

# Noticias PROGENI

BOLETÍN DE NOTICIAS DE LA INVESTIGACIÓN DE PARKINSON:  
LA INICIATIVA ORGANIZADA SOBRE GENÉTICA (PROGENI) • Volumen 4 • Primavera 2005

## ¿Qué es PROGENI?

Investigación sobre la Enfermedad de Parkinson: La Iniciativa Organizada sobre Genética, también conocida como PROGENI (Parkinson Research: The Organized Genetics Initiative), es un esfuerzo realizado por varios grupos de investigación. Muchas familias han sido referidas al proyecto por el Grupo de Estudio de Parkinson, un grupo de neurólogos provenientes de todo los Estados Unidos y el Canadá, quienes realizan pruebas de medicamentos para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson (EP). Los científicos involucrados en el estudio también pertenecen a la Universidad de Indiana, la Universidad de Rochester, el Hospital de Niños de Cincinnati así como la Universidad de California ubicada tanto en San Diego como en Irvine.

El Estudio PROGENI, es auspiciado por los Institutos Nacionales de Salud y actualmente involucra aproximadamente 700 parejas de hermanos y hermanas en toda Norte América que han sido afectados o están posiblemente afectados, por la enfermedad de Parkinson. Para ser elegible para participar en este

estudio, las familias deberán tener dos o más hermanos vivos (hermanas o hermanos) afectados, o se sospechen que están afectados, por la EP.

Quisiéramos agradecer a las numerosas familias que han participado en el proyecto PROGENI, que han proporcionado información sobre historias familiares y han completado una Visita de Estudio. Nosotros esperamos que con el esfuerzo de nuestros participantes, un día podamos revelar los misterios de enfermedades tan devastadoras como la EP. Nosotros siempre estamos dispuestos a aceptar nuevas familias para ayudarnos a alcanzar este objetivo.

### **LA INVESTIGACIÓN DE PARKINSON: LA INICIATIVA ORGANIZADA SOBRE GENÉTICA (PROGENI).**

Departamento de Genética Médica y Molecular  
975 West Walnut Street  
Suite 130  
Indianapolis IN 46202-5251  
Teléfono: 1-888-830-6299  
Correo Electrónico [chalter@iupui.edu](mailto:chalter@iupui.edu)  
o [kmiller4@iupui.edu](mailto:kmiller4@iupui.edu)

## **PROGENI y el Gen PARK8**

Por Tatiana Foroud, Ph.D. – Universidad de Indiana

En los últimos meses, se ha identificado un nuevo gen que puede causar la enfermedad de Parkinson (EP). Este gen fue inicialmente identificado en familias de regiones remotas, como por ejemplo en la región de las montañas vascas de España. De allí la importancia de determinar si los cambios en la secuencia de ADN de este gen puede también causar la EP a las familias de Norteamérica. El grupo de estudio PROGENI deseaba saber si este era el caso, y contando con el amplio número de familias que participan en este estudio, pudimos realizar la investigación pertinente.

Empezamos nuestros estudios realizando pruebas en un solo lugar de la secuencia de ADN en el gen PARK8. En algunas familias, un cambio en esta posición particular del ADN provocó la aparición de la EP. Por lo tanto, estudiamos el ADN de nuestras familias participantes en el estudio de PROGENI y descubrimos que, de las 358 familias que fueron examinadas, este cambio en particular en la secuencia de ADN se encontró en 20 familias diferentes. De este modo, esta simple mutación provocó la aparición de la enfermedad de Parkinson en 5% de las familias participantes en el estudio PROGENI, y hasta estos momentos, es la mutación más frecuente identificada en las familias con la EP. A los individuos que participan en este estudio y que sufrieron estos cambios en la secuencia de ADN se les

diagnosticó clínicamente la existencia de la EP. Esta información fue publicada recientemente en la revista Lancet. El manuscrito fue publicado con el siguiente título: "Chequeo genético de una mutación individual y común de LRRK2 en la enfermedad de Parkinson en familias." Una vez que el manuscrito fue publicado, este obtuvo reconocimiento mundial inmediato y los resultados provenientes de estos datos fueron incorporados en sitios de Internet en los Estados Unidos y en el mundo, incluyendo Londres, París y Beijing.

