

# Noticias PROGENI

BOLETÍN DE NOTICIAS DE LA INVESTIGACIÓN DE PARKINSON: LA INICIATIVA ORGANIZADA SOBRE GENÉTICA (PROGENI) •  
Volumen 10 • 2008

## ¿Qué es PROGENI?

El estudio de Investigación sobre Parkinson: Iniciativa Organizada de Genética, también conocido como estudio PROGENI, por sus siglas en inglés, es un esfuerzo en colaboración con varios grupos de investigación. Muchas familias han sido referidas al proyecto por el Grupo de Estudio de Parkinson, un grupo de neurólogos de los E.E.U.U. y Canadá que realizan pruebas con medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. También hay científicos participantes en el estudio en la Universidad de Indiana, la Universidad de Rochester y el *Children's Hospital Center* de Cincinnati.

Los estudios PROGENI y PROGENI Cares son auspiciados por los Institutos Nacionales de Salud de los E.E.U.U. El estudio PROGENI actualmente incluye familias de todos los E.E.U.U. afectadas o posiblemente afectadas por la enfermedad de Parkinson. A fin de ser elegible para este estudio, las personas deberán estar afectadas o sospechar que tienen la enfermedad de Parkinson y tener un

historial familiar de Parkinson. PROGENI Cares ahora incluye cerca de 600 personas con la enfermedad de Parkinson y sujetos de control no afectados.

Quisiéramos agradecer a las familias participantes en los estudios PROGENI y PROGENI Cares que han provisto su historial familiar y han completado la Visita del Estudio. Nuestra esperanza es que a través de los esfuerzos de nuestros participantes, algún día descifremos el misterio de enfermedades devastadoras como la enfermedad de Parkinson. Siempre estamos receptivos a aceptar nuevas familias que nos ayuden a alcanzar esta meta.

## **PARKINSON'S RESEARCH: THE ORGANIZED GENETICS INITIATIVE (PROGENI)**

Department of Medical and Molecular Genetics  
Hereditary Genomics Division  
410 West 10<sup>th</sup> Street, HS 4000  
Indianapolis, IN 46202-3002  
**Teléfono: 1-888-830-6299**  
**Correo electrónico: [progeni@iupui.edu](mailto:progeni@iupui.edu)**

## **Nuevos enfoques en la búsqueda de genes que pueden aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson**

Tatiana Foroud, Ph.D.

En los últimos años, ha habido una revolución en la manera en que los investigadores estudian el ADN, nuestro material genético. En el pasado, cuando comenzamos la búsqueda de genes que aumentaban el riesgo de sufrir la enfermedad de Parkinson, analizábamos cerca de 400 posiciones diferentes a lo largo de la cadena de ADN de la persona. Hoy, es posible probar cientos de miles o en algunos casos millones de posiciones diferentes a lo largo de nuestra cadena de ADN.

*¿Cómo podemos hacer esto?* Comencemos revisando el ADN. Cada célula de nuestro cuerpo, con pocas excepciones, contiene ácido desoxirribonucleico (ADN) que constituye la estructura genética. El ADN a menudo se describe como una escalera. Los escalones están hechos de una serie de cuatro nucleótidos codificados con cuatro letras diferentes: A (adenina) T (timina) G (guanina) y C (citosina). La secuencia del ADN consta de más de tres mil millones de letras. Dentro de esta secuencia hay extensiones particulares del ADN llamados genes que determinan características como el color de los ojos, el color del cabello y creemos que pueden influir en el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson.

Los investigadores han tenido conocimiento de la estructura básica del ADN durante cerca de 50 años. Sin embargo, es ahora que lentamente comenzamos a desarrollar herramientas y técnicas de laboratorio que nos permitirán examinar el ADN de manera crítica para identificar cambios muy sutiles en la secuencia del ADN que hacen que algunas personas corran un riesgo mayor de sufrir una enfermedad en particular como la enfermedad de Parkinson.

