

Capítulo 6

Las proteínas pueden agregarse, ¿cómo nos afecta esto?

Dra. Angélica S. Jiménez-Osorio

Biol. Miguel Condés,

Carmen de Mendizábal

Dr. Silvestre Alavez

Departamento de Ciencias de la Salud

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Lerma

Estado de México

Introducción

Durante el curso de la historia de la humanidad, se han propuesto estrategias para prevenir el envejecimiento. La alquimia, la Biblia, la literatura, la ciencia ficción, los mitos y leyendas todos hacen referencia a “tratamientos” dirigidos a prevenir el envejecimiento (para mayor información ver el capítulo 1). No es necesario aclarar que ninguno de estos es o ha sido efectivo. Sin embargo, y muy recientemente, la comunidad científica ha dirigido considerables esfuerzos a comprender los mecanismos que controlan el envejecimiento tratando de contestar preguntas como ¿Por qué envejecemos? ¿Cómo envejecemos? ¿Es posible prevenir el envejecimiento? y ¿Cuál es la relación entre envejecimiento y enfermedad?. Aunque estamos lejos de poder contestar estas preguntas, a la fecha se han descubierto una buena cantidad de genes y se conocen muchas moléculas implicadas en el control del proceso de envejecimiento. Entre otras, se ha demostrado que algunas vías de señalización que utiliza la célula para responder a estímulos externos como una vía similar a la de la insulina (para mayor información acerca de esta vía ver el capítulo 11) y la vía blanco de rapamicina (TOR, por sus siglas en inglés) juegan un papel preponderante en la regulación del envejecimiento en muchas especies animales y, muy probablemente, en humanos también. Adicionalmente, se ha propuesto que la agregación proteica, que podemos definir como la tendencia de algunas proteínas que no funcionan del todo bien a aglutinarse en entidades complejas e insolubles, interfiere con funciones fisiológicas importantes de la célula. En general, las proteínas se agregarán una vez que se pierdan o disminuya la actividad de los mecanismos que la célula utiliza para proteger a las proteínas que funcionan correctamente y para degradar a las proteínas que no funcionan de manera adecuada. A estos mecanismos intracelulares dirigidos a mantener a las proteínas funcionando correctamente se le conoce como homeostasis proteica o “proteostasis”. A continuación analizaremos como la célula mantiene la homeostasis proteica y como ocurre la agregación de proteínas al interior de la célula.

Homeostasis y agregación proteica

Para entender los conceptos de homeostasis y agregación proteica, necesitamos entender que son las proteínas. Las proteínas son macromoléculas o biomoléculas fundamentales para la estructura y función de la célula, que se componen de unidades estructurales básicas llamadas aminoácidos. La secuencia de aminoácidos de una proteína determina, no solo su estructura, sino también su función. Así, diferentes secuencias de aminoácidos darán origen a diferentes estructuras proteicas con diferentes funciones. Por ejemplo, los anticuerpos que defienden tu cuerpo de infecciones son proteínas, con estructuras similares, pero no idénticas, que reconocen una parte específica (antígeno) de un agente infeccioso (microorganismo) o tóxico (molécula) de tal suerte que para cada tipo de antígeno existe un anticuerpo específico. La hemoglobina que se une al oxígeno para transportarlo a diferentes tejidos de tu cuerpo, los cientos de enzimas que modulan tu metabolismo, los receptores que te permiten distinguir sabores y olores, los fotoreceptores que te permiten ver, son solo algunos ejemplos adicionales de la relevancia de las proteínas.

Ya que el funcionamiento adecuado de las proteínas es determinante para mantener un organismo funcional, es fácil entender que la naturaleza desarrollara algunos mecanismos dedicados exclusivamente a mantener el funcionamiento adecuado de las proteínas. A estos mecanismos los conocemos como homeostasis proteica o “proteostasis” y hacen referencia específica a los procesos de la dinámica de las proteínas involucrados en su síntesis, transporte, modificación, actividad y degradación. A continuación, describiremos los principales elementos de la homeostasis proteica.

