

Gustavo Paratcha

Fernanda Ledda

Instituto de Biología Celular y Neurociencia  
(IBCN), UBA-Conicet

# GDNF: una esperanza para el tratamiento del Parkinson

## El mal de Parkinson

La enfermedad de Parkinson, que lleva el nombre del cirujano inglés James Parkinson (1755-1824), quien la describió en 1817, es un trastorno neurodegenerativo que progresa lentamente y en estos momentos no tiene cura. Mediante mecanismos desconocidos causa la muerte de neuronas de la *sustancia negra*, denominación dada a una estructura que se encuentra en la base del cerebro. En su estado normal, esas neuronas son *dopaminérgicas*, es decir, entre otras cosas, producen y liberan el neurotransmisor *dopamina*. (Los neurotransmisores son moléculas que permiten la comunicación entre diferentes neuronas.) Se piensa que la deficiencia de dopamina sobrevenida en esa zona del cerebro por el progreso del Parkinson es el

origen de las dificultades motrices propias de los pacientes de esa dolencia, las que incluyen temblores, rigidez, lentitud de movimientos e inestabilidad.

Si bien la dopamina parece estar en el centro de la enfermedad, muchos de sus síntomas se relacionan con otros neurotransmisores, como acetilcolina, serotonina y noradrenalina. Sin embargo, los medicamentos disponibles actualmente solo procuran sustituir la dopamina perdida, pero no llegan a la raíz del problema, que es la destrucción progresiva de las neuronas productoras de dicho neurotransmisor. Se estima que hoy existen en el mundo más de seis millones enfermos de Parkinson. Como su incidencia aumenta con la edad, la mayor expectativa de vida lleva a un constante incremento del número de pacientes.

### ¿DE QUÉ SE TRATA?

El GDNF es una proteína producida por el organismo que, entre otras cosas, restaura neuronas deterioradas por la enfermedad de Parkinson. Experimentos de laboratorio sugieren que podría marcar un camino promisorio para tratar dicha dolencia.

## Factores neurotróficos

Los factores neurotróficos son proteínas producidas por el organismo que regulan la supervivencia, la maduración y el mantenimiento de diferentes poblaciones de neuronas. Contribuyen activamente así al establecimiento de las conexiones neuronales.

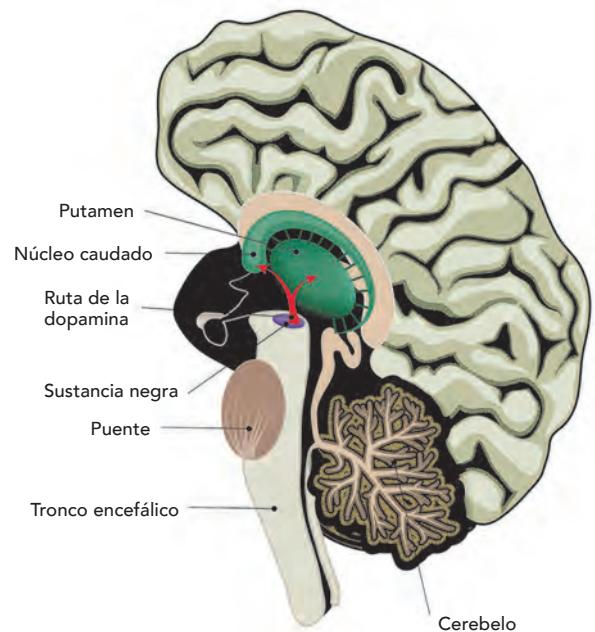
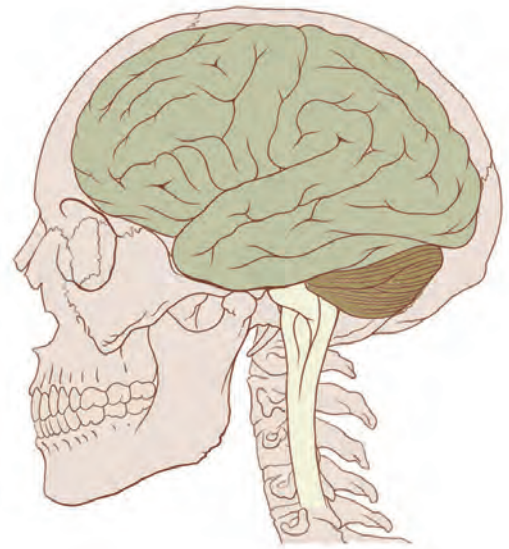
Se han identificado distintas familias de factores neurotróficos en el sistema nervioso de los mamíferos, entre los que se cuenta el factor neurotrófico derivado de la glía (conocido como GDNF, por su nombre en inglés: *glial cell line-derived neurotrophic factor*), que es uno de los más estudiados y en cuya producción intervienen tanto las neuronas como las células gliales. Su acción permite que se regeneren las esbeltas prolongaciones o axones de las neuronas que hayan sido dañadas, lo cual se verificó tanto en ensayos *in vitro* como en seres vivos. Los estudios muestran que la abundancia de estos factores —y de las estructuras de la membrana celular con las que se vinculan, llamadas receptores— aumentan en respuesta al daño neuronal, lo que llevó a pensar que los factores neurotróficos proveen protección endógena a poblaciones neuronales vulnerables.

