sinucleína aumenta el calcio intracelular a niveles patológicos. Este incremento desmesurado en el calcio intracelular lleva a la sobreactivación de la calcineurina y por lo tanto muerte celular. Sin embargo, una reducción en la actividad de la calcineurina, con bajas dosis del fármaco Tacrolimus, hace que las células sobrevivan. La completa eliminación de la actividad de la calcineurina, con altas dosis del fármaco Tacrolimus, no solo no protege a las células sino que incrementa su toxicidad. Llamamos esta propiedad de la calcineurina "Goldilocks": en donde tanto un exceso como la falta de actividad de calcineurina son nocivas en el contexto de modelos de enfermedad de Parkinson, pero un nivel intermedio de actividad de calcineurina protege a las neuronas de la muerte celular.

Tacrolimus es un fármaco aprobado en la clínica desde los 80's utilizada para evitar rechazo de trasplantes, un proceso en donde la calcineurina también juega un papel importante. Nuestros avances, originalmente establecidos en la levadura y ahora en modelos de animal en vivo, sugieren la posibilidad de reutilizar este fármaco para evitar el deterioro neurológico en pacientes afectados por la enfermedad de Parkinson.