

3

las cuestiones básicas a la que tienen que responder los investigadores, ya que no sólo ayudaría a explicar las enfermedades genéticas asociadas a las repeticiones, sino que también ayudaría a comprender los mecanismos que utilizan las células para estabilizar su material genético de generación en generación.

Juego de palabras

En una ocasión comentamos como, por azar, las secuencias de aminoácidos en las proteínas, escritas en el código de una letra por aminoácido, a veces contienen palabras con sentido más o menos largos (Encuentros en la biología, 6, p. 2). Uno de estos casos, bastante divertido, ha sido expuesto por dos biólogos de la Universidad Estatal de Pensilvania [Hughes y Hughes, *Nature*, 362, 595 (1993)]. Resulta que el principal parásito responsable del paludismo, *Plasmodium falciparum*, es inyectado al hospedador por el mosquito *Anopheles* en el estado denominado esporozoito, resultante de la fase sexual de la reproducción. Este esporozoito expresa grandes cantidades de una proteína de superficie que provoca una fuerte respuesta inmune por parte del sujeto infectado. Respuesta inmune que, dicho sea de paso, es poco efectiva. Se ha sugerido que la función de dicha proteína sería

te el sueño REM, el umbral para despertar al individuo mediante estímulos externos aumenta, con lo que esta fase REM es la más profunda del sueño.

Lo más intrigante de la fase REM es su relación con los "sueños" visuales. Aunque mucha gente piense que soñar es algo que ocurre con relativa poca frecuencia, los estudios fisiológicos modernos han mostrado que todos soñamos en ciclos regulares varias veces cada noche. La razón de que se crea que los sueños son poco frecuentes es que éstos no se recuerdan bien. Así por ejemplo, la probabilidad de recordar un sueño disminuye hasta prácticamente cero si el individuo es despertado tan sólo 8 minutos después de haber pasado la fase REM. Por tanto, normalmente sólo recordamos aquellos sueños que ocurren por la mañana. A lo largo de la noche, la intensidad de los fenómenos fisiológicos asociados al sueño REM (movimientos oculares rápidos, contracciones de los músculos del oído medio, irregularidades cardiorrespiratorias) se intensifica en los sucesivos períodos REM. También hay un incremento paralelo en la intensidad del tono emocional y la actividad de la imaginación visual del sueño a lo largo de los sucesivos períodos REM. En este sentido, los movimientos de los ojos parecen estar relacionados con las imágenes del sueño, esto es, los sueños emocionantes o llenos de acción están asociados con una mayor frecuencia de movimientos oculares que los sueños inactivos (hay gran controversia sobre si existe una correspondencia más detallada, o incluso causal; si, por ejemplo, los ojos están rastreando o mirando al sueño). Hay que señalar que los sueños son ante todo visuales; las personas ciegas de nacimiento tienen sueños "auditivos" y aquellas que pierden la visión gradualmente pierden la capacidad para soñar visualmente.

La erección del pene es un hecho fisiológico común que se asocia normalmente con el sueño REM. La erección precede ligeramente, y luego acompaña, a cada período REM en machos. Generalmente tiene poca relación con el contenido del sueño, y raramente se correlaciona con sueños claramente sensoriales, aunque puede incluso haber eyaculación en momentos apropiados del sueño (la capacidad para alcanzar una erección normal durante el sueño REM se usa en sexoterapia para distinguir entre causas físicas y psicógenas de impotencia).

Aunque los sueños intensos ocurren fundamentalmente durante el período REM, también hay actividad mental durante el sueño de ondas lentas, aunque ésta se recuerda pobremente, es menos intensa y visual, menos emocional y más conceptual.

Lo que más sorprende de todo esto es que la mayoría de las preguntas sobre las funciones del sueño REM y el porqué de los sueños no tienen todavía respuestas científicas convincentes. El sueño REM (tal y como es caracterizado por el EEG) no es exclusivo de los humanos, ya que ha sido reconocido en aves y mamíferos, y al menos en algunas especies de este último grupo se asume que también se presentan sueños. Se sabe que el cerebro necesita episodios periódicos de sueño para poder funcionar eficientemente durante la vigilia, pero la función del sueño REM no está clara. Así, por ejemplo, si se priva selectivamente de esta fase del sueño durante un período de tiempo suficientemente largo a algunos individuos, no se observan signos de alteraciones psicológicas, aunque estos períodos se alargan considerablemente cuando se les deja dormir sin interrupción. Más intrigante es todavía el papel de los sueños en la función cerebral. Desde la antigua creencia que consideraba que los sueños podrían proporcionar indicios sobre el futuro (existía ya un tratado sobre interpretación de los sueños escrito en el siglo II por Artemidorus de Daldis), pasando por la interpretación freudiana según la cual los sueños podrían representar una ventana abierta al inconsciente, hasta las ideas más recientes que proponen algún papel de la fase REM y de los sueños en el desarrollo del sistema nervioso o en el establecimiento de la memoria. El propósito de soñar, sin embargo, está aún sin explicar. J.C.D.