Hay mucho trabajo que hacer todavía, incluyendo exámenes en el gen PARK8 para identificar cambios adicionales en la secuencia de ADN que pudieran contribuir con la aparición de la EP. Nosotros pensamos que este trabajo es muy interesante y que la información extraída será muy importante para poder planificar futuros exámenes genéticos que pudieran ser utilizados para diagnosticar la EP. Como ocurre con el resto de nuestros estudios de investigación, nosotros no podemos decirle a los participantes del estudio PROGENI si ellos o los miembros de su familia, han sufrido un cambio de ADN en particular. Sin embargo, podemos seguir compartiendo los resultados de nuestros estudios con las familias participantes, y seguiremos publicando todos nuestros resultados para que investigadores y médicos puedan seguir aprendiendo sobre las razones por las cuales los individuos desarrollan la EP. Esperamos que nuestros estudios permitan que se desarrollen tratamientos más eficaces para la EP.

## **Genes que causan la EP**

Por Nathan Pankratz, Ph.D.– Universidad de Indiana

Hasta hace poco, muchos científicos pensaban que la Enfermedad de Parkinson (EP) solamente era el resultado del ambiente que rodeaba al paciente. Ahora, con la reciente identificación de seis genes que se sabe causan la EP, y la identificación unos genes que se sabe aumentan el riesgo de adquisición de la EP, los científicos están desarrollando una imagen más clara de como se genera la EP, y que consiste en una combinación de factores genéticos y ambientales.

El primer gen de la EP fue identificado estudiando una familia muy grande que sufrían de la EP, de los cuales sesenta miembros de dicha familia padecían de dicha Enfermedad. Después de investigar su ADN, una mutación o cambio en la secuencia normal de ADN fue identificado en el gen alfa sinuclein (también conocido bajo el nombre PARK1) en los miembros de la familia afectados. Este gen contiene una proteína que también se denomina alfa sinuclein. Los pacientes con una mutación en el gen alfa sinuclein puede producir un tipo defectuoso de la proteína o producir demasiado de la proteína normal, ambos causando que la proteína existente se junte y se convierta en letal para el organismo. Una vez descubierto esto, los científicos estudiaron rápidamente este gen en otras familias con EP para determinar si ellos también han sufrido un cambio en la secuencia de ADN de este gen. Sin embargo, después de examinar miles de familias, se descubrió que muy pocas han sufrido una mutación en el gen alfa sinuclein y la mayoría de ellos provienen de distintas regiones en Italia, Grecia y Alemania. Por lo tanto, cambios en la secuencia de ADN del gen alfa sinuclein constituyen una causa poco frecuente de la EP. Sin embargo, esta identificación del gen alfa sinucleid ayudó a hacer rápidamente otros numerosos descubrimientos sobre la EP.

Un año después, se descubrió el segundo gen que causa la EP. Este gen fue llamado parkin (también conocido como el PARK2). Este gen contiene una proteína, también conocida bajo el nombre parkin, y es el responsable de eliminar el exceso de proteínas de la célula. Como mencionamos antes, cuando hay mucho alfa sinucleid en el cerebro, esto produce la EP. De esta forma, si el gen parkin no funciona correctamente, la alfa sinuclein y otras proteínas llegarán a tener niveles peligrosos, generando la EP a una edad joven (frecuentemente, en la adolescencia en estos individuos.) Las mutaciones del gen parkin son una causa más común de la EP que las mutaciones del gen alfa sinuclein. Sin embargo, las mutaciones del gen parkin han sido identificadas en menos del 1% de los pacientes con la EP.

En los últimos años, se ha generado mucha información sobre genes adicionales que parecen ser importantes en la etiología de la EP. Los genes PARK6, PARK7 y PARK8 fueron identificados con un año de diferencia entre ellos (ver artículo adjunto sobre el Estudio PROGENI y el gen PARK8.) Con el descubrimiento de los tres genes, los investigadores de la EP han tratado de comprender cómo los cambios en la secuencia de ADN pueden causar la EP. Los investigadores creen que cada uno de estos genes son importantes para ayudar al cerebro a deshacerse de las proteínas innecesarias, el cual es un proceso que actúa un poco como un eliminador de desechos del cerebro. Pareciera que entre los pacientes con EP las proteínas malas recogen muy rápido y el sistema de eliminación de desechos no puede procesar las proteínas tan rápidamente, o que el sistema de eliminación de desechos está dañado y el nivel normal de desechos no está siendo eliminado tan rápidamente como se necesita.

