

PAPEL DE LOS VIRUS EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: USO BENEFICIOSO DE VECTORES VIRALES COMO TERAPIA E INFECCIONES VIRALES QUE PODRÍAN DESENCADENAR EN ESTAS ENFERMEDADES

Gabriel Cruz Díaz¹, Diana Citlali García Plata¹

¹Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey Campus Guadalajara. Av. General Ramón Corona 2514 Col. Nuevo México, Zapopan, Jalisco, México.

Autor de correspondencia: Gabriel Cruz Díaz. Correo: cruz.gabriel.777@gmail.com

Recibido: 25 de septiembre del 2014

Aceptado: 17 de octubre del 2014

RESUMEN

Las enfermedades neurodegenerativas son un gran problema en la sociedad actual, cuyas causas aún no están bien definidas, sin embargo, en el mundo científico moderno, la búsqueda de causas y soluciones nos han llevado a crear una relación fuerte entre los virus y estas enfermedades. Existen virus que nos ayudan en nuestra búsqueda de combatir genéticamente las enfermedades neurodegenerativas, y otros que al parecer desencadenan cambios fisiológicos que culminan en la aparición de estas mismas enfermedades. Entre los virus en cuestión encontramos el virus de Influenza A, Herpes Simplex Tipo 1, Adenovirus, Picornavirus y el Citomegalovirus. Por estas razones el tema alcanza gran importancia científica, pues el conocimiento de esta área se vuelve cada vez más imprescindible en la actualidad, razón por la cual pretendemos informar acerca de los últimos avances en estos temas.

Palabras clave: Enfermedades neurodegenerativas, Virus, Lentivirus,

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases are a main problem in today's society, the causes are not well defined, however, in a modern scientific world, the search for causes and solutions have led us to create a strong relationship between viruses and these diseases. There are viruses that help us in our search for genetically combat neurodegenerative diseases, and others apparently trigger physiological changes that culminate in the emergence of these same diseases. Among the virus we can find the Influenza A virus, Herpes Simplex Type 1, Adenovirus, Cytomegalovirus and Picornavirus. For these reasons, the issue becomes of great scientific importance, since knowledge of this area is becoming more essential nowadays, so we seek to inform about the latest developments in these areas.

Keywords: Neurodegenerative diseases, Viruses, Lentivirus,

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas son, en la actualidad, un misterio para los científicos y médicos modernos, y no por el hecho de que no se conozcan los sucesos por los cuales transcurren estas enfermedades, sino por el hecho de que aún no logramos explicar las causas de ellas. ¹

Llamamos “degenerativas” realmente a enfermedades progresivas, las cuales tienen como característica general la pérdida de células. Gowers, en 1902, propuso que las enfermedades neurodegenerativas eran aquellas en las que había una falta de resistencia vital que ocasiona la muerte prematura de las células; sin embargo, esto es solamente una hipótesis la cual postula que la degeneración de células y el proceso de envejecimiento estuviesen relacionados. Faltan aún muchos estudios para poder determinar la naturaleza completa de estas enfermedades, sin embargo, muchos esfuerzos se están llevando a cabo para poder combatirlas. Entre las enfermedades que caen dentro de esta categoría se encuentra la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Lou Gehrig o esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Huntington (EH).¹

En la actualidad sabemos que estas enfermedades tienen una base genética muy fuerte, lo que ha llamado la atención de muchos científicos y médicos los cuales han propuesto distintas técnicas de terapia génica, entre otras. También se han encontrado otras relaciones de estas enfermedades con distintas infecciones, que se cree podrían ser las detonantes, entre ellas las infecciones virales.^{1, 2}

Conforme transcurre el tiempo, nos hemos percatado que los virus desempeñan un papel muy importante, pues ellos nos pueden ayudar a combatir enfermedades, como es el caso de los vectores virales para terapia génica, aunque también nos pueden predisponer a enfermedades graves. Incluso se ha encontrado que la manera en que actúan las proteínas alteradas en la EP es similar a la forma en que actúan los virus². Ya sea buena o mala la relación entre los virus y nuestra salud en el siglo XXI, cada vez se entiende de una manera más clara y gana fuerza impulsando a realizarse diversas investigaciones acerca de estas tendencias.