Un hallazgo importante que ha ayudado de forma considerable en el desarrollo de nuevos métodos para analizar el ADN fue la secuencia del genoma humano. Uno de los hallazgos más inesperados del Proyecto del Genoma Humano fue que las personas tienen más variaciones en la secuencia del ADN de lo que se pensaba originalmente – ahora se han descubierto millones de cambios en la secuencia del ADN. La mayor parte de estos cambios en la secuencia del ADN son mayormente benignos en cuanto a la salud, pero los científicos rápidamente descubrieron cómo utilizar esta información para mejorar la capacidad de realizar investigación científica. Se desarrollaron nuevos métodos y gradualmente se mejoraron hasta el punto en que actualmente pueden estudiarse cientos de miles de posiciones diferentes a lo largo de la secuencia del ADN en una sola prueba de laboratorio. Es importante señalar que aun cuando el investigador puede probar cientos de miles de posiciones a lo largo de una secuencia del ADN, hay todavía millones de posiciones que no han sido investigadas. Todavía estamos experimentando con la información genética de algunas personas.

*¿Qué podemos hacer con esta nueva tecnología?* Una de las cosas importantes que podemos hacer es ayudar a identificar genes que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson. Una manera de hacer esto es comparando el ADN de una persona con la enfermedad de Parkinson con el ADN de personas que no tengan esta enfermedad. Aunque no podemos comparar la totalidad de la secuencia del ADN de las persona con la enfermedad de Parkinson y la que no tiene Parkinson, podemos comparar el ADN en varios cientos de miles de posiciones. Esto es exactamente lo que estamos haciendo en el estudio PROGENI. Actualmente estamos completando un estudio que compara el ADN de todas esas posiciones diferentes en alrededor de 500 persona con la enfermedad de Parkinson y 1,000 personas que no tienen la enfermedad de Parkinson. Estamos buscando variaciones en una o más de estas posiciones que ocurren más frecuentemente en personas con la enfermedad de Parkinson que en las que no tienen esta enfermedad. Esperamos que a través de este análisis podamos obtener pistas que nos ayuden a identificar nuevos genes que han hecho más probable que algunas personas desarrollen enfermedad de Parkinson y otras no. Esperamos tener los resultados de este estudio para fines de este año.

## **La Depresión en la Enfermedad de Parkinson**

### **Nathan Pankratz, Ph.D.**

El Dr. Pankratz ha participado en el estudio de PROGENI durante 5 años y realiza muchos de los análisis estadísticos de las publicaciones del estudio PROGENI.

Los estudios demuestran que casi

la mitad de las personas con la enfermedad de Parkinson experimentan depresión en algún punto de su enfermedad. Es cada vez más frecuente pensar en la depresión no como una respuesta a la enfermedad sino como parte de la enfermedad misma.

*¿Por qué habría de existir una relación entre la depresión y la enfermedad de Parkinson?*

La enfermedad de Parkinson afecta diferentes partes del cerebro. Las personas con la enfermedad de Parkinson tienen una pérdida de células en una parte del cerebro llamado la sustancia negra. Estas células producen dopamina y controlan el movimiento. Además el Parkinson también afecta las células en la parte del cerebro que produce los agentes químicos conocidos como serotonina y norepinefrina. Estos agentes químicos del cerebro influyen en el estado anímico. Por lo tanto, no es sorprendente que según progresa el Parkinson con el pasar del tiempo, la depresión se torne un rasgo más común.

