

INVESTIGACIÓN ACTUAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON:

Hacia dónde vamos

Silvia Jesús Maestre | Pablo Mir Rivera

Unidad de Trastornos del Movimiento Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica Instituto de Biomedicina de Sevilla Hospital Universitario Virgen del Rocío, CSIC Universidad de Sevilla Sevilla





El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (EP) sigue basándose en criterios eminentemente clínicos. Hasta la actualidad, los criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido han sido los más empleado en la práctica clínica diaria y en el ámbito de la investigación. Éstos se se basan en la presencia de determinados signos clínicos y en la ausencia de criterios de exclusión. Sin embargo, recientemente, la Sociedad Internacional de Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento han publicado unos nuevos criterios que revisan los previos e incluyen determinados aspectos en relación con los avances actuales en el conocimiento de la enfermedad. Con estos criterios se ha intentado clasificar la EP en tres grupos según la evolución de la misma. Así, se identifican:

_EP preclínica: el proceso neurodegenerativo ha comenzado pero todavía no existen signos o síntomas de la enfermedad.

_EP prodrómica: el proceso neurodegenerativo ha comenzado y existen signos y/o síntomas de la enfermedad pero no cumplen criterios de enfermedad de Parkinson clínica.

_EP clínica: aparecen signos y/o síntomas motores definitorios (bradicinesia, temblor, rigidez) sin criterios de exclusión absolutos.

Con la introducción de las definición de EP prodrómica, se introducen una serie de marcadores clínicos, tanto motores como no motores, así como una nueva categoría, los marcadores de neuroimagen.

Actualmente, el objetivo de muchas líneas de investigación recae en la identificación de sujetos en la fase preclínica y prodrómica de la enfermedad, previo a que los síntomas y signos definitorios de EP clínica aparezcan. Con ello se pretende evaluar los mecanismos fisiopatológicos que inducen a la conversión de una fase a otra e incidir sobre ellos, para evitar o paliar los síntomas de la fase clínica EP.





Un biomarcador es una característica o señal biológica que se puede medir de forma objetiva y puede ser evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, o procesos patológicos (enfermedades) o de respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. La identificación de biomarcadores permite reconocer las personas que están en riesgo de desarrollar la enfermedad y realizar un seguimiento de la evolución de la misma. Además, la combinación de biomarcadores permite identificar a sujetos en fases preclínicas y prodrómicas de la enfermedad.

Los biomarcadores biológicos proceden de diferentes fuentes de información, bien de marcadores genéticos, moleculares o de neuroimagen.



Biomarcadores moleculares

El concepto marcador bioquímico encuadra principalmente marcadores extraídos de fluidos corporales tales como la sangre periférica, el líquido cefalorraquideo, y la orina. La búsqueda de un biomarcador bioquímico sensible y específico de la EP es un área muy activa en la comunidad científica internacional y son multitud los biomarcadores descritos que guardan una relación con la EP. Idealmente, el biomarcador debe ser lo menos invasivo posible, y además de tener capacidad diagnóstica, tener también capacidad pronóstica (saber cómo va a evolucionar la enfermedad) y de reflejar la severidad de la enfermedad.

Dentro de los factores que influyen en la génesis de la EP, se han descrito que los fenómenos neuroinflamatorios o el aumento del estrés oxidativo pueden influir en la aparición de la enfermedad. Así, actualmente, el papel de marcadores que intervienen en estos procesos están siendo objeto de evaluación en la EP (1).

Siguiendo esta línea, se han identificado biomarcadores como el ácido úrico, la bilirrubina o el colesterol como moléculas que podrían actuar como marcadores relacionados con la enfermedad o con su evolución. Por otro lado, otras moléculas como la homocisteina parecen estar en relación con otros signos de la enfermedad, como con la aparición de deterioro cognitivo o demencia.



Siguiendo esta línea de biomarcadores moleculares, se están realizando grandes esfuerzos para identificar marcadores relacionados con la enfermedad en la fase prodrómica. La identificación de estos indicadores podría ser de utilidad para determinar qué factores influyen en la conversión a la fase motora de la enfermedad y poder actuar sobre los mismos.



Biomarcadores **genéticos**

En la EP, existen una serie de factores genéticos que pueden aumentar la susceptibilidad a sufrir la enfermedad. En los últimos años, además de los factores de susceptibilidad, se han evaluado factores genéticos que pueden influir en la respuesta al tratamiento (fármaco-genética) y en la evolución de la enfermedad.

La fármaco-genética es un área activa de investigación en los últimos años. En la actualidad, se han identificado diferentes variaciones genéticas en genes que codifican proteínas que intervienen en el metabolismo de la levodopa y que pueden influir, por tanto, en la respuesta al tratamiento dopaminérgico. Hallazgos como los descritos pretenden sentar las bases de una medicina personalizada, identificando de forma individual estos factores y administrando fármacos en base al genotipo o características genéticas del paciente.