Fisiológicamente, las proteínas necesitan estar plegadas o dobladas de manera adecuada para ser funcionalmente activas. Como ya comentamos, esto les dará la estructura tridimensional requerida para realizar su función fisiológica. Durante la síntesis de proteínas, no es remoto que las cadenas de aminoácidos puedan plegarse de manera incorrecta o bien proteínas propiamente plegadas pueden dañarse por agentes externos (compuestos químicos, radiación, etc.) dando

origen a proteínas que de ahora en adelante llamaremos aberrantes. Cuando esto sucede, un tipo especial de proteínas conocidas como chaperonas o chaperoninas, trabajan activamente para intentar que las proteínas dañadas recuperen su estructura y por lo tanto funcionen de manera adecuada. Las chaperonas son un tipo de proteínas con forma de barril, en donde internalizan a las proteínas que requieren adquirir o recuperar su estructura tridimensional adecuada.

Cuando, a pesar de la acción de las chaperonas, no es posible plegar correctamente alguna proteína, esta se modifica a través de la adición de una pequeña proteína llamada *ubiquitina*. De esta manera estas proteínas disfuncionales quedan “marcadas” y pueden ser reconocidas por un complejo proteico, llamado *proteosoma*, para ser degradadas.

Si la proteína en cuestión no se encuentra agregada y es soluble (se disuelve fácilmente en medio acuoso, es decir en agua), es secuestrada por unos organelos celulares llamados lisosomas, donde es degradada por otras proteínas, llamadas proteasas, especializadas en descomponer proteínas en sus componentes (aminoácidos). Si las proteínas se conglomeran para formar agregados solubles o insolubles, entonces deben ser eliminadas por el lisosoma en un proceso denominado “*macroautofagia*” o deben ser expulsadas de la célula mediante pequeños organelos membranosos que se fusionan con la membrana celular para ser expulsados, y se conocen como *exosomas*.

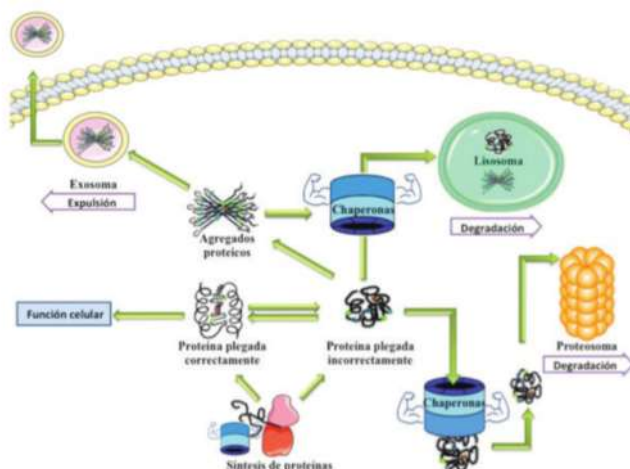


FIGURA 1. Homeostasis proteica. Las chaperonas asisten en la síntesis de novo a las proteínas no plegadas, para alcanzar su estructura tridimensional correcta. Si esto no es posible, las chaperonas dirigen a las proteínas al proteosoma o al lisosoma (proteínas solubles para su degradación). Las proteínas plegadas incorrectamente pueden organizarse en agregados proteicos insolubles, que pueden eliminarse por degradación en el lisosoma (macroautofagia) o ser expulsadas de la célula por medio de vesículas pequeñas (exosomas).

La red proteica no es un sistema cerrado, ya que estímulos exteriores tienen una fuerte implicación en su funcionamiento. Cuando el daño producido por la actividad de la mitocondria de la misma célula o por estímulos externos como altas temperaturas o radiación ionizante, las proteínas pueden perder su estructura original, su función y desarrollar una tendencia a agregarse. Esta agregación puede ser prevenida por los mecanismos moleculares descritos en el apartado anterior. Sin embargo, cuando el daño es extremo, las proteínas con estructura alterada escapan a estos mecanismos de control e incrementan su número en el citosol para generar los cúmulos de proteínas solubles o insolubles que llamamos *“agregados proteicos”*.