*¿Qué hemos aprendido sobre la depresión con los participantes del estudio PROGENI?*

Recientemente investigamos si los participantes del estudio PROGENI experimentaban más síntomas de depresión en las últimas etapas de la enfermedad. Como parte de la visita del estudio, se pidió a los participantes que completaran un cuestionario acerca de la depresión. Utilizamos la información obtenida de

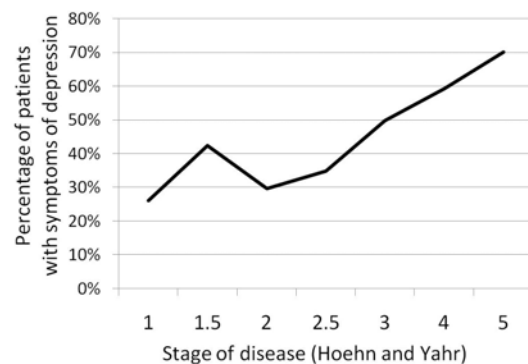
este cuestionario para clasificar las personas en dos grupos: las que mostraban señales de depresión y las que no mostraban señales de depresión.

En la visita del estudio, el neurólogo completa una escala que nos permite medir los síntomas de Parkinson de cada persona. El nombre de esta escala viene de sus autores, los doctores Hoehn y Yahr. La escala Hoehn y Yahr resume el grado de discapacidad de una persona que tiene la enfermedad de Parkinson con resultados que van de 0 (ninguna discapacidad debido al Parkinson) a 5 (discapacidad severa debido al Parkinson). Según se puede apreciar en la cifra, el porcentaje de participantes del estudio PROGENI clasificados con síntomas depresivos aumenta según aumenta la discapacidad (es decir, en las etapas más avanzadas de la enfermedad).

### *¿Cuándo podría comenzar la depresión en los pacientes de Parkinson?*

Los datos del estudio PROGENI, así como los resultados de otras investigaciones de la enfermedad de Parkinson, sugieren que la proporción de pacientes con la enfermedad de Parkinson que sufren síntomas de depresión aumenta según empeora la enfermedad. Sin embargo, existen estudios adicionales que indican que, de hecho, la depresión podría ser uno de los primeros síntomas que precede los temblores o la lentitud en los movimientos. Es importante aclarar que la depresión no causa la enfermedad de Parkinson. Más aun, la mayoría de las personas con depresión no desarrollarán la enfermedad de

Parkinson. Lo que es más importante quizás muchas personas con la enfermedad de Parkinson jamás experimentarán depresión ni síntomas depresivos.



### *¿Existen otros factores de riesgo importantes que podrían indicarnos quién puede desarrollar depresión?*

La investigación ha demostrado que los familiares cercanos de las personas con la enfermedad de Parkinson no sólo están propensos a desarrollar la enfermedad de Parkinson, sino que aumenta el riesgo de desarrollar depresión y ansiedad. Esto es evidencia adicional de que hay una fuente biológica que probablemente sea genética.

En el estudio de PROGENI también hemos estudiado si otros factores podrían aumentar el riesgo de tener síntomas depresivos. Algunos factores relacionados con la depresión en la población general, como por ejemplo el historial familiar de depresión, fueron asociados también con síntomas de depresión en el estudio de PROGENI. Sin embargo, no se encontró que otros factores que desempeñan una función en la población general, como ser mujer o envejecer, aumentaran el riesgo de síntomas de depresivos. En el estudio PROGENI, los sujetos que requerían mayor asistencia a la hora de comer, vestirse o realizar las tareas diarias de rutina tenían la puntuación más alta en los síntomas de depresivos.

### *¿Qué puede usted hacer si le preocupa la depresión o los síntomas depresivos?*

Uno de los retos en el estudio de la depresión por la enfermedad de Parkinson es que los síntomas de Parkinson a menudo son muy similares a los síntomas clásicos de la depresión. Por ejemplo, la apatía, los problemas del sueño, los problemas de concentración y la lentitud en los movimientos son síntomas que se ven frecuentemente en pacientes con la enfermedad de Parkinson tengan o no tengan depresión. También existen diferencias entre la depresión en pacientes con la enfermedad de Parkinson y la depresión en la población general. Por ejemplo, hay evidencia de que los pacientes deprimidos que padecen la enfermedad de Parkinson por lo general tienden a sentir menos sentido de culpa o pensamientos suicidas, pero tienden a