Siguiendo esta tendencia, también se han identificado variaciones genéticas como factores de riesgo asociadas a determinadas condiciones relacionadas con la EP como el trastorno de control de impulsos, el deterioro cognitivo o la presencia de discinesias inducidas por levodopa (2).





Neuroimagen estructural

Resonancia magnética (RM)

Debido al desarrollo de escáneres de alta resolución (3Teslas (3T)), la RM ha cobrado importancia para el desarrollo de biomarcadores estructurales en la EP. Existen determinadas secuencias de imagen que se emplean para detectar precozmente niveles de atrofia en pacientes con EP como son las secuencias T1 3D. Estudios recientes han observado que los niveles de atrofia son mayores en pacientes con deterioro cognitivo leve que en pacientes sin síntomas cognitivos, y aun más severos en pacientes con demencia. Estos estudios coinciden en que la atrofia de algunas zonas del cerebro como el hipocampo puede ser un signo temprano de desarrollo de deterioro cognitivo. Es por ello, que se plantea hoy en día el uso de RM estructural como biomarcador prodrómico de la demencia en la EP.

Existen otras secuencias que nos proporciona la RM y que están siendo estudiadas actualmente en la EP. Así, las secuencias con tensor de difusión han sido objeto de estudio en los últimos años. Se ha evidenciado que los parámetros de difusión pueden diferir entre sujetos sanos y pacientes con EP e incluso con otros parkinsonismos neurodegenerativos. Es por ello que la RM con esta secuencia de difusión se plantea como nueva prueba diagnóstica de la EP. Además, trabajos recientes han planteado un nuevo

método de análisis que permite monitorizar longitudinalmente la degeneración de la sustancia negra y estas mediciones se pueden correlacionar con las manifestaciones clínicas de la enfermedad y ser de utilidad para valorar la evolución de la enfermedad.

Neuroimagen funcional

Las técnicas funcionales de medicina nuclear como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) han mostrado una destacada contribución al conocimiento de la fisiopatología de las distintas enfermedades neurodegenerativas así como al diagnóstico en las fases más incipientes de la EP.

SPECT con [123I]FP-CIT

En la EP existe una neurodegeneración de la via nigroestriatal que conecta las neuronas dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia negra con el estriado (caudado y putamen). El SPECT con [123I]FP-CIT permite visualizar in vivo la actividad del transportador de dopamina (DAT), y es por tanto un indicador del estado de las neuronas presinápticas. Esta prueba se altera cuando existe un proceso degenerativo a nivel nigroestriatal, que sucede en diferentes parkinsonismos neurodegenerativos incluyendo la EP (3). Es así una prueba sensible y usada en la práctica clínica diaria, pero no es específica de la EP. Sin embargo, el patrón de afectación proporciona información clínica y pronóstica. En los últimos



años se ha descrito que el patrón de afectación del SPECT se puede correlacionar con determinadas características de la enfermedad y por tanto puede actuar de marcador al desarrollo de las mismas. Por ejemplo, una mayor afectación a nivel del putamen posterior se correlaciona con una mayor severidad en los síntomas motores y un SPECT más patológico con un subtipo rígido-acinético, el cual está asociado con una progresión más rápida, y por tanto con un peor pronóstico. Además, recientemente se ha descrito que pacientes con bajos niveles de DAT estriatal en fases tempranas tenían un riesgo incrementado de desarrollar discinesias inducidas por levodopa precozmente. De manera similar, hay estudios recientes que destacan el potencial del SPECT para predecir el desarrollo de trastorno de control de impulsos, y el deterioro cognitivo. Es por ello, que la prueba de SPECT realizada basalmente para el diagnóstico puede dar información sobre la evolución futura del paciente y por tanto ayudar en la toma de medidas terapéuticas oportunas.

PET ALFA-SINUCLEINA

La alfa-sinucleina es una proteina que se acumula en el cerebro de pacientes con EP. Este acúmulo se relaciona con la degeneración de las células y su propagación hacia diferentes áreas cerebrales y está asociado a la evolución de la enfermedad. En la actualidad, las líneas en este campo están encaminadas hacia el desarrollo de un PET que detecte y cuantifique

estos depósitos de alfa-sinucleina. Para ello es preciso la creación de un trazador que presente afinidad y especificidad a esta molécula y que permita su detección in vivo a nivel cerebral. El desarrollo de técnicas como esta puede suponer una herramienta útil para valorar el efecto de tratamientos que promuevan la eliminación de la alfa-sinucleina a nivel cerebral. Así actuaría como un marcador de la evolución de la enfermedad y valdría para cuantificar la eficacia de tratamientos futuros.





