

# Actuaciones terapéuticas y terapia génica en la enfermedad de Parkinson

Michelly Yanay Rocobado-Pozo<sup>1</sup>, María Ruiz-Medina<sup>1</sup>, Ismael Reina-Reina<sup>1</sup>, Araceli Reyes-Molina<sup>1</sup>, José Javier Durán-Ávila<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Estudiante del Grado en Medicina de la Universidad de Granada (UGR)

## Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) cuenta en la actualidad con un gran número de alternativas terapéuticas, pero ninguna de ellas es capaz de llegar a la curación por sí misma, aunque sí tienen una importante repercusión sintomática. Así surge el interés por nuevas alternativas terapéuticas como el trasplante celular, la infusión del Factor Neurotrópico Derivado de la Glía (GDNF), la terapia celular o la terapia génica. En esta revisión se pretende dar una mirada general tanto de las terapias que actualmente existen como de las presentes y futuras líneas de investigación, destacando el papel de la terapia génica. Posteriormente, se revisan las diferentes variantes que podemos encontrar dentro de la terapia génica aplicada a la EP, tanto una terapia génica sintomática, aumentando la cantidad de dopamina en el cerebro, como una terapia génica centrada en la modificación de la enfermedad, para la que es fundamental la familia de ligandos de las células gliales. Debemos dejar claro, también, que estas líneas de investigación están aún muy lejos de aplicación clínica.

**Palabras clave:** factor neurotrópico derivado de la glía, terapia celular, terapia génica, células gliales.

## 1. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer. Es una patología en la que se ve afectada la vía nigroestriatal, con un característico déficit de producción de dopamina. En esta enfermedad encontramos síntomas motores tales como la congelación, la inestabilidad postural, la rigidez o el temblor y síntomas no motores como la ansiedad, la demencia o la depresión. Se van a abordar las distintas terapias existentes en la actualidad, haciendo especial hincapié en la terapia génica, que tiene resultados esperanzadores hasta la fecha. Dentro de esta tienen un importante papel los vectores virales que son capaces de transmitir genes que modificarán el curso de la enfermedad.

## 2. Alternativas terapéuticas de la enfermedad del Parkinson

Como bien es sabido, gran parte de la patología de la EP es la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en el sistema nigroestriatal, por lo que la podemos considerar como una buena diana para la medicina regenerativa (1).

### 2.1. Desarrollo histórico de la regeneración médica para la EP

#### 2.1.1. Trasplante de células fetales de la sustancia negra

El trasplante de células fetales de la sustancia negra se realizó con el objetivo de conseguir formar nue-

vas conexiones sinápticas, así como la síntesis de dopamina (2). A comienzos de siglo XXI, algunos estudios revelaron una recuperación insuficiente en pacientes ancianos y en algunos pacientes con discinesia tardía, pero un mayor consumo de dopamina.

Otros estudios posteriores, realizados esta vez en suspensión celular en lugar de un tejido sólido, mostraron una mejora en la función motora y una menor reacción inmune en la discinesia. De esta manera se concluyó que este trasplante puede tener fuertes efectos terapéuticos en pacientes bien seleccionados.

#### 2.1.2. Infusión del Factor Neurotrópico Derivado de la Glía (GDNF)

Un tratamiento alternativo para pacientes con EP es la inyección intraparenquimatosa de GDNF, que puede tener importantes efectos terapéuticos, especialmente si la inyección es a nivel intrastriatal (3). Si la inyección de GDNF es unilateral ha demostrado mejorar la función bilateral.