El GDNF fue descubierto en 1991 por investigadores de Synergen Inc., una compañía estadounidense de biotecnología. En 1993, luego de muchos estudios de laboratorio, la comunidad científica reconoció su capacidad de favorecer la supervivencia de neuronas dopaminérgicas del sistema nervioso central. Los resultados alentadores obtenidos en ensayos preclínicos del GDNF en animales llevaron a encarar la siguiente etapa de la investigación: los ensayos clínicos en pacientes humanos.

## Ensayos clínicos del GDNF

En las pruebas de laboratorio y los ensayos clínicos realizados hasta el momento se han utilizado distintas vías de administración del factor neurotrófico GDNF. En esos experimentos se utiliza GDNF de origen recombinante, es decir, producido artificialmente para uso experimental. Pero dado que dicha proteína recombinante no atraviesa la barrera hematoencefálica —una barrera de alta selectividad que protege al sistema nervioso central—, es necesario aplicarla localmente, es decir, en la sustancia negra, el sitio donde se encuentran las neuronas dopaminérgicas.

Se han llevado a cabo muchos ensayos con ratones y ratas para evaluar la eficiencia del GDNF recombinante como agente protector de las neuronas dopaminérgicas. Su aplicación local a animales que exhibían deterioro de la sustancia negra cerebral por haberseles suministrado drogas tóxicas para las neuronas dopaminérgicas (llamadas MPTP y 6-OHDA) produjo la restauración de las neuronas



Ubicación del cerebro en el cráneo humano (arriba) y corte esquemático del cerebro en el que se indica la ubicación de la sustancia negra (violeta), el sitio cerebral que produce el neurotransmisor dopamina cuya ruta señalan las flechas rojas. El núcleo caudado y el putamen forman el cuerpo estriado (verde).

afectadas, es decir, puso en evidencia el efecto neuroprotector del GDNF.

Por otro lado, en diferentes estudios clínicos de pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con la proteína recombinante también administrada localmente no se obtuvieron hasta el momento resultados muy alentadores. Esto podría deberse a diversos factores, entre ellos, las dosis del GDNF utilizadas, las rutas de aplicación y los criterios empleados para la selección de los pacientes sometidos a los ensayos. Sin embargo, el principal factor li-

mitante podría haber sido que el nivel resultante de la proteína en los tejidos cerebrales tratados (a los que se suele denominar tejidos blanco del tratamiento) no fuese el adecuado. Los resultados de las pruebas llevan a pensar que se obtendría mayor efecto neuroprotector infundiendo el GDNF en forma sostenida y localizada.

Algunos investigadores han sugerido recurrir a *terapia génica* para tratar la enfermedad de Parkinson, es decir, a insertar en el genoma del paciente información genética nueva que origine la producción de mayor cantidad del GDNF en células vecinas a las neuronas afectadas. Para hacer esa modificación genética se echa mano a virus (técnicamente, a *vectores virales*). En estudios preclínicos, es decir, sobre organismos modelo, se encontró que así se alcanza una buena producción del GDNF en el cerebro y, en contraposición con el uso de la proteína recombinante, se logra una mejor difusión del GDNF en el área cerebral en que se encuentran las neuronas afectadas.