Podemos dividir los virus relacionados con enfermedades neurodegenerativas en dos grandes grupos: los virus que nosotros manipulamos para usarlos en terapia génica y los virus que han presentado una posible relación con el desencadenamiento de enfermedades. Entre los virus que hemos modificado para ser utilizados como vectores tenemos el gran grupo de virus adeno-asociados

(AAV), de los cuales se destacan ciertos serotipos, como el 2 (AAV2), que tiene una mayor preferencia por las neuronas en el cerebro en comparación con los serotipos 5 y 1, mientras que el serotipo 4 es ineficiente en el momento de transferir la carga génica. Los AAV son utilizados en la actualidad en tratamiento para Alzheimer, Parkinson, Huntington y Lou Gehrig³⁻⁶. Otra familia utilizada es la familia de los lentivirus, los cuales en el tratamiento de la EP demuestran mayor efectividad que la terapia por AAV, por que muestran una menor inmunogenicidad y tienen la habilidad de transferir una mayor cantidad de información génica⁷.

El segundo grupo lo componen los virus que actualmente se han descubierto como posibles desencadenantes de enfermedades neurodegenerativas. Entre estos virus está el virus de herpes simplex tipo 1 (HSV-1), virus de herpes humano 6 (HHV6) tipo A y B, virus de herpes simplex tipo 2 (HSV-2), citomegalovirus (CMV) relacionados con la EA; virus de la enfermedad de Borna (BDV), relacionado con esquizofrenia y al que recientemente también se le encontró relación con Alzheimer; el picornavirus, que se cree tiene una relación con ELA, e incluso el virus de influenza A, el cual se ha encontrado últimamente en pacientes con EP⁸⁻¹⁰.

Por estas y algunas otras razones, podemos notar la importancia de los agentes víricos en las patológicas cotidianas que previamente considerábamos completamente desligadas de causas infecciosas. En la actualidad estamos transitando por una era en la que se ha abandonado la idea de que el humano había ganado la guerra microbiológica, donde se creía que las infecciones habían pasado a segundo plano; esto lo podemos comprobar con la creciente aparición de virus que considerábamos extintos y la mutación de virus que considerábamos fácilmente erradicables.

Al margen de la situación moderna y de la problemática en la que nos vemos sumergidos, es indispensable aprender el papel real de los agentes virales en la vida cotidiana del ser humano, enfocándonos en primer lugar en su papel como posibles causas y curas de enfermedades cuya causa aún no es completamente

comprendida, como las enfermedades neurodegenerativas. Este trabajo pretende informar más acerca de los recientes hallazgos en esta materia.

DESARROLLO

Virus y Parkinson

La relación que existe entre los virus y la EP es muy extensa; una de las principales es la terapia génica, donde podemos encontrar principalmente la terapia con virus adeno-asociados (AAV), fundamentalmente los del serotipo 2 (AAV2) el cual sirve como vector para distintas cargas génicas como lo es la introducción de la ácido glutámico descarboxilasa (GAD), enzima necesaria para sintetizar el neurotransmisor GABA, y por lo tanto, uno de los posibles tratamientos para EP. Recientemente se hizo un estudio de fase II del cual aún no se tienen resultados, pero el patrocinador refiere que existen mejoras en los síntomas de la EP^{3, 11}.

Otra de las terapias con AAV ha sido la introducción de la enzima AADC responsable de la conversión de levodopa a dopamina. El AAV cargado con la AADC (AAV-hAADC) mostró ser estable en neuronas de cerebros de primates por un periodo de tiempo largo, posiblemente de por vida. Recientemente se completó un estudio de fase I donde 10 pacientes con EP moderadamente avanzada recibieron una pequeña o una gran dosis de AAV2-hAADC, estudio en el cual se obtuvieron resultados de una mejoría de alrededor del 30 %¹¹.

El segundo vector vírico más usado son los vectores lentivirales. En un estudio realizado por Oxford BioMédica usando su vector ProSavin, el cual está basado en el virus de la anemia infecciosa equina con carga genética de la tirosina hidroxilasa, AADC y la ciclohidrolasa 1. En el estudio, 15 pacientes tomaron el tratamiento y siguieron el protocolo, en el cual se demostró que sí existe seguridad al usar ProSavin como terapia, a pesar de que se realizarán más estudios para demostrar la utilidad, ya se predicen buenos resultados⁷.

Por otro lado, la relación que existe entre las infecciones víricas y el desarrollo de la EP es algo que aún no está bien definido, sin embargo, cada vez se están encontrando más pruebas acerca de una posible existencia de esta relación. En

un estudio realizado en cerebros de pacientes fallecidos a causa de complicaciones de la EP, se encontró información inmunohistoquímica que indica la presencia del virus de influenza A en la sustancia negra pars compacta (SNpc). El virus se identificó, tanto en gránulos de neuromelanina como en macrófagos en el SNpc. Este estudio propone que la presencia del virus de influenza A, macrófagos y linfocitos T conlleva una neuroinflamación asociada con la EP. El estudio comparó los resultados inmunohistoquímicos de los cerebros con EP y cerebros control, en el cual encontraron una mayor prevalencia del virus de influenza A en los cerebros con EP. La relación propuesta por los investigadores ha sido que la infección vírica desencadena una respuesta inmune celular, la cual contribuye con la inflamación y deterioro de la SNpc, por lo cual proponen como posible método de prevención la vacunación anual contra el virus de influenza A¹⁰.