#### 2.1.3. Terapia celular

Una estrategia celular es el trasplante de células encapsuladas, que permite combinar varios tipos celulares genéticamente modificados. Estas células han sido capaces de sobrevivir hasta 6 meses in vivo con suficiente oxígeno, nutrientes y una membrana semipermeable. Esta cápsula previene rechazos inmunológicos y formaciones tumorales. Tanto las células madre mesenquimales (MSC) como las células madre neuronales (NSC) parecen ser bue-

nas candidatas para la terapia, demostrándose que el número de células que sobrevivían in vivo era mayor si previamente se habían tratado con GDNF. Las primeras parecen tener unas mayores proporciones de células dopaminérgicas si son tratadas adicionalmente con GDNF. Las segundas, las NSC, son mediadas por la secreción de factores tróficos. Hay una tercera alternativa, las células madre embrionarias (ESC), que inducen neuronas con una gran proporción de neuronas dopaminérgicas (4).

#### 2.1.4. Terapia génica

Puede así clasificarse en dos grupos: in vivo y ex vivo. En las primeras se usan vectores para la transmisión de genes, tales como adenovirus, herpes simple, retrovirus y otros vectores no virales como liposomas (5).

Las estrategias de la terapia génica para EP son las siguientes: aumentar la concentración local de dopamina, ejercer efectos neuroprotectores y reconstituyentes, mejorar el ambiente del sistema dopaminérgico de la enfermedad y normalizar genéticamente a las células anormales.

### 3. Base molecular de la terapia génica

Se calcula que alrededor del 80% de los pacientes con la EP tienen una causa idiopática, mientras que en el 20% restante de los casos, la causa es genética (6). En esta parte de la revisión se incluye una síntesis que expone los diferentes factores genéticos que influyen en la patogenia de la EP y de qué manera trascienden en ella.

La EP es un trastorno neurodegenerativo que forma parte de las denominadas sinucleinopatías (7). Estas son la segunda causa más frecuente de la EP y se caracterizan porque la alfa-sinucleína tiene tendencia a formar agregados anómalos en el citoplasma de las neuronas y células gliales. Esta alfa-sinucleína es un componente fundamental de los cuerpos de Lewy, al cual se atribuye un papel significativo en la propagación de la EP (8). Se cree que las conformaciones tóxicas de esta proteína son oligómeros y protofibrillas, y se transmiten de unas células a otras en forma de priones (esto explica la progresión de la enfermedad desde zonas basales del cerebro hasta las áreas neocorticales). Además de esta causa, en relación con esta proteína también encontramos su agregación con beta-amiloide y tau.

Así pues, en esta particular naturaleza de la alfa-sinucleína a formar agregados se han encontrado mutaciones genéticas. El gen que codifica la alfa-sinucleína es el SNCA y las mutaciones aquí encontradas hasta el momento son las p.A30P, pE46K, pH50Q, pG50D, pG51D, p.A53T, junto con duplicaciones y triplicaciones del gen.

Estas mutaciones son raras y entre ellas la más frecuente es la p.A53T (9).

Además de las mutaciones encontradas en el SNCA, se han encontrado mutaciones en el gen LRRK2, responsable de EP de herencia dominante, de penetrancia incompleta y con patología pleomórfica (10). Se han encontrado seis posibles mutaciones que segregan enfermedad en el gen que da lugar a la proteína LRRK2 (cinco tipos distintos de mutación con cambio de sentido y una supuesta mutación en sitio de empalme) (11). La LRRK2 interviene en múltiples procesos celulares como la autofagia, dinámica del citoesqueleto, cascada de quinasa, función mitocondrial y tráfico vesicular. Las mutaciones en LRRK2 son la causa más común de EP familiar de inicio tardío y, aunque aún no queda claro su papel en la fisiología celular, este reciente hallazgo nos proporciona una mejor perspectiva en la comprensión de la patogenia de EP.

Recientemente, también se identificaron mutaciones en el gen VPS35, de incidencia muy baja y responsables de EP de herencia dominante y de inicio tardío. Las mutaciones a este nivel alteran el tráfico de catepsina D, proteína implicada en la degradación de alfa-sinucleína. El VPS35, a través de endosomas y tráfico vesicular, tiene vínculos con los genes SNCA y LRRK2. En cuanto a las mutaciones que producen EP de herencia recesiva y de inicio temprano están las que afectan a los genes PARK2, PINK1, DJ-1, ATP13A2, PLA2G6 y FBX07.