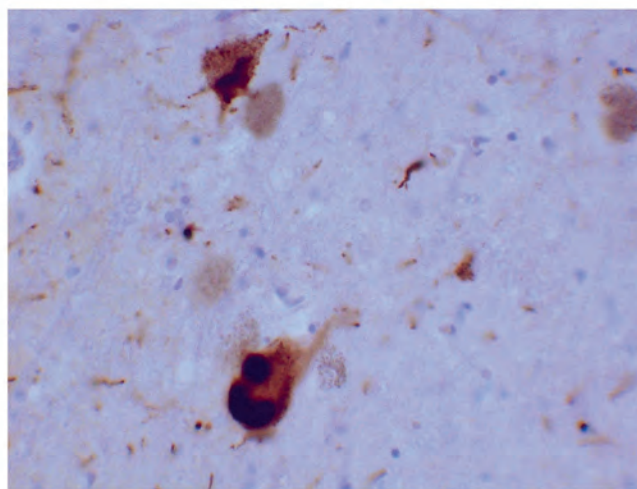
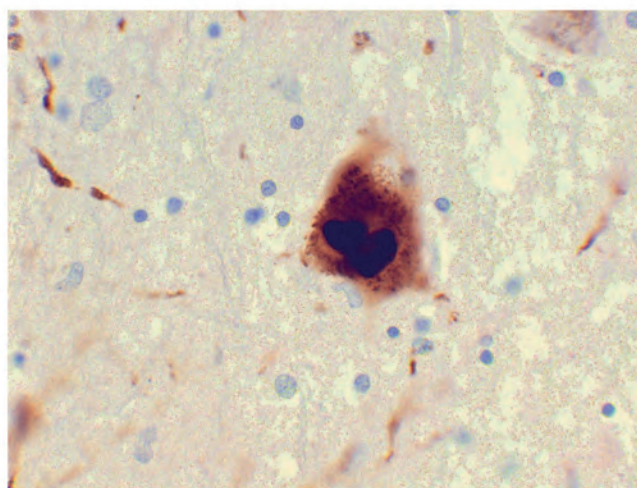
En estudios experimentales sobre la administración del GDNF recurriendo a virus se lograron efectos neuroprotectores y neurorestauradores tanto en roedores como en monos que habían sido tratados con drogas para eliminar las neuronas dopaminérgicas. Sin embargo, dicha forma de administración no fue eficaz en el caso de neuronas dopaminérgicas con altos niveles de agregados de la proteína *alfa-sinucleína*. Esta es la principal componente de unas formaciones llamadas *cuerpos de Lewy* en recuerdo del neurólogo alemán emigrado a los Estados Unidos Fritz Heinrich Lewy (1885-1950), que los describió en 1912 y constituyen un importante indicador (técnicamente, *marcador*) de la presencia de Parkinson. Lo último sugiere que las posibilidades terapéuticas de la terapia génica dependerían del grado de avance de la enfermedad.

Otra forma de terapia génica investigada actualmente para incrementar el nivel del GDNF en el cerebro es la *edición genética ex vivo*, que consiste en alterar en el laboratorio los genes de células extraídas del paciente para que tengan la capacidad de producir el GDNF y luego reintroducirlas en su organismo (*ex vivo* se opone a *in vivo*, que es hacer la alteración en el propio organismo). La base empírica que sustenta este enfoque es el hecho de que se han implantado células progenitoras (*stem cells*) neuronales que producen el GDNF en diferentes regiones del cerebro de ratas tratadas con drogas inductoras de neurodegeneración, y que el implante ha demostrado tener un efecto neuroprotector.

También se está evaluando en estos momentos la liberación del GDNF por células encapsuladas en polímeros, que permiten hacerlo en forma local en la sustancia negra y pueden ser removidas. Igualmente se analiza la utilización de nanopartículas biodegradables aplicadas fuera del cerebro, capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y de liberar el factor neurotrófico lentamente en el área deseada. Si bien se ha obtenido resultados prometedores

utilizando ratas y ratones, no se ha emprendido aún ensayos clínicos. El tiempo revelará si de estos intentos resultan instrumentos eficaces y no invasivos de terapia génica con el GDNF para el Parkinson.