Virus y Alzheimer

La relación entre los virus y la EA es muy parecida a la que existe en la EP, sin embargo, se conocen más casos de infecciones víricas que pueden tener relación con el desencadenamiento de la enfermedad. Al igual que en la EP, uno de los tratamientos más importantes de la EA es el uso de vectores AAV. Una investigación reporta resultados favorables en el uso de AAV con información génica para codificar un anticuerpo monoclonal que tiene como diana las proteínas beta-amiloide (A β mAb). Los estudios se iniciaron en ratones C57BL/6 en los cuales la introducción del A β mAb resultó la producción de los anticuerpos en el tracto gastrointestinal de los ratones. Un segundo mostró resultados de una producción de los A β mAb, incluso 64 semanas después del periodo experimental, lo que crea una prueba más efectiva para un posible tratamiento profiláctico. Reportes recientes sugieren que la terapia con mAb podría ser solamente efectiva en pacientes con las proteínas e4/e4, aunque debemos recordar que existe una prevalencia mayor de la EA en pacientes ApoE4 (+)^{4, 12}.

De la misma forma, distintas infecciones virales se han relacionado con la EA, entre ellas está el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), el cual fue relacionado con una acumulación progresiva de proteína tau hiperfosforilada (P-tau) en el

núcleo de células neuronales humanas, la cual según investigadores españoles podría estar relacionada con la replicación del virus. La presencia del virus aumenta significativamente el riesgo en personas con al menos un alelo del gen ApoE4. Otra investigación relacionada con el HSV-1 y la EA descubrió que es necesaria la producción de proteínas temprana y tardía por parte del HSV-1 para encontrar formación de proteínas A β y P-tau. También se encontró una disminución de las proteínas A β y P-tau al usar el medicamento Aciclovir (ACV). Los datos exactos de la disminución de las proteínas no se encuentran aún, debido a que, aunque los resultados en sí fueron favorables, se encontraron cepas del HSV-1 resistente al Aciclovir, creando un sesgo en cuanto al papel del ACV en la prevención y tratamiento de la EA^{9, 13}.

Otras infecciones virales también se han investigado por su posible relación; entre ellas destacan el virus de herpes humano 6 (HHV6) tipos A y B, los cuales se encontraron en el 70% de los pacientes con EA y en el 40% de los controles dentro de una investigación. También se ha encontrado una posible asociación entre los citomegalovirus (CMV) la cual podría desencadenar una reacción inmune humoral causando un declive cognitivo severo en 4 años. El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) se relacionó no directamente, sino como una infección que termina desencadenando invasión por otras infecciones oportunistas, que podrían causar aumento en proteínas A β y P-tau. Algunas de las explicaciones de la relación de los virus y la EA ha sido el estrés oxidativo y la inflamación causada al combatir estas infecciones, puesto que se conoce bien la relación entre estas dos situaciones y la formación de proteínas A β y P-tau^{8, 14}.

Virus y Huntington

Existen pocas investigaciones en cuanto la relación de los virus y la EH, pero nuevamente el papel cae en los AAV como posible tratamiento génico. Se realizó una investigación donde se introdujo un shRNA inhibidor a través de un AAV a ratones HD-N171-82Q. La introducción del shRNA se inició a las 7 semanas de edad de los ratones y se encontró una supresión de aproximadamente 60% a 75% de los mRNA, tanto del gen mutante como del salvaje de EH entre las semanas 11 y 20. El shRNA demostró interferir también en la ruta de RNA

pequeños. La terapia con AAV-shRNAmi, el cual es el vector con carga genética de shRNA que expresa microRNA, fue bien tolerado por el cerebro. Se estipula que este podría ser un tratamiento exitoso para la EH⁵.

Virus y Lou Gehrig

El tratamiento con vectores víricos de Lou Gehrig empieza a ser estudiado; por ahora se sabe que ya fue aprobado apoyo financiero para que se investigue el uso de un AAV5, el cual llevará carga de factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) a las células musculares. También se planea iniciar un estudio de la introducción de RNA inhibidor a ratones que presentan la mutación SOD1⁶.

