

Madrid, jueves 9 de abril de 2020

El CSIC centra su investigación sobre el párkinson en desentrañar sus causas y mejorar su tratamiento

- Equipos en Madrid y Barcelona trabajan en entender su 'modus operandi' y en el desarrollo de terapias más eficaces
- El próximo 11 de abril se conmemora el Día Mundial de esta enfermedad neurodegenerativa, que afecta a unas 160.000 personas en España



El temblor es uno de los síntomas motores del párkinson. / Pixabay

Entender las bases moleculares, funcionales, celulares y genéticas del párkinson para poder mejorar los actuales tratamientos y ralentizar o, incluso, detener la progresión de la enfermedad. Este es el principal objetivo de los diferentes equipos de investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) que actualmente trabajan en el estudio de esta patología neurodegenerativa, cuyo día mundial se celebra el próximo sábado, 11 de abril. Según datos de la Federación Española del Parkinson, afecta actualmente a unas 160.000 personas en España (la segunda enfermedad

neurodegenerativa más frecuente después del alzhéimer) y a más de siete millones de personas en todo el mundo.

La enfermedad de Parkinson (que padecen cerca del 2% de los mayores de 65 años y un 4% de los mayores de 85, según la Sociedad Española de Neurología) es un desorden crónico y degenerativo de una de las partes del cerebro que controla el sistema motor. Se manifiesta con una pérdida progresiva de la capacidad de coordinar los movimientos, entre otros síntomas no motores, como la depresión o las alteraciones del sueño. Su origen está asociado a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas, las células nerviosas del cerebro que producen dopamina, un neurotransmisor encargado de la modulación del movimiento.

Comprender sus causas

La mayoría de las estrategias terapéuticas actuales para luchar contra el párkinson van encaminadas a solucionar la acumulación de la proteína alfa-sinucleína, ya que su concentración en forma tóxica es uno de los factores desencadenantes, no solo de la muerte de las neuronas dopaminérgicas, sino también de la propagación de la enfermedad en el cerebro célula a célula.

“Es posible que la degeneración de las neuronas dopaminérgicas ocurra durante un largo periodo de tiempo desde que las neuronas sufren las primeras alteraciones funcionales hasta su claudicación y muerte. Entre las posibles estrategias terapéuticas, nuestro grupo está interesado en el aclaramiento de la acumulación de la proteína tóxica alfa-sinucleína y la potenciación de la función de los lisosomas, cuyas deficiencias están asociadas a los daños neuronales de la enfermedad”, explica **la investigadora del CSIC Rosario Moratalla**, que dirige el equipo de Neurobiología de los ganglios basales en el **Instituto Cajal (CSIC)**.

Entre las investigaciones que lleva a cabo este grupo de científicos, destaca la identificación de los circuitos neuronales y las neuronas específicas responsables de los síntomas no motores de la enfermedad, como la ansiedad y depresión, que se manifiestan en estadios tempranos.

También del estudio a nivel molecular se centra el grupo de Neurofarmacología de Sistemas del **Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (CSIC)**. Los **investigadores Francisco Artigas y Analia Bortolozzi** han liderado el diseño de varias estrategias terapéuticas mediante oligonucleótidos antisentido (una técnica utilizada en otras enfermedades, como la atrofia muscular espinal) para el tratamiento del párkinson.

“Nuestro laboratorio es pionero en la utilización de oligonucleótidos antisentido modificados químicamente. Se trata de pequeñas secuencias de oligonucleótidos (entre 18 y 21 bases o *letras* de ARN) diseñadas para reducir selectivamente la expresión de genes. Concretamente, nuestro grupo ha diseñado una secuencia, conjugada con el compuesto indatralina, que es capaz de revertir algunos de los síntomas preclínicos, como la deficiencia de la función de la dopamina y el fenotipo depresivo”, indica

Bortolozzi, cuyo grupo es coinventor de tres patentes internacionales relacionadas con el diseño y conjugación de oligonucleótidos como terapia potencial para el párkinson.

El grupo de Mecanismos Moleculares de Neurodegeneración **del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (CSIC), dirigido por el investigador del CSIC Ramón Trullas**, estudia los procesos que regulan la replicación y transcripción del ADN mitocondrial en las neuronas y los fibroblastos (las células que actúan como el sostén de la piel) de pacientes con párkinson familiar e idiopático.

Trullas explica: “El ADN mitocondrial es el genoma que permite a unos orgánulos denominados mitocondrias proporcionar la principal fuente de energía a las neuronas para sobrevivir. La hipótesis es que la degeneración de las neuronas dopaminérgicas durante la enfermedad se produce por una incapacidad de las mitocondrias de proporcionar suficiente energía. Recientemente, en colaboración con investigadores del Hospital Clínic de Barcelona, hemos descubierto que existe una reducción de la replicación y transcripción del ADN mitocondrial en los fibroblastos de pacientes con párkinson familiar e idiopático”.