Con la identificación de cada nuevo gen de la EP aprendemos cada vez más sobre lo que no funciona en el cerebro, causando la EP. Armados con estos nuevos conocimientos sobre lo que puede causar la enfermedad, científicos esperan descubrir nuevas formas para combatir la enfermedad para que las generaciones futuras no sufran de esta enfermedad. Mientras tanto, es importante que el estudio PROGENI continúe identificando familias que tienen dos o más hermanos que sufran de ella. De esta forma, identificaremos genes adicionales que pueden causar la EP y que esperamos nos lleven a un desarrollo rápido de nuevas terapias de tratamiento de la enfermedad.

## **La fundación Michael J. Fox entrega una donación a los investigadores del Estudio PROGENI**

Por Tatiana Foroud, Ph.D.– Universidad de Indiana

Desde el 2000 la fundación para la Investigación de la Enfermedad de Parkinson Michael J. Fox ha estado activamente involucrada en el avance de la investigación de la enfermedad de Parkinson (EP). La fundación ha escogido enfocar sus esfuerzos en áreas específicas para aumentar su impacto en la investigación y tratamiento de la EP. Una de las primeras áreas en las cuales la fundación ha escogido enfocar sus esfuerzos de investigación es la genética.

En Octubre del 2003, un grupo de investigadores, dirigidos por el equipo de PROGENI, fue distinguido con uno de las cinco subvenciones del Consorcio Global de Genética Edmond J. Safra otorgadas por la Fundación. Los investigadores de PROGENI han establecido un equipo con un grupo internacional de investigadores de Europa y los Estados Unidos para enfocar nuestros esfuerzos en una región en particular del cromosoma 5. Nosotros hemos escogido enfocarnos en este cromosoma porque todos los estudios han encontrado evidencia de que puede ser que haya un gen en

el cromosoma 5 que aumente el riesgo de una persona a desarrollar la enfermedad de Parkinson.

Este grupo internacional de colaboración va a concentrar sus esfuerzos en examinar el cromosoma 5 para determinar de forma definitiva, si un gen en dicho cromosoma puede ser importante en la susceptibilidad en la enfermedad de Parkinson en los pacientes. Para alcanzar este objetivo, todos los colaboradores de investigación estudiarán las mismas secuencias de ADN de todos los participantes del estudio. Luego, se realizarán análisis genéticos para tratar de determinar donde deben buscar, en el cromosoma 5, para poder encontrar el gen que puede aumentar el riesgo de una persona para desarrollar la EP.

Esperamos que a través de nuestros esfuerzos conjuntos podamos identificar más rápidamente los genes que aumentan el riesgo de la EP. Esperamos poder darles más noticias en un futuro cercano sobre los resultados de estas investigaciones.

## Nutrición y la EP

Por Katherine Ginther, B.S.– Universidad de Indiana

La nutrición es una preocupación muy importante para muchas personas. Es importante que todos recuerden consumir los alimentos apropiados en la cantidad adecuada, siguiendo la Guía Piramidal de los Alimentos. Sin embargo, las personas que sufren de la EP podrían tener preocupaciones adicionales. Se ha demostrado que los alimentos consumidos tienen un efecto directo en los medicamentos tomados por los pacientes con la EP.

La Levodopa (Dopar, Larodopa, Madopar, Prolopa, Sinopa, y Sinemet) y las proteínas (altas cantidades se encuentran en alimentos como carne, huevos, frijoles y nueces) compiten en la digestión estomacal. La proteína es digerida y absorbida antes del medicamento, causando un retraso en la digestión y absorción de levodopa en el flujo sanguíneo.

También hay un retraso en la absorción de levodopa en el flujo sanguíneo que se dirige al cerebro, ya que la proteína es absorbida con anterioridad. Debido a estos retrasos, la levodopa pudiera parecer a veces menos eficaz en el tratamiento de la EP. Algunos paciente que sufren de la EP han manifestado que la levodopa "agota" y que los movimientos se vuelven difíciles después de su uso continuo por años. Algunas veces la cantidad de proteína que una persona incluye en su dieta puede ser ajustada para prolongar la eficiencia de la levodopa. Los médicos recomiendan que la levodopa sea administrada 30 minutos antes de comer para asegurar su adecuada digestión.