Las mutaciones en PARK2 son la causa más frecuente de EP de herencia recesiva y de inicio temprano debido a una microdelección de D6S305 (12). Entre los tipos de mutaciones que tienen lugar a este nivel está el reordenamiento de exones y, en amplia mayoría, las duplicaciones y deleciones de exones. La patología que produce el PARKIN 2 es la de pérdida de neuronas en la sustancia negra.

La segunda causa genética más frecuente de EP de herencia recesiva es la que tiene lugar en el gen PINK1 (13). En relación con la forma familiar del Parkinson, encontramos el cromosoma 1p36 (PARK6) y las mutaciones en PINK1 están asociadas con este último. Concretamente, PINK1 se encuentra en la mitocondria de las células ejerciendo una función protectora sobre esta. Cuando dicha función se altera, se produce estrés celular, el cual parece estar relacionado con el desarrollo del Parkinson hereditario. Esta tiene la capacidad de fosforilar a PARK2 con el fin de regular la mitofagia a nivel mitocondrial.

Las mutaciones en DJ-1 son extremadamente raras y la proteína que codifica DJ tiene un papel relevante en la protección de las células dopami-

nérgicas frente al estrés oxidativo, así como en el mantenimiento de la circulación normal de dopamina en la vía nigroestriatal (14). Además, parece tener una actividad semejante a la de las proteínas chaperonas, puede inhibir la agregación de alfa-sinucleínas y llevar a cabo transcripciones de genes neuroprotectores y antiapoptóticos. De esta manera, protege a las células neuronales de la apoptosis en cuanto están en un ambiente de estrés oxidativo.

Otras formas hereditarias recesivas de la EP, pero más raras, son las que están causadas por mutaciones en tres genes: ATP13A2, PLA2G6, y FBOX7.

Las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (GBA1) causan la enfermedad de Gaucher, cuyos portadores no solo tienen un mayor riesgo a desarrollar EP, sino que también presentan síntomas muy parecidos a los de la EP idiopática. Se ha observado que la mutación en el gen GBA1 conlleva una disminución de la actividad de la  $\beta$ -glucocerebrosidasa, lo que provoca una disfunción lisosomal y una acumulación del sustrato glucosilceramida. Este hecho llevó a revisar el vínculo que había entre ambas enfermedades y los factores que hacen que la alfa-sinucleína monomérica se transforme hacia formas neurotóxicas y agregados oligoméricos que contribuyen a la progresión de la enfermedad (15).

Por último, cabe mencionar que los factores neurotróficos derivados de la línea celular glial (GDNF) y la neurturina son muy importantes en el mantenimiento de la supervivencia de las células neuronales, y que en los pacientes con la EP estos se encuentran desregulados y disminuidos al igual que sus receptores (9).

## 4. Terapia génica

La terapia génica es una técnica terapéutica en la que se inserta un gen funcional en las células de un paciente para corregir un defecto genético que suele causar patología, se puede realizar por medio de virus que transportan esas moléculas terapéuticas (16). Actualmente, existen dos tipos de métodos de terapia génica: la terapia génica sintomática y la terapia génica centrada en la modificación de la enfermedad (17). En el caso de la terapia génica sintomática, hablamos principalmente del transporte del enzima dopa-decarboxilasa, la AADC (que transforma la levodopa en dopamina) aumentando en el cerebro, por tanto, la dopamina, que es deficitaria en los enfermos con Parkinson (18). Esto se ha probado en animales en los que dosis más bajas de levodopa significaban dosis más altas con transporte génico de AADC, dando un efecto antiparkinsoniano. También se han usado lentivirus para transportar tirosina hidroxilasa, AADC y GTP ciclohidrolasa, cuya combinación da lugar a la do-

pamina. La unión de lentivirus y dopamina ha sido probado en animales dando, de igual manera, un beneficio antiparkinsoniano.