Las terapias anteriores podrían apuntar a frenar la progresión del Parkinson. Hay otras que buscan reemplazar las neuronas dopaminérgicas eliminadas como consecuencia de la enfermedad. Entre ellas están los trasplantes de tejido encefálico embrionario rico en células capaces de transformarse en neuronas dopaminérgicas. En experimentos de laboratorio, se observó que esas nuevas neuronas dopaminérgicas contribuyeron a restaurar la liberación de dopamina y generaron mejoras en los pacientes estudiados, pero el seguimiento de estos reveló que entre once y dieciséis años después una pequeña cantidad de las nuevas neuronas presentaron cuerpos de Lewy, indicador de la presencia de Parkinson. Entre las dificultades de este tratamiento se cuentan la limitada



Microfotografías de la sustancia negra de un enfermo de Parkinson en las que se distinguen los cuerpos de Lewy (manchas oscuras mayores). La barra que da la escala mide 40 micrómetros. Suraj Rajan, Wikimedia Commons.



disponibilidad de tejido encefálico embrionario y la alta variabilidad de los resultados de los trasplantes.

Recurrir al GDNF como agente neurorestaurador de neuronas dopaminérgicas deterioradas parece un camino terapéutico prometedor si se tiene en cuenta que los primeros síntomas motores del Parkinson solo aparecen luego de que el paciente haya perdido más del 60% de dichas neuronas. Al mismo tiempo, esta característica de la enfermedad hace necesario encontrar una forma de diagnosticarla antes de la aparición de sus síntomas.

Se puede concluir que una exitosa terapia de la enfermedad de Parkinson debería combinar la acción del GDNF como agente neurorestaurador de neuronas dopaminérgicas deterioradas con acciones que detengan el progreso de la enfermedad. Así, un posible camino podría ser el trasplante de células progenitoras neuronales genéticamente modificadas para que secreten factores neurotróficos protectores (entre ellos, el GDNF) en las zonas del cerebro en que se requiere mantener sin merma la liberación del neurotransmisor dopamina.

## Perspectivas futuras

Quizá muchos ensayos clínicos fallaron en el pasado porque distintos grupos de pacientes de Parkinson responden de manera diferente a los tratamientos, a pesar de que las características y los síntomas de sus enfermedades son bastante similares. Por ello, se hubiese necesitado estudiar por separado esos grupos, es decir, estratificar los pacientes objeto de los estudios clínicos.



Además, como solo una fracción de los pacientes sometidos a ensayos clínicos responde al tratamiento, en la lectura y la difusión de los resultados de esos ensayos tienden a dominar las noticias acerca de los que no hicieron progresos significativos, y a eclipsarse las que describen al más pequeño grupo para los que el tratamiento fue exitoso.

También, los resultados desalentadores de ensayos clínicos pueden haberse debido a las profundas diferencias que existen en el estado y la función de las neuronas dopaminérgicas de pacientes con Parkinson avanzado. Igualmente, quizá no se eligieron los animales adecuados para realizar los ensayos preclínicos de la enfermedad, ya que los modelos animales deberían ser tales que sufran procesos neuropatológicos semejantes a los encontrados en pacientes humanos, cosa que no siempre acontece.

Sin embargo, en el estado actual del conocimiento la ausencia de efectos terapéuticos en ensayos clínicos con GDNF no debería considerarse un fracaso sino una oportunidad o un desafío para redoblar esfuerzos en la dirección de mejorar los conocimientos básicos, los enfoques teóricos y las prácticas experimentales. Así, debemos avanzar en el estudio de los mecanismos que subyacen a los efectos neuroprotectores y regenerativos del GDNF. También necesitamos mejorar la administración cerebral del GDNF y buscar nuevas vías para estimular la actividad de las neuronas dopaminérgicas.

En 2007, Maart Saarma, de la Universidad de Helsinki, describió un nuevo factor neurotrófico que recibió el nombre de *factor neurotrófico dopaminérgico cerebral* (conocido por CDNF, sigla de *cerebral dopamine neurotrophic factor*), cuya forma de acción parece diferir sustancialmente de la del GDNF.

La terapia conjunta con ambos factores podría llegar a usarse para proteger, reparar y activar en forma más eficiente a las neuronas dopaminérgicas del cerebro enfermo.

Indudablemente, la impresionante cantidad de datos acumulados hasta ahora debería ser el estímulo que alimente futuros esfuerzos e impulsen al GDNF al uso clínico como un efectivo agente terapéutico capaz de detener o revertir la progresión de la enfermedad de Parkinson. **CH**

## GLOSARIO

**Alfa-sinucleína.** Proteína que constituye la principal componente de los cuerpos de Lewy.

**Axones.** Largas y esbeltas prolongaciones de las neuronas que actúan como cables y conducen los impulsos eléctricos por los que esas células se comunican entre ellas y con otras células del cuerpo.