Recuerde que la proteína es un componente necesario de una dieta saludable y no debe ser evitada completamente. Si usted considera que necesita ayuda con su dieta, consulte un dietista autorizado.

### Desde el escritorio del coordinador

Nombre del coordinador: Carolyn Peterson,  
RNLugar: Universidad Creighton

1. ¿Por cuánto tiempo usted y el Dr. Bertoni han realizado investigaciones sobre la Enfermedad de Parkinson (EP)?

Hemos trabajado juntos por 9 años. Cada uno de nosotros por su cuenta ha estado involucrados con otras investigaciones en el pasado.

2. ¿Cuántos pacientes que sufren de la EP ven al día? ¿O a la semana?

Hemos visto unos 15 al día o entre 30 y 40 a la semana.

3. ¿Cuántas Visitas de Estudio PROGENI han realizado ustedes?

Hemos realizado unas 18 visitas.

4. ¿Que es lo que más le gusta de las Visitas de Estudio?

Lo que más me gusta es conocer todos los lugares donde ha vivido la gente y los trabajos que han tenido en su vida. Los pacientes son interesantes.

5. ¿Qué es lo que más le gusta de su participación en el proyecto PROGENI? ¿Por qué?

Estar involucrado en el estudio PROGENI da a la gente esperanza de que la causa y la cura de la enfermedad puede ser encontrada. Los pacientes siempre desean saber "cuáles son los nuevos tratamientos." Les da esperanza el hecho de saber que seguimos investigando.

Nombre del coordinador: Jean Hall, RN  
Lugar: Hospital Hotel-Dieu-CHUM

1. ¿Por cuánto tiempo usted y el Dr. Panisset han realizado investigaciones sobre la Enfermedad de Parkinson (EP)?

8 años.

2. ¿Cuántos pacientes que sufren de la EP ven al día? ¿O a la semana?

El Dr. Panisset ve unos 10 pacientes al día y unos 50 a la semana. Por otro lado, yo solamente veo a mis pacientes del estudio y, si tengo tiempo, también veo algunos pacientes de la clínica.

3. ¿Cuántas Visitas de Estudio PROGNI ha realizado usted?

60 visitas de estudio y 29 familias completadas.

4. ¿Cuál es la parte que más le gusta de las Visitas de Estudio?

Me gusta verme con la familia de los pacientes afectados. Algunas veces, en los viajes de visita, el Dr. Panisset y yo hemos conocido a toda la familia. Da gusto ver a todas estas familias en su ambiente natural. Algunos de nuestros pacientes han vivido unas vidas tan interesantes.

5. ¿Qué es lo que más le gusta de su participación en el proyecto PROGNI? ¿Por qué?

Estar relacionado con la búsqueda del vínculo con la EP que pueda ayudar a futuras generaciones.

## La Enfermedad de Parkinson: Su Impacto al Conducir

Por: Kathleen K. Millar, C.O. – Universidad de Indiana

Conducir implica libertad y control para muchas personas. También representa un factor económico importante para mucha gente. Conducir es algo que muchos de nosotros hacemos, aparentemente, sin pensar. Sin embargo, Conducir requiere de una serie compleja de habilidades, algunas de las cuales pueden ser afectadas por la Enfermedad de Parkinson (EP). Los síntomas de la EP pueden hacer difícil el reaccionar rápidamente a los peligros expuestos al manejar, al doblar el volante, al utilizar el acelerador o al pisar el freno.

Al evaluar si alguien está en capacidad de manejar de forma segura, se deben considerar varios factores. ¿La persona tiene la agudeza visual requerida? ¿Pueden apreciar la velocidad de los otros vehículos para poder mantener una distancia segura respecto a los otros vehículos en la calle? O algo más importante aún: ¿Los reflejos de la persona responden adecuadamente a situaciones inesperadas que pueden aparecer mientras manejan?