PARKINSON, UNA POSIBLE NUEVA TERAPIA

La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurológicas mejor caracterizadas (y más comunes) desde que en 1817 James Parkinson, en Londres, describió las anomalías motoras que ahora llevan su nombre. Sus síntomas principales son 1) temblor rítmico en

4

precisamente la de provocar la respuesta inmunitaria. Pues bien, en el extremo carboxi-terminal de la proteína y formando un motivo muy conservado en todos los alelos conocidos, puede leerse la secuencia "KICKME", que en inglés significa, literalmente, "dame una patada".

situación de reposo, 2) aumento en el tono muscular o rigidez, 3) dificultad en la iniciación de movimientos y falta de movimientos espontáneos (akinesia), y 4) lentitud en la ejecución de movimientos (bradikinesia). ¿Qué es lo que ocurre en el Sistema Nervioso Central para que se originen estos síntomas? Pues lo que ocurre es una degeneración de una población de neuronas que sintetizan una monoamina, la dopamina, que actúa como un neurotransmisor. Estas neuronas están situadas en una zona del cerebro a la que se denomina sustancia negra (el nombre proviene de que la dopamina le da a esta zona un aspecto oscuro cuando se examinan cerebros en fresco). Los terminales sinápticos de las neuronas de la sustancia negra liberan dopamina en otra zona del cerebro conocida genéricamente como ganglios basales (porque están en la base del cerebro). De hecho el 80% de la dopamina de todo el cerebro se encuentra en estos ganglios basales, que sin embargo sólo representan aproximadamente un 0,5% del peso total. En la enfermedad de Parkinson llegan a degenerar hasta el 90% de las neuronas dopaminérgicas (es decir, productoras de dopamina), con lo que parece evidente cuál es la causa del mal. Esta enfermedad fue la primera que se definió como asociada a una deficiencia en un neurotransmisor específico. Esto ocurrió en la década de los sesenta y estimuló posteriormente la búsqueda de alteraciones en neurotransmisores asociadas con otras enfermedades neurológicas como la depresión, la esquizofrenia o la demencia.

Desde entonces se han intentado varias terapias que aunque ninguna logra curar la enfermedad sí que reducen los síntomas. El primer razonamiento lógico que se hizo fue el siguiente: los pacientes con Parkinson podrían mejorar si se restablece la cantidad normal de dopamina que debía existir en el cerebro. Ahora bien, la dopamina no puede atravesar la barrera hematoencefálica por lo que no puede ser suministrada tal cual. Afortunadamente el precursor inmediato en la síntesis de la dopamina sí puede hacerlo, y ello dió lugar a una de las terapias más ampliamente utilizadas hasta ahora, el suministro oral de L-DOPA. Cómo la L-DOPA mejora los síntomas de la enfermedad no está muy claro pero una posibilidad es que sea tomada y convertida en dopamina por las pocas neuronas dopaminérgicas que no estén dañadas.

Ahora bien, estos tratamientos orales retardan la progresión de la enfermedad pero pierden su eficacia pasados meses o años.

Otra de las terapias que se han desarrollado para el tratamiento del Parkinson ha llegado a ser muy conocida y discutida en los medios: el trasplante cerebral de neuronas fetales humanas procedentes de abortos. La lógica del razonamiento científico en este caso es sustituir las neuronas degeneradas por unas nuevas, humanas, y con poco poder de producir rechazo (fetales). Pero existen muchas dificultades tanto de tipo práctico como ético en el caso de los trasplantes celulares.

Ahora un descubrimiento reciente [Collins et al., Science: 260, 1130 (1993)] abre nuevas esperanzas de tratamiento de la enfermedad. Collins y sus colaboradores han descrito una nueva proteína que denominan "factor neurotrófico derivado de células gliales" (GDNF). En ensayos llevados a cabo con neuronas en cultivo de cerebro de rata, el GDNF promueve la supervivencia de una clase específica de neuronas, las dopaminérgicas. El GDNF no es un factor de crecimiento como los que se conocían con anterioridad que estimulan la división de las células nerviosas, sino que tiene un efecto muy marcado en mantenerlas vivas. Las neuronas mantenidas en cultivo mueren normalmente, pero en una serie de experimentos neuronas dopaminérgicas de rata tratadas con GDNF recombinante humano mantenían su número durante tres semanas, mientras que en los controles sin tratamiento de GDNF, el número había disminuido en un 70%. Por el momento la especificidad del factor es enorme, no tiene efecto sobre neuronas que sintetizan otros tipos de neurotransmisores como GABA o serotonina, aunque no ha sido probado con todos los posibles.

De estos ensayos en el laboratorio hasta la utilización clínica del GDNF existe un largo camino que recorrer. Una de las cuestiones más importantes que tendrían que ser resueltas es la liberación del GDNF en el lugar correcto del cerebro, recordemos que como proteína que es el factor no puede atravesar la barrera hematoencefálica. Pero que duda cabe que la misma existencia del GDNF abre una puerta a la esperanza de poder curar el Parkinson u otras enfermedades neurodegenerativas. S.G.