Por otra parte, el segundo método se centra en la familia de ligandos de células gliales, los llamados GDNF y neurturina. El transporte génico de estos factores tróficos, como la neurturina, protege el circuito nigroestriatal y la función motora (pero solo fue probado en roedores y primates no humanos). Un aspecto de relevancia fue el hecho que dicho transporte génico presentó una gran eficiencia en los ensayos preclínicos, pero fue muy ineficiente al extrapolarlo a enfermos de EP. Se cree que esto fue debido a la extensa degeneración del sistema nigroestriatal al tiempo que los pacientes son tratados y, además, las fibras nerviosas que quedan son defectuosas en los mecanismos de transporte axonal, por lo que los factores tróficos no son llevados eficientemente (19).

La terapia génica en la EP es todavía una gran incógnita, pues ningún estudio ha demostrado aún un beneficio clínico sólido en humanos. Aunque es posible una solución, actualmente solo se ha usado la terapia génica en esta enfermedad para síntomas motores, pero para otros síntomas como los psiquiátricos se necesitará una terapia génica diferente.

## 5. Nuevas alternativas terapéuticas

En lo que al tratamiento de la EP respecta, los últimos avances proponen una imitación de la naturaleza para así poder avanzar en este sentido: la administración de factores neurotróficos mediante retrovirus es una alternativa muy positiva para conseguir administrar estos factores a nuestras células diana.

En la presente revisión pretendemos abordar las principales terapias en el tratamiento de la EP. Cabe resaltar que, a diferencia de los tratamientos introducidos hasta el momento, esta nueva perspectiva pretende actuar sobre la patogenia de la enfermedad para así buscar un tratamiento efectivo y no meramente sintomático.

Los factores neurotróficos son compuestos biológicos que estimulan la regeneración celular y, por lo tanto, facilitan el proceso de curación. Para ejercer su acción se unen a receptores celulares y, posteriormente, activan las cascadas de señalización celular que regulan la mitosis, la diferenciación y la apoptosis (20).

NRTN es un análogo natural de los factores neurotróficos derivados de la línea celular glial (GDNF), comúnmente utilizado para atacar a las neuronas dopaminérgicas en animales con EP (21). Sus efectos observados incluyen el retraso de la de-

generación de las neuronas, la protección selectiva de las neuronas dopaminérgicas y la mejora general del funcionamiento neuronal. La administración de este factor fue probada por Gasmi et al. en 2007, se realizaron ensayos con animales para lograr el suministro estriatal de NRTN utilizando CERRE-120 (virus adenoasociado tipo 2 - AAV2). Desde entonces, la administración de este factor ha supuesto una alternativa muy prometedora en el tratamiento de la EP.

Con respecto a NTR, se ha demostrado que tiene efectos beneficiosos en la EP idiopática, gracias a su efecto integrador de injertos en la sustancia negra (22).

Los estudios de Iwakura desvelaron que existía un déficit en la expresión de EGF en los cerebros post mortem de los pacientes con EP. De esta forma, se pensó que la administración de este factor sería una alternativa prometedora en el tratamiento de la EP (23).

Gobernado et al. administró LGF en ratas y observó una posible actividad neuroprotectora. LGF es un mitógeno hepático que promueve la proliferación de varios tipos de células y facilita la regeneración de tejidos. Tras la aplicación periférica de LGF en cuerpo estriado izquierdo, aumentó de forma unilateral la brotación de los terminales positivos para la tirosina hidroxilasa y la expresión del transportador de dopamina. LGF también estimuló la fosforilación y regulación de proteínas críticas para la supervivencia celular, incluidos Bcl2 y Akt (24).