La decisión de dejar conducir es difícil. Sin embargo, lo más importante es la seguridad del conductor y de las demás personas en la calle. Muchas veces los miembros de la familia de pacientes que sufren de la EP pueden sentir que es hora de que la persona deje de conducir. Ellos pueden o no tener razón respecto a la capacidad de manejar de la persona. Para esto, es mejor conversar sobre esta decisión con el médico que tiene a su cuidado la persona que sufre de la EP. Él o ella pueden ser de gran ayuda para decidir si un paciente puede o no conducir. El médico puede ofrecer una opinión objetiva sobre las capacidades de la persona, tanto física como mental, para poder conducir. Si hay una diferencia dentro de la familia respecto a este tema, el médico puede ser el que tome la decisión por la familia respecto a recomendar si su paciente debe dejar de conducir o no. Dejar que una tercera persona tome esta decisión puede eliminar parte del resentimiento que el paciente pueda tener contra su familia por haberle cuestionado sus habilidades.

Tomar la decisión de dejar de manejar no es fácil, independientemente de la circunstancia. Mientras más avanzada sea la edad o se tenga que lidiar con la enfermedad, esta decisión se hará más difícil. Podría implicar una independencia reducida y pedir a los demás que lo ayuden o asistan con el transporte. Sin embargo, cuando se toma la decisión en conjunto con la familia y el médico, la transición se hace menos difícil. Existen servicios disponibles que proveen transporte para aquellos que no pueden conducir. Muchos de los centros para adultos de edad avanzada, organizaciones religiosas y otros grupos de servicio locales ofrecen a menudo servicios de transporte a la comunidad. Para más información sobre como encontrar ayuda sobre el servicio de transporte, llamar a ElderCare Locator por el 1-800-677-1116 o el Easter Seals Project ACTION por el 1-800-659-6428.

## **El Comité Directivo Científico de PROGENI**

Por Cliff Shults, M.D.



Un factor importante para el éxito del estudio PROGENI han sido las interacciones entre los investigadores que trabajan en este estudio para comprender el aspecto genético de la enfermedad de Parkinson. Para ayudar en todos los asuntos relacionados con los aspectos clínicos de la enfermedad de Parkinson, el grupo PROGENI ha creado un Comité Directivo Científico. Este Comité es dirigido por el Dr. Cliff Shults de la Universidad de California en San Diego.

El Dr. Shults ha estado involucrado con la investigación de la enfermedad de Parkinson por 23 años y fue el investigador más importante del estudio "Efecto de la Coenzima Q10 en los comienzos de la Enfermedad de Parkinson," el cual es conocido con el sobrenombre "QE2." Como líder del Comité Directivo Científico PROGENI, él ha trabajado con los neurólogos y coordinadores del grupo, los investigadores del Centro de Coordinación de las Pruebas Clínicas en Rochester, Nueva York, así como con los investigadores de la Universidad de Indiana y el Centro Médico del Hospital de Niños de Cincinnati. El Dr. Shults y el Comité Directivo Científico PROGENI han dado sus opiniones en todo tipo de asuntos clínicos relacionados con la enfermedad de Parkinson, han contribuido en el diseño y modificación de los formularios utilizados durante la visita de estudio, y también han revisado todos los reportes que describen los resultados del estudio.

El Comité Directivo Científico PROGENI esta formado por muchos neurólogos y expertos en materia de la enfermedad de Parkinson miembros del grupo PROGENI, quienes juntos acumulan cientos de años de experiencia respecto a la enfermedad de Parkinson. Los miembros del Comité Directivo Científico incluyen: P. Michael Conneally, Ph.D., Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana, Indianápolis, IN, Kelly Lyons, PhD, Centro Médico de la Universidad de Kansas, Kansas City, KS, Karen Marder, MD, Centro Médico Columbia-Presbyterian, Nueva York, NY, Frederick Marshall, MD, Universidad de Rochester, Rochester, NY, David Oakes, PhD, Universidad de Rochester, Rochester, NY, Alice Rudolph, PhD, Universidad de Rochester, Rochester, NY, Clifford W. Shults, M.D., Universidad de California, San Diego, San Diego, CA, Aileen Shinaman, JD, Universidad de Rochester, Rochester, NY, Eric Siemers, Eli Lilly & Company, Indianápolis, IN