Pérdida de la proteostasis en el envejecimiento

Como hemos descrito, la célula cuenta con mecanismos efectivos y oportunos para mantener la homeostasis proteica. Sin embargo, es posible cuestionar ¿Bajo qué condiciones se pierde la proteostasis? Y de ser el caso, ¿Qué repercusiones puede tener este evento? Es muy interesante observar que una de las características del envejecimiento es la disminución de la actividad de los elementos clave para mantener la proteostasis. En consecuencia, es posible suponer que el envejecimiento pueda estar caracterizado, al menos en parte, por la presencia de agregados proteicos.

El plegamiento de proteínas depende, de manera importante, de las regiones solubles y no solubles de la proteína. En medio acuoso, las regiones solubles se exponen al exterior, mientras que las insolubles se esconden en el núcleo de la proteína. Sin embargo, las proteínas pueden cambiar sensiblemente su estructura por la presencia de mutaciones, el cambio de un aminoácido por otro en la secuencia de la proteína, que exponen sus regiones no solubles.

Se ha observado que dichas regiones pueden interactuar con las regiones insolubles de otras proteínas permitiendo la formación de agregados proteicos. Este mecanismo parece ser relevante para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

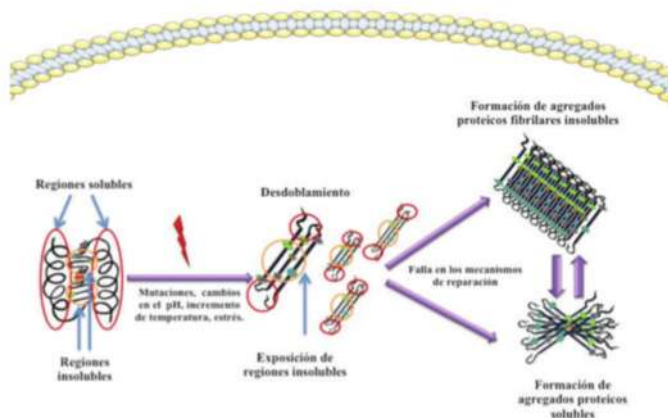


FIGURA 2. Modelos de formación de agregados proteicos. Diversos factores como la presencia de mutaciones, cambios en el pH, incremento de temperatura y estrés, pueden causar el desdoblamiento de proteínas exponiendo sus regiones solubles. Ante la falla en los mecanismos de reparación, las proteínas pueden aglutinarse formando agregados proteicos solubles o fibrilares insolubles.

Los eventos de agregación proteica no suceden al azar y la transición a la etapa adulta es crítica para que la red proteica se mantenga o colapse, ya que los mecanismos de reparación de daños pueden verse comprometidos a medida que envejecemos. En un interesante estudio, se tomaron muestras sanguíneas de personas jóvenes (36 ± 6 años) y adultos mayores (73 ± 4 años), para determinar el efecto de la edad en la síntesis y actividad de diversas proteínas. De 332 proteínas estudiadas, 101 se encontraron en menor cantidad en los adultos mayores, entre las cuáles se hallaron diversos tipos de chaperonas. Esto sugiere un posible mecanismo programado de envejecimiento donde se puede observar una pérdida gradual de proteostasis. Algo que soporta esta idea, es que también se ha visto disminuida la actividad del proteosoma (el sistema que degrada proteínas marcadas con ubiquitina), y de los mecanismos encargados de eliminar las formas aberrantes de las proteínas.

Curiosamente, estos eventos son tejido-específicos y ocurren principalmente

en neuronas.

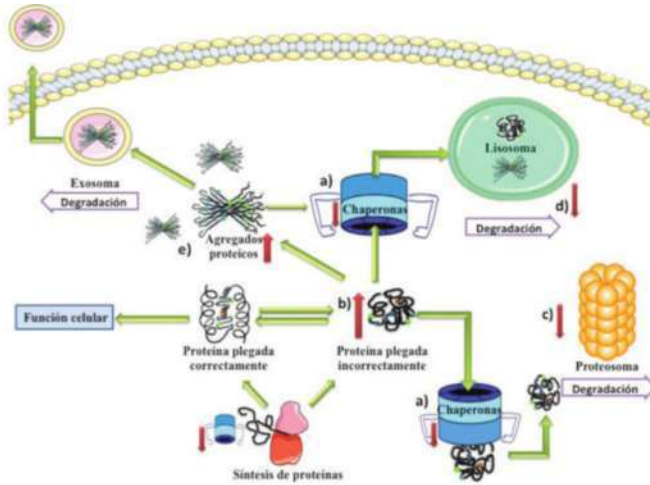


FIGURA 3. Efecto del envejecimiento en la proteostasis. a) Disminución en la síntesis y actividad de las chaperonas, lo que origina, b) incremento de proteínas plegadas incorrectamente. La red proteica colapsa por disminución de los mecanismos de degradación vía proteosoma y lisosoma (c y d). Finalmente, estos mecanismos incrementan la formación de agregados proteicos (e), cuya capacidad de eliminación del sistema es ineficiente.