Haciendo referencia a la administración de genes basados en retrovirus, podemos decir que el objetivo de estos sistemas de administración es hacer llegar genes a las células diana, utilizando como medio de transporte virus, en este caso utilizaremos lentivirus (25). Una vez que los genes objetivo se empaquetan en vectores virales, convierten su ARN monocatenario en un ADN bicatenario que puede integrarse de manera estable en el genoma del huésped. El vector integrado, llamado provirus, sufre replicación y transcripción en el genoma del hospedador, lo que produce los ARNm virales y también el ARN empaquetado.

Cabe destacar la importancia de controlar el uso no tan noble de estos sistemas, como la sobreexpresión de genes.

## 6. Conclusión

Actualmente, podemos clasificar la enfermedad del Parkinson como una patología con una etiología multifactorial, así como con una gran influencia genética. En nuestros días, las terapias existentes se centran casi exclusivamente en la sintomatología,

sin embargo, los estudios que se están llevando a cabo con terapia génica suponen una alternativa dirigida directamente a la raíz del problema. A través de los argumentos que se han ido refiriendo a lo largo de la revisión, se puede llegar a la conclusión de que la terapia génica puede resultar beneficiosa en el tratamiento de esta enfermedad, aunque esto no haya sido concluyente en la totalidad de los artículos revisados. Numerosas son las vías que aún quedan por explorar en este campo de la genética, lo cual augura un futuro esperanzador para la enfermedad del Parkinson.

## Conflicto de intereses

Los autores de la revisión científica declaran no presentar ningún tipo de conflicto de intereses.

## Referencias

1. Yashura T, Kameda M, Agari T, Date I. Regenerative Medicine for Parkinson's Disease. *Neurol Med Chir.* 2015; 55: 113-123.
2. Lindvall O, Rehnström S, Gustavii B, et al. Fetal dopamine-rich esencephalic grafts in Parkinson's disease. *Lancet.* 1998; 2: 1483-1484.
3. Love S, Plaha P, Patel NK, Hotton GR, Brooks DJ, Gill SS. Glial cell line-derived neurotrophic factor induces neuronal sprouting in human brain. *Nat Med.* 2005; 11: 703-704.
4. Kawasaki H, Mizuseki K, Nishikawa S, et al. Induction of mid-brain dopaminergic neurons from ES cells by stromal cell-derived inducing activity. *Neuron.* 2000; 28: 31-40.
5. Yasuhara T, Date I. Gene therapy for Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 2009; 73: 01-309.
6. Bhat S, Acharya UR, Hagiwara Y, Dadmehr N, Adeli H. Parkinson's disease: Cause factors, measurable indicators, and early diagnosis. *Comput Biol Med.* 2018; 102: 234-41.
7. Toulorge D, Schapira AHV, Hajj R. Molecular changes in the post-mortem parkinsonian brain. *J Neurochem.* 2016; 139: 27-58.
8. Schulz JB, Hausmann L, Hardy J. 199 years of Parkinson disease - what have we learned and what is the path to the future? *J Neurochem.* 2016; 139: 3-7.
9. Hernandez DG, Reed X, Singleton AB. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *J Neurochem.* 2016; 139: 59-74.
10. Weisenborn DMV, Giesert F, Wurst W. Diversity matters - heterogeneity of dopaminergic neurons in the ventral mesencephalon and its relation to Parkinson's Disease. *J Neurochem.* 2016; 139: 8-26.
11. Goedert M, Jakes R, Anthony Crowther R, Grazia Spillantini M. Parkinson's Disease, Dementia with Lewy Bodies, and Multiple System Atrophy as alpha-Synucleinopathies. *Methods Mol Med.* 2001; 62: 33-59.
12. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron.* 2004; 44: 601-607.
13. Matsumine H, Yamamura Y, Hattori N, et al. A microdeletion of D6S305 in a family of autosomal recessive juvenile parkinsonism (PARK2) Genomics. 1998; 49: 143-146.
14. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science.* 2004; 304: 1158-1160.
15. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science.* 2003; 299: 256-259.
16. Man JHK, Groenink L, Caiazzo M. Cell reprogramming approaches in gene- and cell-based therapies for Parkinson's disease. *J Control Release.* 2018; 286: 114-24.
17. Kordower JH, Bjorklund A. Trophic factor gene therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013; 28(1): 96-109.
18. Mittermeyer G, Christine CW, Rosenbluth KH, et al. Long-term evaluation of a phase 1 study of AADC gene therapy for Parkinson's disease. *Hum Gene Ther.* 2012; 23(4): 377-381.
19. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, et al. Disease duration