Clásicamente, el uso de modelos animales y celulares que reproduzcan los mecanismos fisiopatológicos que aparecen en la EP han presentado múltiples limitaciones. Así los modelos previos no reproducían de forma fidedigna los mecanismos de muerte celular y la sintomatología asociada a la enfermedad. Sin embargo, en la última década, el uso de las células madre pluripotenciales inducidas (IPS) ha representado un avance en el campo de los modelos de EP. Las IPS son un tipo de "células madre" que pueden proceder de diferentes fuentes (piel, células gástricas, etc) y pueden ser reprogramadas a diferentes tipos de células. En el caso de la EP, la reprogamación iría dirigida hacia neuronas dopaminérgicas y con ello se elaborarían modelos de EP.

Con la utilización de modelos de EP procedentes de IPS se pueden explorar los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en la EP y ayuda a comprender mejor las causas de la misma.

Otro uso de los modelos basados en IPS tiene como objetivo evaluar la respuesta a diferentes medidas terapéuticas. Por un lado, con la generación de células dopaminérgicas que sirven como modelo parkinsoniano, se pueden realizar screenings masivos de nuevos tratamientos. Otra vía que se genera desde las IPS en cuanto a medidas terapéuticas viene de la mano de la terapia celular. Existen estudios que están evaluando los trasplantes de neuronas dopaminérgicas procedentes de IPS en modelos animales de EP, pudiendo surgir en el futuro como otra alternativa de tratamiento.





Tratamiento **neuroprotector**

Como se ha mencionado previamente, existen una serie de factores bioquímicos y genéticos que influyen en la génesis de la EP. Algunos de estos factores han sido estudiados como elementos que puedan modificar el curso de la EP. Hasta la actualidad no han sido encontradas moléculas o sustancias que frenen o paren la evolución de la enfermedad. Sin embargo, existen varios estudios que están evaluando el papel de sustancias derivadas de la cafeína o la nicotina como factores neuroprotectores hacia la EP.

Tratamiento que disminuya la agregación y propagación de la alfa-sinucleina

La alfa-sinucleina, como se ha descrito, es una molécula cuya agregación dentro y fuera de la célula genera un ambiente tóxico y contribuye a la neurodegeneración presente en la EP. En la actualidad se están desarrollando terapias que disminuyan el nivel extracelular de agregados de alfa-sinucleina, así como limitar su propagación de una célula a otra. Con ello, el objetivo es enlentecer o parar la evolución de la enfermedad.

Los inmunomoduladores son sustancias empleadas en diferentes enfermedades que actúan frenando procesos patológicos, como reacciones inflamatorias o que actúan neutralizando determinadas moléculas. Con el desarrollo de inmunomoduladores con aplicación en la EP se pretende mediar el efecto tóxico de la alfa-sinucleina mediante dos vías:

- _Inmunoterapia activa mediante la creación de vacunas. En la actualidad existen dos ensayos clínicos en los que se está evaluando la efectividad de una vacuna dirigida contra la alfa-sinucleina. Ésta está siendo testada en dos grupos de pacientes con EP, uno en fases tempranas y otro en fases avanzadas. Los resultados de estos estudios no están disponibles en el momento actual.
- _Inmunoterapia pasiva mediante el uso de anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales forman

parte del tratamiento actual de otras enfermedades como la esclerosis múltiple o la artritis reumatoide. Sin embargo, su efectividad frente a enfermedades como la EP no está siendo objeto de estudio hasta el momento actual.

Conclusiones

Con la integración de la información proporcionada por los biomarcadores procedentes de diferentes fuentes biológicas, las diferentes líneas de investigación actuales pretenden establecer las bases de una medicina personalizada e individualizada. Asimismo, con los nuevos avances en los modelos de EP. el futuro apunta hacia el uso de células madre pluripotenciales inducidas hacia la creación de modelos de enfermedad que nos permitan ahondar y testar de forma masiva fármacos para la enfermedad. Por otro lado, con el desarrollo de técnicas que marquen la alfa- sinucleina y con los tratamientos que actúan sobre ella se pretende alcanzar terapias que modifiquen el curso de la enfermedad, pudiendo proporcionar a los pacientes un futuro más alentador y con una mayor calidad de vida.



Bandres S, Duran R, Barrero F, Ramirez M, Vives F. [Proteomic biomarkers in Parkinson's disease]. Rev Neurol. 2014;58(4):166-74.

Toribio-Diaz ME, Carod-Artal FJ. [Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease and factors predicting its becoming dementia]. Rev Neurol. 2015;61(1):14-24.

Arbizu J, Luquin MR, Abella J, de la Fuente-Fernandez R, Fernandez-Torron R, Garcia-Solis D, et al. [Functional neuroimaging in the diagnosis of patients with Parkinsonism: Update and recommendations for clinical use]. Revista espanola de medicina nuclear e imagen molecular. 2014;33(4):215-26.