Si bien, aún no se conocen del todo los mecanismos específicos por los cuales, tanto las chaperonas como el proteosoma, se ven afectados durante el envejecimiento, algunas investigaciones sugieren que el incremento de la tasa de oxidación de moléculas (estrés oxidante, ver capítulo 4), el pH, la presencia de iones metálicos, la exposición a altas temperaturas y los errores en la síntesis de las proteínas, afectarán la homeostasis proteica favoreciendo el proceso de envejecimiento. Estos mecanismos han sido estudiados, principalmente, en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas, haciendo evidente que el mal funcionamiento de la proteostasis tarde o temprano incidirá en el desarrollo de alguna patología.

Agregación proteica y enfermedad

En la búsqueda de patologías relacionadas con la formación de agregados proteicos, se ha reportado que más de 50 enfermedades en el ser humano pueden estar asociadas a este fenómeno. Entre estas enfermedades se encuentran las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, la

enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Huntington. También el desarrollo y progresión de algunas enfermedades no neurológicas, como la diabetes tipo 2 y algunas miopatías (enfermedades musculares) han sido asociados con la presencia de formas agregadas de amiloides, un pequeño péptido asociado principalmente con la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Parkinson fue descrita por James Parkinson en 1817, con el término de “parálisis agitante”. Se caracteriza por diversos síntomas como temblores, pérdida de reflejos, bradicinesia (movimientos voluntarios e involuntarios lentos), rigidez muscular y demencia. El análisis post-mortem de los cerebros de pacientes con Parkinson muestra la formación de agregados de la proteína α -sinucleína, debido a la presencia de mutaciones que favorecen su aglutinación. También se han observado mutaciones en proteínas encargadas de marcar la α -sinucleína para que sea reconocida por el proteosoma, lo que evita su degradación y favorece la agregación proteica.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la pérdida temprana de memoria a corto plazo y por la disminución de la capacidad cognitiva, que eventualmente conducirán a la demencia. Aunque desconocemos las causas de esta enfermedad, frecuentemente se asocia con depósitos densos de proteína beta-amiloide que forman fibras entretejidas en el cerebro. Los pacientes con Alzheimer tienen mayor tasa de *macroautofagia* en las neuronas, es decir, mayor cantidad de vacuolas que contienen a las proteínas que han de eliminarse y menor concentraciones de chaperonas. Esto sugiere que una mayor cantidad de proteínas en estos pacientes, generalmente de edad avanzada, se encuentran dañadas o mal plegadas debido a una disminución en los mecanismos de reparación que produce un incremento en los mecanismos de degradación/eliminación. En la enfermedad de Huntington, se han observado mutaciones en los sitios de unión al proteosoma de la proteína huntingtina (una proteína que se encuentra mutada en esta enfermedad) y, en consecuencia, una evidente agregación de la misma.

Tras la identificar alteraciones en los mecanismos que controlan la homeostasis

proteica en enfermedades neurodegenerativas, se han encontrado algunas evidencias que sugieren alteraciones en la proteastasis en otras enfermedades. Por ejemplo, en las células beta del páncreas, las cuales producen insulina, se han encontrado agregados de la proteína amiloide que se ha asociado a la disminución de secreción de insulina y desarrollo de diabetes tipo 2.

En enfermedades raras como la esclerosis lateral amiotrófica, el síndrome de Marinesco-Sjörger, la paraplejia espástica y la leucistrofia hipomielinizante, se han observado mutaciones en las chaperonas y en las proteínas encargadas de la degradación proteica.