- and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 136(Pt 8). 2013; 136(Pt 8): 2419–2431.
20. Barker RA. Parkinson's disease and growth factors -- are they the answer?. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(Suppl 3): 181–184.
  21. Ye M, Wang XJ, Zhang YH, et al. Transplantation of bone marrow stromal cells containing the neurturin gene in rat model of Parkinson's disease. *Brain Res.* 2007; 1142: 206–216.
  22. Mogi M, Togari A, Kondo T, et al. Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 1999; 270(1): 45–48.
  23. Iwakura Y, Piao YS, Mizuno M, et al. Influences of dopaminergic lesion on epidermal growth factor-ErbB signals in Parkinson's disease and its model: Neurotrophic implication in nigrostriatal neurons. *J Neurochem.* 2005; 93(4): 974–983.
  24. Gonzalo-Gobernado R, Calatrava-Ferreras L, Reimers D, et al. Neuroprotective Activity of Peripherally Administered Liver Growth Factor in a Rat Model of Parkinson's Disease. *PLoS One.* 2013; 8(7): 67771.
  25. Palfi S, Gurruchaga JM, Lepetit H, et al. Long-Term Follow-Up of a Phase I/II Study of ProSavin, a Lentiviral Vector Gene Therapy for Parkinson's Disease. *Hum Gene Ther Clin Dev.* 2018; 29(3): 148–55.
  26. Qudrat A, Unni N. Theoretical Approaches to Lentiviral Mediated Neurotrophin Delivery in Potential Treatments of Parkinson's Disease. *Yale J Biol Med.* 2016; 89(2): 215–25.

## Anexo I: Tablas

| Opción terapéutica  | Ventaja  | Desventaja  |
|---------------------|--|---|
| Medicación (L-Dopa) | Consumo oral<br>Menos invasivo<br>Rápida eficacia            | Discinesia inducida<br>Efectos sistémicos colaterales<br>Efectos sistémicos a largo plazo |
| Cirugía             | Efecto dramático<br>Mayor selectividad<br>Rápida eficacia    | Invasividad<br>Mecanismo insoluble<br>Cuidado médico caro                                 |
| Rehabilitación      | Seguridad<br>Bajo cuidado médico<br>Mejora del estado mental | Débil efecto<br>Efecto gradual<br>Continuidad requerida                                   |

**Tabla 1:** Ventajas y desventajas de las terapias existentes en la enfermedad de Parkinson

Fuente: Regenerative Medicine for Parkinson's Disease (1)

| Factor de crecimiento                  | Función  |
|--|--|
| Neurturina (NRTN)                      | Reduce la degeneración neuronal  |
| Neurotrofina (NTR)                     | Permitirá la integración del injerto nigral en el tejido neuronal  |
| Factor de crecimiento epidérmico (EGF) | Regula la expresión de receptores EGF  |
| Factor de crecimiento hepático (LGF)   | Promueve la proliferación y regeneración en la sustancia negra, <i>pars compacta</i> y regiones de degeneración de neuronas dopaminérgicas |

**Tabla 2:** Principales factores neurotróficos implicados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Fuente: Theoretical Approaches to Lentiviral Mediated Neurotrophin Delivery in Potential Treatments of Parkinson's Disease (26).