El conocimiento sobre los mecanismos de regulación del genoma mitocondrial en neuronas permitirá a los investigadores acercarse cada vez más a la posibilidad de identificar fármacos capaces de incrementar el número de copias de genoma mitocondrial en neuronas e incrementar así su capacidad energética para impedir su neurodegeneración.

Búsqueda de nuevos fármacos

Durante las últimas décadas, los científicos han centrado sus esfuerzos en encontrar fármacos para evitar la muerte de las neuronas dopaminérgicas, las principales afectadas durante la enfermedad. Un problema importante es que, cuando la enfermedad es diagnosticada, ya ha sido dañado un porcentaje elevado de estas neuronas de forma irreversible. Por ello, los investigadores están explorando diferentes mecanismos neuroprotectores, destinados a proteger las neuronas dopaminérgicas que todavía son funcionales, mediante terapias génicas o farmacológicas.

Es el caso del grupo Química Médica y Biología Traslacional del **Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CSIC)**, que trabaja en buscar fármacos eficaces para tratar y prevenir la enfermedad. La estrategia se basa en la modulación de diferentes dianas, como las proteínas quinasas, que permitan interferir con el proceso neurodegenerativo. También trabajan en el campo denominado *steamistry*, que busca la modulación de mecanismos endógenos de reparación neuronal mediante el empleo de pequeñas moléculas.

“Hemos identificado ya diferentes familias de compuestos con un mecanismo innovador, el cual evita la muerte de las neuronas dopaminérgicas. Estos compuestos han mostrado eficacia en modelos animales que emulan la patología de la enfermedad de Parkinson”, recalca **la investigadora del CSIC Ana Martínez**, cuyo equipo ha llevado diversos candidatos a fármaco a fases clínicas.

La identificación de dianas para la búsqueda de nuevos tratamientos es también el objetivo del equipo Enfermedades Neurodegenerativas del **Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols** (mixto del CSIC y la Universidad Autónoma de Madrid), liderado por **Ana Pérez Castillo**. Estos investigadores han hallado nuevos compuestos, como, por ejemplo, inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 7, con una alta eficacia antiinflamatoria en modelos de ratón *in vivo*.

“También hemos descrito una nueva diana, la proteína CEBPB, cuyo silenciamiento atenúa la inflamación que subyace a la enfermedad de Parkinson, así como la degeneración de las neuronas dopaminérgicas”, detalla Pérez Castillo. Y añade: “Indudablemente, todas estas nuevas terapias tienen que ir dirigidas a proteger las neuronas que aún no están dañadas, a frenar el progreso de la neurodegeneración para ralentizar o, incluso, detener, el progreso de la enfermedad”.

La investigadora Carme Solà, que trabaja en el **Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (CSIC)**, dirige el grupo Neurobiología Celular, centrado actualmente en el estudio de la neuroinflamación, un proceso característico de las enfermedades neurodegenerativas relacionado con el progreso del párkinson.

“Nuestra hipótesis de trabajo es que, actuando sobre mecanismos implicados en la regulación de esta inflamación, se podría contribuir a ralentizar el avance de la enfermedad. Hemos detectado alteraciones en mecanismos implicados en la inhibición de la neuroinflamación en modelos experimentales de parkinson tanto *in vitro* como *in vivo* y en el cerebro de pacientes. Además, hemos observado que potenciando dichos mecanismos se puede disminuir el daño neuronal en ratones”, detalla Solà.

Colaboración con la Federación Española de Parkinson

El CSIC mantiene desde 2017 una colaboración con la **Federación Española de Parkinson (FEP)**. En diciembre de 2019, ambas instituciones firmaron un protocolo de actuación, cuyo objetivo es establecer las bases para la cooperación en el desarrollo y fortalecimiento del proyecto Observatorio Párkinson. Puesta en marcha por la FEP, esta iniciativa “pretende ser un espacio de información, formación, divulgación y generación de conocimiento entre los distintos agentes implicados en la mejora de la calidad de vida de las personas con párkinson”.

En concreto, el CSIC participa en: proporcionar información periódica sobre investigaciones en curso y en una fase inicial, tanto del Instituto como de sus centros asociados; proporcionar información periódica sobre publicaciones y artículos de investigación, tanto del Instituto como de sus centros asociados; facilitar el contacto entre ambas entidades con la designación de una persona de referencia; dar apoyo en la difusión de acciones realizadas para el fomento y la divulgación de la investigación en párkinson, y participar con carácter semestral en la convocatoria de las mesas institucionales, para el análisis de la aplicación de las políticas públicas, las prioridades de acción y el estado de la situación sobre la enfermedad.

Alda Ólafsson / CSIC Comunicación