Con todo esto en mente, parece importante apreciar y replantear la importancia de la proteastasis en el inicio y desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas entendiendo que, alteraciones significativas a la proteastasis se reflejaran en enfermedades devastadoras. Esto también sugiere que las investigaciones, tanto básicas como a nivel industrial, deberían considerar estos mecanismos como serios blancos para incrementar la vida útil y posponer la aparición de enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Aunque es mucho lo que desconocemos acerca de la relación entre envejecimiento y enfermedad, investigaciones dirigidas a descubrir nuevas y eficaces estrategias farmacológicas para prevenir y/o retrasar la agregación proteica podrían ser claves entender cómo interactúan a nivel molecular estos dos procesos y, en el mejor de los casos, tratar enfermedades relacionadas al envejecimiento.

Intervenciones farmacológicas para mantener la proteastasis durante el envejecimiento

Como hemos apuntado en el apartado anterior, la relevancia de la homeostasis proteica para el control del envejecimiento y el desarrollo de algunas patologías, es una línea activa de investigación científica. Sin embargo, no es claro si el mantenimiento de la proteastasis es suficiente para retardar el envejecimiento. Esta pregunta se ha abordado en distintos laboratorios usando estrategias que involucran la modulación genética, incrementar o disminuir la expresión de un

gen o grupo de genes, en animales de experimentación como ya se ha mencionado en capítulos anteriores. Sin embargo, es muy poco probable que este tipo de estrategias pueda usarse, en el corto plazo, en humanos. Por lo tanto, diversas investigaciones se han enfocado a la identificación de pequeñas moléculas capaces de activar o silenciar los genes de interés.

Para esto, frecuentemente se utilizan organismos modelo. Mucho de lo que hoy conocemos de los mecanismos de envejecimiento se han descubierto en modelos animales como ratones, la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* (*D. melanogaster*) y el nematodo *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*). Esto ha permitido ganar terreno en el tema del envejecimiento, encontrando mecanismos anteriormente desconocidos y potenciales estrategias terapéuticas anti-envejecimiento.

En la búsqueda de posibles moléculas “anti-envejecimiento”, se han realizado estudios interesantes y masivos. Por ejemplo, en un estudio se evaluó la eficacia de 80,000 compuestos en *C. elegans*, encontrando que los compuestos con mayor eficacia para incrementar la vida media de este nematodo pueden interferir con su capacidad de censar la disponibilidad de alimento. Una idea interesante propuesta por mi grupo sugiere que muchos de los compuestos que extienden la vida útil también serán capaces de modular la parálisis asociada a la agregación de proteínas en *C. elegans*. Esto plantea la posibilidad de que el mantenimiento de la homeostasis proteica es necesario para la extensión de vida útil. Por ejemplo, el litio, que se utiliza como medicamento para tratar el trastorno bipolar, se ha visto que extiende la vida útil en el nematodo *C. elegans* y en neuronas humanas en cultivo, por medio de la inhibición de la agregación de la α -sinucleína, una proteína asociada con la enfermedad de Parkinson. Otro compuesto, la Tioflavina T, puede extender la vida útil y suprimir la agregación de la proteína B-amiloide en *C. elegans*.

Existe un gran interés en el uso de moléculas de fuentes comestibles naturales, debido a que existe mayor probabilidad de tener menos efectos secundarios en comparación con compuestos sintéticos. Esta hipótesis es lógica debido al hecho

hecho de que muchos organismos han evolucionado en presencia de compuestos naturales y es posible que también hayan desarrollado respuestas metabólicas a estos compuestos. Entre los compuestos naturales más utilizados se encuentran los compuestos fenólicos que pueden disminuir el estrés oxidante.

El estrés oxidante se genera cuando hay mayor cantidad de moléculas oxidadas y el sistema no se da abasto para eliminarlas o transformarlas a una forma estable. Como se discutió en el capítulo 4, las moléculas oxidadas reaccionan rápidamente y dañan macromoléculas como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Debido a que el estrés oxidante se ha asociado a muchas patologías, surgió la hipótesis de que una posible estrategia para retrasar el envejecimiento podría basarse en el uso de antioxidantes, los cuales reaccionan con las moléculas oxidadas para retrasar y/o prevenir el daño que éstas puedan causar. Desde entonces muchos laboratorios se dedicaron a buscar miles de productos naturales y sintéticos con actividad antioxidante con resultados poco concluyentes. Por ejemplo, se ha reportado que el resveratrol, el polifenol encontrado en la cáscara de las uvas rojas, incrementa la vida útil en la mosca de fruta *Drosophila melanogaster* y en *C. elegans* en algunos laboratorios, pero otros laboratorios no encontraron estos efectos. En estudios clínicos con pacientes los resultados han sido más desalentadores de lo que se esperaba.