**Barrera hematoencefálica.** Formación densa de células endoteliales entre los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central. Permite el pasaje de nutrientes y oxígeno, pero no de sustancias tóxicas u otras.

**CDNF.** Factor neurotrófico dopamínico cerebral (en inglés, *cerebral dopamine neurotrophic factor*). Proteína descubierta en 2007 cuya forma de acción parece diferir sustancialmente de la del GDNF.

**Células progenitoras** (en inglés, *stem cells*). Células que tienen la capacidad de diferenciarse para dar lugar a distintos tipos de células.

**Cuerpos de Lewy.** Pequeñas masas anormales formadas por varias proteínas y encontradas dentro de las neuronas de la corteza o de la sustancia negra cerebrales. Constituyen una indicación o marcador de la presencia de Parkinson. Tomaron su nombre del neurólogo alemán emigrado a los Estados Unidos Fritz Heinrich Lewy (1885-1950).

**Dopamina.** Sustancia química (3,4-dihidroxifenetilamina) que actúa como neurotransmisor.

**Edición genética.** Es un tipo de ingeniería genética que consiste en insertar, extraer, modificar o sustituir ADN en el genoma de un organismo. Puede realizarse *ex vivo* (en el laboratorio sobre células extraídas del organismo que luego se le restituyen) o *in vivo* (en el propio organismo).

**Factores neurotróficos.** Proteínas producidas por el organismo que regulan la maduración, el mantenimiento y la supervivencia de diferentes poblaciones de neuronas. Contribuyen activamente así al establecimiento de las conexiones neuronales.

**GDNF.** Factor neurotrófico derivado de la glía; en inglés, *glial cell line-derived neurotrophic factor*. Proteína que, entre otras cosas, restaura neuronas deterioradas.

**Neuronas dopaminérgicas.** Neuronas que generan y liberan el neurotransmisor dopamina.

**Neuronas.** Células nerviosas capaces de recibir y emitir señales eléctricas y químicas. Se encuentran tanto en el sistema nervioso central (cerebro, cerebelo y médula dorsal) como en el periférico.

**Neuroprotección.** Proceso que impide o detiene el daño neuronal.

**Neurorestauración.** Proceso de reparación de neuronas dañadas.

**Neurotransmisores.** Sustancias que producen las neuronas para comunicarse químicamente con otras neuronas. Son neurotransmisores relacionados con el Parkinson acetilcolina, dopamina, noradrenalina y serotonina.

**Organismos modelo.** Son organismos no humanos estudiados y sometidos a experimentos de laboratorio para entender ciertos fenómenos biológicos y obtener conclusiones aplicables a otros organismos, en especial a humanos.

**Receptores.** Estructuras de las membranas celulares con las que se vinculan moléculas externas a las células y causan cambios en el interior de estas. Así, neurotransmisores y factores neurotróficos se vinculan con receptores de las neuronas.

**Terapia génica.** Recurso terapéutico que consiste en insertar en el genoma del paciente elementos ausentes de este o no funcionales en él.

**Vectores virales.** Virus que actúan como vectores.

**Vectores.** Organismos que transmiten agentes infecciosos a otros organismos o que introducen genes en las células.

## LECTURAS SUGERIDAS

**AAVV,** 2016, 'Neurociencias', sección temática compuesta por una presentación, siete artículos y un glosario, *CIENCIA HOY*, 26, 151: 21-64.

**ARON I & KLEIN R,** 2011, 'Repairing the parkinsonian brain with neurotrophic factors', *Trends in Neurosciences*, 34, 88-100.

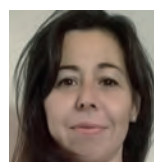
**LIN LF et al.,** 1993, 'GDNF: A glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons', *Science*, 260: 1130-1132.

**LINDVALL O,** 2012, 'Dopaminergic neurons for Parkinson's therapy', *Nature Biotechnology*, 30, 56-58.

**PARATCHA G & LEDDA F,** 2008, 'GDNF and GFRα: A versatile molecular complex for developing neurons', *Trends in Neurosciences*, 31, 384-391.

**Gustavo Paratcha**

Doctor en ciencias biológicas, UBA. Investigador independiente en el Instituto de Biología Celular y Neurociencia (IBCN), UBA-Conicet.

**Fernanda Ledda**

Doctora en ciencias biológicas, UBA. Investigadora independiente en el Instituto de Biología Celular y Neurociencia (IBCN), UBA-Conicet.