tener más ansiedad y apatía general. Algo cierto para ambos grupos es la probabilidad de que la depresión no se diagnostique ni reciba tratamiento adecuadamente. **Si cree que usted o alguien a quien usted aprecia tiene depresión, por favor hable con su médico y busque otros recursos pertinentes.** Como la depresión probablemente se deba a cambios neuroquímicos en el cerebro relacionados con la enfermedad de Parkinson, los medicamentos podrían ayudar. Sin embargo, también hay otros métodos efectivos para manejar los síntomas de depresión, incluidos la consejería, los grupos de apoyo, las técnicas de manejo de estrés y de relajación. Hacer ejercicios regularmente puede también ayudar a mejorar tanto los síntomas depresivos como los de la enfermedad de Parkinson.

## **El Grupo de Estudio sobre la Enfermedad de Parkinson**

Claire E Wegel, MPH

Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana

Con el décimo aniversario del estudio PROGENI nos gustaría dar reconocimiento al esfuerzo de colaboración masiva que se requiere para que este estudio continúe realizándose con éxito. En estos años se han realizado visitas de estudio de PROGENI por lo menos en 68 centros de los Grupos de Estudio de Parkinson (PSG, por sus siglas en inglés) a través de los E.E.U.U., Canadá y Puerto Rico. El PSG es una organización sin fines de lucro dedicada a la investigación de la enfermedad de Parkinson y es la fuente principal de referido de los participantes del estudio PROGENI. El PSG actualmente tiene un total de 85 centros activos en los E.E.U.U., Canadá, Puerto Rico y las Islas Vírgenes en los que trabajan 350 investigadores, coordinadores y otros científicos con experiencia en el tratamiento y la investigación de la enfermedad de Parkinson.

Como el Parkinson es una enfermedad complicada con diversas formas, síntomas y niveles de progreso, los estudios de la enfermedad de Parkinson por lo general requieren un gran número de participantes en la investigación, muchos más de los que típicamente trata un solo neurólogo. El reconocer este hecho nos llevó a formar el PSG en el 1986. A través de los años, el PSG se ha asociado con los Institutos Nacionales de Salud y con un número de compañías farmacéuticas para estudiar nuevos tratamientos para la enfermedad de Parkinson. Algunos de los medicamentos que han salido al mercado con la ayuda del PSG son la

pramipexola (Mirapex<sup>®</sup>), entacapone (Comtan<sup>®</sup>), rotigotina (Neupro<sup>®</sup>), y rasagilina (Azilect<sup>®</sup>).

El PSG no sólo ofrece una oportunidad para reunir un gran número de personas que padecen la enfermedad de Parkinson en la investigación sino que también ofrece un marco de referencia para garantizar que la investigación cumple con estándares científicos rigurosos. Cada estudio es revisado por un comité de expertos en el tratamiento y en la investigación de la enfermedad de Parkinson y el resultado de muchas de estas pruebas ha sido publicado en las revistas científicas revisadas por colegas.

El estudio PROGENI tiene un comité timón compuesto por los investigadores del PSG. Este grupo de clínicos e investigadores desempeñan un papel activo señalando la dirección de la investigación del estudio PROGENI y revisando los manuscritos de estudio antes de su publicación. El comité timón del estudio PROGENI está dirigido por la Dra. Tatiana Foroud y el Dr. Ronald Pfeiffer, Director de la División de Enfermedades Neurodegenerativas de la Universidad de Tennessee. Otros miembros del comité timón del estudio PROGENI son el Dr. Lawrence Elmer (Universidad de Toledo), el Dr. Neal Hermanowicz (Universidad de California, Irvine), el Dr. Kelly Lyons (Universidad de Kansas), la Dra. Karen Marder (Universidad de Columbia), el Dr. Frederick Marshall (Universidad de Rochester), el Dr. David Oakes (Universidad de Rochester), y el Dr. Eric Siemers (Eli Lilly).