Algunos compuestos que funcionan como antioxidantes indirectos, porque activan las defensas antioxidantes endógenas, pueden interactuar también con la red proteica o tener otros blancos intracelulares que pueden ser los responsables de los efectos benéficos reportados para los antioxidantes. Un ejemplo es la curcumina, el principal componente del turmérico de la planta *Curcuma longa*, proveniente de la India y que se usa para preparar el curry. Aunque su papel como molécula antioxidante ya se comentó en el capítulo anterior ya se comentó, cabe mencionar que también ha sido reconocida como una molécula que incrementa la vida útil a través de un mecanismo que involucra la regulación proteostática. Se sabe que puede interactuar con proteínas anti-inflamatorias y anti-oxidantes previniendo la aparición de daño celular. Así mismo, el compuesto

dialil-trisulfuro proveniente del ajo, incrementa la vida útil de *C. elegans* mediante la activación del factor encargado de regular la síntesis de proteínas antioxidantes. Otros compuestos antioxidantes como la vitamina E, los flavonoides derivados de la tamarixetina, el ácido alfa-lipoico, han mostrado propiedades anti-envejecimiento. Sin embargo, como ya se ha dicho antes en este libro, no se ha demostrado que la extensión de la vida útil observada en tales compuestos proviene de su actividad antioxidante, ya que pueden modular vías de señalización alternativas que pueden ser responsables del incremento de la longevidad.

Si bien, investigaciones recientes sugieren el grado de influencia que tiene la homeostasis proteica sobre la dinámica del envejecimiento, aún queda por demostrar si los compuestos que han resultado eficaces en nematodos tienen la misma actividad en mamíferos. Mientras tanto un campo de investigación muy prometedor es investigar si las intervenciones farmacológicas que extienden la vida útil también tienen un efecto positivo en las enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

Importancia de *C. elegans* como modelo para el estudio de la proteostasis

Muchos mecanismos y estudios de potenciales fármacos se han llevado a cabo en el nematodo *C. elegans* y han revelado información importante para entender los procesos de envejecimiento. Los modelos murinos (roedores, en particular ratones y ratas), han sido una herramienta vital para la comunidad científica, siendo el ratón *mus musculus* el modelo animal más usado debido a que su genoma ha sido descifrado y muchos de sus genes son muy similares a los del humano. Gracias a estos modelos es que podemos estudiar con mayor claridad el comportamiento de agregados proteicos en el cerebro. Por ejemplo, con técnicas de biología molecular se puede hacer que en el cerebro de ratones se produzcan láminas de amiloide-B, u otras proteínas, y estudiar su efecto sobre el comportamiento y la capacidad motriz. Sin embargo los modelos murinos presentan barreras económicas y de logística en estudios de envejecimiento.

. Por ejemplo, mantenerlos en el laboratorio hasta que envejezcan suele ser muy costoso y requieren de espacios amplios para su estudio. Es por esto que algunas personas dentro de la comunidad científica han optado, como ya se mencionó, por modelos sencillos, rápidos y económicos. Entre estos destacan el uso de *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*), *D. melanogaster* y *C. elegans*.

S. cerevisiae es una levadura comúnmente usada para la producción de cerveza, pan y vino. Es uno organismos muy estudiados, ya que su genoma se encuentra completamente secuenciado. Esto ha revelado que el 31% de genes son ortólogos con mamíferos, esto quiere decir que el 31% de sus genes son iguales a los de los mamíferos superiores y por tanto, producirán la misma proteína que puede producir un mamífero. Varios genes que están relacionados con enfermedades humanas, como cáncer de colón, neurofibromatosis y el síndrome de Werner, han sido estudiados en esta levadura. Sin embargo, a pesar de ser ampliamente estudiada, tiene la desventaja de que es un organismo unicelular.

