

Datos sin precedentes abren la puerta a nuevas opciones terapéuticas en la Enfermedad de Parkinson

- El modelo de ratón modificado genéticamente desarrollado en el IBiS en el año 2015, es hoy el primer modelo animal conocido capaz de mimetizar la enfermedad de Parkinson en humanos.
- Estos hallazgos han sido publicados en un nuevo artículo científico publicado en la revista internacional *Nature*, producto de la colaboración entre Northwestern University (Chicago, USA), Weill Cornell Medical College (New York, USA) y el Instituto de Biomedicina de Sevilla HUVR/CSIC/US/ y CIBERNED.
- La Dra. Patricia González-Rodríguez, primera autora del artículo, se trasladó al laboratorio del Prof. James Surmeier en Northwestern University (Chicago, USA) para continuar su investigación en los mecanismos subyacentes a la aparición de déficits motores del modelo del ratón generado genéticamente en el IBiS.

Sevilla, 3 de noviembre de 2021

Como resultado de la investigación liderada de forma colaborativa y multicéntrica, por la Dra. Patricia González-Rodríguez durante su estancia en Northwestern University (Chicago, USA), se ha publicado un nuevo trabajo en la revista internacional *Nature* (factor de impacto 42.78) que abre la puerta a nuevas vías para investigar opciones terapéuticas no contempladas hasta la fecha en la Enfermedad de Parkinson.

Tras años de investigación, hoy se dan a conocer datos acerca de la enfermedad de Parkinson que pueden cambiar el rumbo de la misma y por consecuencia de los pacientes que la padecen. Por un lado, los investigadores concluyen que no basta con afectar una parte de las neuronas dopaminérgicas (axones) como se pensaba hasta ahora, sino que debe afectarse también el cuerpo de la propia célula (soma). Además, se observa que las neuronas afectadas por la enfermedad no mueren, solo pierden algunas de sus propiedades por lo que podrían reactivarse con posibles nuevos y futuros tratamientos.

Estos resultados se obtienen a partir del ratón modificado genéticamente en el año 2015, en el proyecto de investigación que la Dra. Patricia González-Rodríguez desarrollaba junto al equipo del laboratorio liderado por el Dr. José López Barneo en el Instituto de Biomedicina de Sevilla/US/CIBERNED y que es, en la actualidad, el primer modelo animal conocido que recapitula la enfermedad de Parkinson en humanos. Concretamente, el modelo animal, al carecer del gen *Ndufs2* altera el complejo mitocondrial I (CMI) y genera en los ratones un parkinsonismo (movimientos anormales) progresivo. Este modelo de ratón cubre una necesidad importante en la comunidad investigadora de la enfermedad.

Las causas de la enfermedad de Parkinson se desconocen a día de hoy, aunque tradicionalmente se han asociado a defectos en un complejo molecular denominado CMI en las neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra pars compacta*. La ausencia de un modelo animal adecuado para testar esta hipótesis ha sido un obstáculo para avanzar en el conocimiento sobre las causas de la enfermedad de Parkinson, generando controversia en el campo de la enfermedad de Parkinson, sin saber si los defectos de CMI eran causa o consecuencia de la enfermedad.

En este trabajo, se describe también que las neuronas afectadas por la enfermedad pierden algunas de sus propiedades y cambian su metabolismo durante un tiempo largo. Este dato es importante por la creencia previa en la comunidad científica de que la neurona afectada moría por la enfermedad sin opción de recuperarse. Este cambio de paradigma abre las puertas a una gran cantidad de vías de investigación para nuevos tratamientos terapéuticos.

Características del modelo animal

El modelo presenta una patología regionalmente selectiva, es decir, primero se afecta el axón de las neuronas dopaminérgicas y posteriormente el soma (cuerpo de la célula). También se describe en el estudio, que no basta con que se afecten (y funcionen mal) los axones de las neuronas dopaminérgicas para que se de el parkinsonismo sino que tiene que afectarse el soma.

Durante más de treinta años, la opinión predominante entre los científicos que estudian la enfermedad ha sido que los síntomas motores cardinales son causados por el agotamiento de dopamina en los axones. Sin embargo, contrario a esta corriente de pensamiento, el artículo describe que para que aparezcan los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson es necesaria la falta de dopamina en la región donde están los somas (cuerpo de la célula) de las neuronas, llamada *substantia nigra*.

Resultados provenientes de la investigación básica de este trabajo, ha dado lugar a un estudio clínico en pacientes con Parkinson en colaboración con Michael Kapplit, neurocirujano en Weill Cornell Medical College (New York, USA) y coautor de este artículo en *Nature*. Esta terapia génica irá dirigida a tratar esta pequeña área del cerebro llamada *substantia nigra* donde está el soma (cuerpo) de las neuronas en vez de los axones como mayoritariamente se había hecho hasta ahora.

“El objetivo final es comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson y contribuir con este conocimiento al desarrollo de terapias novedosas que mejorarán la calidad de vida y la expectativa de los pacientes” comenta la Dra. Patricia González que próximamente volverá al Instituto de Biomedicina de Sevilla a continuar trabajando junto al Dr. José López Barneo, quien fue su mentor durante la tesis y posterior etapa postdoctoral en el IBiS.

Información sobre la Enfermedad de Párkinson

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo que afecta al sistema nervioso de manera crónica y progresiva. Es la segunda enfermedad más prevalente en la actualidad después del Alzheimer y pertenece a los llamados Trastornos del Movimiento.

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por la pérdida (o degeneración) de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Esta pérdida provoca falta de dopamina en el organismo, sustancia que transmite información necesaria para que realicemos movimientos con normalidad.

La falta de dopamina hace que el control del movimiento se vea alterado, dando lugar a los síntomas motores típicos, como el temblor en reposo o la rigidez.

Referencia del artículo

Autores: Patricia González-Rodríguez¹, Enrico Zampese¹, Kristen A. Stout¹, Jaime N. Guzman¹, Ema Ilijic¹, Ben Yang¹, Tatiana Tkatch¹, Mihaela A. Stavarache³, David L. Wokosin¹, Lin Gao², Michael G. Kaplitt³, José López-Barneo², Paul T. Schumacker⁴, **D. James Surmeier^{1*}**

Primer autor: Patricia González-Rodríguez

Autor de correspondencia: D. James Surmeier

Autores colaboradores del artículo pertenecientes al Instituto de Biomedicina de Sevilla: Lin Gao y José López Barneo

¹ Department of Neuroscience, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL 60611 USA.

² Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/ Universidad de Sevilla and CIBERNED, Seville 41013, Spain.

³ Department of Neurological Surgery, Weill Cornell Medical College, New York, NY 10028, USA.

⁴ Department of Pediatrics. Northwestern University, Chicago, IL 60611.

Enlace a la publicación

<https://www.nature.com/articles/s41586-021-04059-0>

<https://www.nature.com/articles/d41586-021-02955-z>

Para más información

Pilar Medrano

Comunicación

Instituto de Biomedicina de Sevilla - IBiS

Campus Hospital Universitario Virgen del Rocío

Tel 955923010 Ext.302010

Email: pmedrano-ibis@us.es