Para obtener más información sobre el Grupo de Estudio de la Enfermedad Parkinson, su investigación, los centros de participación y sus publicaciones por favor visite <http://www.parkinson-study-group.org/>

## **Expansión del Reclutamiento del Estudio de PROGENI**

Tatiana Foroud, Ph.D.

Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana

Durante los últimos diez años, el estudio PROGENI sólo ha reclutado familias en las que dos o más hermanos vivos tienen la enfermedad de Parkinson. La razón por la que el estudio PROGENI reclutó específicamente a hermanos con la enfermedad de Parkinson fue que creíamos que los factores genéticos tenían una función más importante en el riesgo de desarrollar esta enfermedad cuando varios miembros de una familia padecían la enfermedad de Parkinson. Además la tecnología disponible durante la pasada década sólo podía estudiar familias cuando había por lo menos dos personas con la enfermedad de Parkinson. Al incluir muchas familias que tenían hermanos con la enfermedad de Parkinson, los investigadores del estudio PROGENI han podido entender mejor el papel que desempeñan varios genes que son importantes en la enfermedad de Parkinson, incluidos el LRRK2, el PRKN y otros.

En los pasados años, según se describe en el artículo que se acompaña han surgido avances considerables en la tecnología que puede utilizarse para identificar los genes que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades como la enfermedad de Parkinson. Esta tecnología ha cambiado la manera en que se diseñan estos estudios. El estudio PROGENI está efectuando cambios que nos permiten incluir más familias en la investigación de la enfermedad de Parkinson y que a la vez nos permiten usar la tecnología más moderna disponible para encontrar los genes causantes de la enfermedad de Parkinson.

**Ahora también podemos incluir a las personas diagnosticadas con la enfermedad de Parkinson que tengan uno de los padres (madres), hermano o hermana o hijo o hija con la enfermedad de Parkinson.** En las familias que reúnen estos criterios, ahora es posible la participación de una sola persona con la enfermedad de Parkinson en la familia. Las familias que tengan hermanos con la enfermedad de Parkinson por supuesto serían elegibles para participar en el estudio PROGENI, sin embargo esta nueva oportunidad permitirá a más personas con la enfermedad de Parkinson participar en este estudio de investigación. El estudio PROGENI estará reclutando personas con diagnóstico de la enfermedad de Parkinson cuyos padres, hijos o hermanos también tengan o hayan tenido la enfermedad, que hayan muerto o que no puedan completar la visita del estudio por sí solos. Estas personas con la enfermedad de Parkinson completarían una visita del estudio al igual que los demás participantes del estudio PROGENI.

Las personas que han participado en los estudios PROGENI son una fuente principal de reclutamiento para este estudio. Esperamos que compartan estos nuevos criterios de reclutamiento con conocidos suyos que tengan diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y que tengan historial familiar positivo de la enfermedad de Parkinson en uno de los padres, un hermano o hermana o un hijo o hija. Se exhorta a las personas que quieran participar a que se comuniquen al 1-888-380-6299 para inscribirse.

### **¿Sabía usted que ...**

- el estudio PROGENI reclutó la primera familia en el 1998 y en la actualidad han recopilado información de cerca de 850 familias?
- hemos recopilado información de personas de 49 estados de los E.E.U.U., el Distrito de Columbia y Puerto Rico (Delaware es el único que no está representado)?
- además, participan sujetos de siete de las diez Provincias de Canadá (Nuevo Brunswick, Nueva Escocia y la Isla del Príncipe Eduardo no están representadas)?
- hemos realizado 1,680 visitas de estudio incluida una en Italia?
- hemos recolectado muestras de sangre de personas en Inglaterra, Alemania, Israel, India, Irlanda, Filipinas y los Países Bajos?
- PROGENI Cares comenzó el reclutamiento en el 2004, y en los últimos cuatro años ya 264 personas y 298 controles saludables han completado las visitas del estudio?