La mosca de la fruta *D. melanogaster* tiene un periodo corto de vida y la facilidad para cultivar cepas de este animal hacen viable probar compuestos a gran escala. Varias técnicas de manipulación genética han sido perfeccionadas este animal. Esto ha hecho a este modelo una pieza vital en el estudio de la toxicidad de B-amiloides. Sin embargo *D. melanogaster* no cuenta con algunos de los genes relacionados con las enfermedades neurodegenerativas en mamíferos.

El conocimiento que se tiene en la actualidad de los procesos de envejecimiento, a través de la regulación de diversos genes, se ha obtenido principalmente gracias al estudio del nematodo *C. elegans*. El hábitat natural de este gusano son los suelos, se alimenta de bacterias como *Escherichia coli*, es transparente y presenta dos sexos: macho y hermafrodita. *C. elegans* y otros nematodos proporcionan importantes bondades para el estudio del envejecimiento debido a su corto periodo de vida, son fáciles y económicos de mantener, debido a su tamaño pequeño (<1mm), y a sus requerimientos básicos de alimentación. Como son transparentes durante todas sus etapas de vida, esto facilita el estudio

de cambios morfológicos, además, su información genética se encuentra completamente secuenciada y se conoce a detalle el destino de cada célula. Asimismo, un animal puede producir de 200 a 300 individuos (en forma de huevos), con una esperanza de vida de 2 a 3 semanas permitiendo que los ensayos se realicen en menos tiempo, en espacios pequeños y a menor costo.

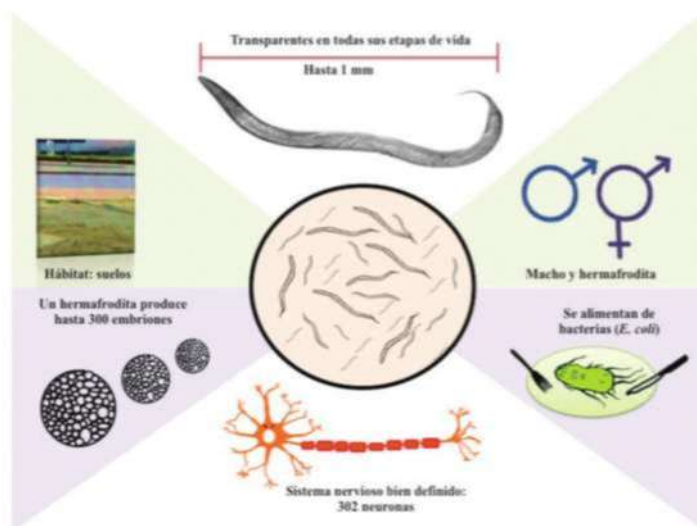


FIGURA 4. Características generales de *C. elegans*.

Investigaciones utilizando a *C. elegans* como modelo, han contribuido al descubrimiento de moléculas que presentan un amplio rango de actividades como anti-helmíntico, anti-fúngico, compuestos con actividad neuronal, entre otros. Además, y como ya hemos comentado, un gran número de intervenciones farmacológicas en el proceso de envejecimiento han sido demostradas en este modelo.

En ensayos de envejecimiento, *C. elegans* es una herramienta que puede dar información muy relevante. Una vez establecida la eficacia para prolongar el periodo de vida del compuesto, pueden utilizarse técnicas de biología molecular para determinar los genes y proteínas a través de los cuales ejercen su efecto el compuesto en cuestión. Esta prueba es sencilla y representa una estrategia rápida y económica en la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos y abre la posibilidad de descubrir nuevas vías y genes relacionado con el control del envejecimiento.

Otra ventaja indiscutible para el estudio de la proteostasis en el envejecimiento, es que estos animales poseen un sistema nervioso sencillo. Esto ha permitido encontrar evidencia genética que demuestra la relevancia del sistema nervioso en alargar la vida útil en *C. elegans*. Así, se ha encontrado que algunas cepas mutantes que tienen alteraciones en las neuronas sensoriales ciliadas, especializadas en censar las señales del entorno ambiental, y esto les confiere mayor esperanza de vida. A partir de este hecho, se ha sugerido que el sistema nervioso podría tener un papel preponderante para el desarrollo del envejecimiento.

Además de los múltiples beneficios y herramientas que hacen a los nematodos una excelente plataforma para el descubrimiento de nuevos fármacos, también se ha conseguido manipular genéticamente a estos animales para que expresen proteínas asociadas al desarrollo de enfermedades (e. g., la proteína B-amiloide, poliglutamina, α -sinucleína o formas agregadas de la enzima superóxido dismutasa 1). Todos estos modelos pueden ser excelentes herramientas para dilucidar mecanismos por los cuales actúan diferentes fármacos que hoy en día se utilizan en la práctica clínica. Como ejemplo se puede citar a las tetraciclinas, que son un grupo de compuestos utilizados para tratar daño al sistema nervioso central y cuyo mecanismo fue esclarecido utilizando cepas mutantes en *C. elegans*.

Es evidente que, al igual que todo modelo experimental, el uso de invertebrados tiene sus limitantes. Ciertamente la mayoría de la maquinaria que procesa las proteínas no está presente en los modelos de nematodos y pueden carecer de moduladores críticos de la progresión de cierta enfermedad. Sin embargo, no hay que subestimar su uso, ya que proveen una idea más clara de los posibles mecanismos que pueden estar participando en los procesos de envejecimiento y por tanto, pueden proporcionar un punto de partida para perfeccionar las estrategias a seguir en mamíferos.

Conclusiones

El mal funcionamiento de la proteostasis conduce a la acumulación de proteínas con estructura alterada, que tienden a agregarse y que generan efectos tóxicos que

conducen a la manifestación y progresión de diversas enfermedades, entre las que destacan las enfermedades neurodegenerativas. La pérdida de la eficiencia de los mecanismos moleculares encargados de la homeostasis proteica o proteostasis, se acentúa con el paso del tiempo. Esto explica porque la aparición de formas aberrantes de diversas proteínas durante el envejecimiento puede traducirse en enfermedades crónico-degenerativas. La búsqueda de terapias eficaces debe ser una prioridad de la comunidad científica y probablemente el uso de modelos sencillos y eficaces como *C. elegans* pueden convertirse en una estrategia inicial que será determinante para entender el proceso de envejecimiento-enfermedad en mamíferos. La combinación de una buena estrategia farmacológica con la búsqueda sistemática de los mecanismos de envejecimiento, permitirá abundar nuestro conocimiento de estos procesos y ser determinantes en el diseño de tratamientos efectivos para enfermedades relacionadas con alteraciones de la proteostasis en el proceso de envejecimiento.

Bibliografía de Consulta

1. Alavez S, Vantipalli MC, Zucker DJ, Klang IM, Lithgow GJ. 2011. Amyloid-binding compounds maintain protein homeostasis during ageing and extend lifespan. *Nature*. 472:226- 229.
2. Botstein D, Chervitz SA, Cherry JM. 1997. Yeast as a model organism. *Science* (NY), 277:1259.
3. Hipp MS, Park SH, Hartl FU. 2014. Proteostasis impairment in protein misfolding and aggregation diseases. *Trends Cell Biol*. 24:506- 514.
4. Invernizza G, Papaleo E, Sabate R, Ventura S. 2012. Protein aggregation: Mechanisms and functional consequences. *Int J Biochem Cell Biol*. 44:1541-1554.
5. Kaletta T, Hengartner MO. 2006. Finding function in novel targets: *C. elegans* as a model organism. *Nature Rev Drug Discov*. 5:387- 399.
6. Labbadia J, Morimoto I. 2014. Proteostasis and longevity: when does aging really begin? *F1000Prime Reports* 6:7.
7. Labbadia J, Morimoto I. 2015. The Biology of Proteostasis in Aging and Disease. *Annu Rev Biochem*. 84:435- 464.
8. Lucanic M, Lithgow GJ, Alavez S. 2013. Pharmacological lifespan extension of invertebrates. *Ageing Res Rev*. 12:445-458.
9. Xu Z, Tito AJ, Rui YN, Zhang S. 2015. Studying polyglutamine diseases in *Drosophila*. *Exp Neurol*, 274:25-41.