El Colegio Irvine de Medicina de la Universidad de California y la Universidad de Lyon de Francia, realizaron una investigación donde 15 de 17 pacientes con ALS mostraron infección por un picornavirus, el cual se encuentra solamente en 1 de cada 29 pacientes sin problemas neuromotores. La relación puede entenderse, pues el picornavirus pertenece a la familia de los enterovirus, a la cual también pertenece el virus del polio; aún no se sabe realmente si el picornavirus es un agente causante o simplemente un co-factor⁹.

Somos una sociedad que busca respuestas, y eso nos ha llevado a investigar cuestiones que años anteriores nadie hubiese imaginado; contamos con datos que prueban situaciones en las que no se había pensado anteriormente, sin embargo esta labor no debe acabar, falta mucho conocimiento por ser generado y debemos expandir nuestro pensamiento y buscar respuestas fuera de lo que normalmente se cree.

Nuestro conocimiento acerca de las enfermedades neurodegenerativas aún no es muy extenso, sin embargo, se sabe muy bien que existen factores génicos que son una de las razones más fuertes en estas enfermedades, por lo cual uno de los tratamientos más explotados es la terapia génica, en la que se usan los vectores virales. Conforme avanza la ciencia, nuestro conocimiento para manipular los vectores virales crece cada vez más y ello abre un campo gigantesco, no solo para el tratamiento de estas enfermedades, sino también para una posible prevención.

Por otro lado nuestro conocimiento de las causas de las enfermedades neurodegenerativas también es débil, y como realizamos más investigaciones, nos damos cuenta de una posible relación entre los virus y estas enfermedades. Nuestro conocimiento de la decaída neurocognitiva a consecuencia de distintas infecciones virales es poca, y las investigaciones que han sido realizadas tienen un tamaño chico, por lo cual nos resta realizar más investigaciones y con un mayor tamaño, para poder generar resultados más precisos.

Esta investigación toma resultados que se han obtenido de distintas investigaciones realizadas en diferentes países del mundo, tanto en animales como en humanos, lo que crea una información rica en cultura y con resultados universales. Esto también nos invita, como sociedad, a generar más conocimiento en esta área para poder crear datos más concisos.

CONCLUSIONES

Nuestro conocimiento acerca de las enfermedades neurodegenerativas aún no es muy extenso, sin embargo, se sabe muy bien que existen factores génicos que son una de las razones más fuertes en estas enfermedades, por lo cual uno de los tratamientos más explotados es la terapia génica, en la cual se usan los vectores virales. Por otra parte los estudios sugieren que los virus tienen cierto papel causal en estas enfermedades. Nuestro conocimiento de la decaída neurocognitiva como consecuencia de distintas infecciones virales es poco, las investigaciones que han sido realizadas tienen un tamaño pequeño, nos queda realizar más investigaciones, más extensas, para poder generar resultados más claros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ropper AH, Samuels MA. Degenerative Diseases of the Nervous System. En Ropper AH, Samuels MA. Adams & Victor's Principles of Neurology. 10ed; 2014
2. Life Science Weekly. Parkinson's disease; Study shows how Parkinson's disease protein acts like a virus. [En línea]2013 [Citado 2014 May 15]. Disponible en: <http://www.biocompare.com/Life-Science-News/135945-Study-Shows-How-Parkinson-s-Disease-Protein-Acts-Like-A-Virus/>.

3. Du Y, Zhang X, Tao Q, Chen S, Le W. Adeno-Associated Virus Type 2 Vector-Mediated Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Gene Transfer Induces Neuroprotection and Neuroregeneration in a Ubiquitin-Proteasome System Impairment Animal Model of Parkinson's Disease. *Neuro - Degenerative Diseases*. 2013;11(3):113-28.
4. Shimada M, Abe S, Takahashi T, Shiozaki K, Okuda M, Mizukami H, et al. Prophylaxis and Treatment of Alzheimer's Disease by Delivery of an Adeno-Associated Virus Encoding a Monoclonal Antibody Targeting the Amyloid Beta Protein. *PLoS One*. 2013;8(3):1-8.
5. Sah DWY, Aronin N. Oligonucleotide therapeutic approaches for Huntington disease. *J Clin Invest*. 2011;121(2):500-7.
6. Professional Services Close Up. The ALS Association Announces Grants to Investigate the Causes of and Treatments for Lou Gehrig's disease. [En línea] 2014 [Citado 2014 Feb 15]. Disponible en: <http://www.alsa.org/news/media/press-releases/new-grants-feb-2014.html>.
7. Palfi S, Gurruchaga JM, Ralph GS, Lepetit H, Lavisce S, Buttery PC, et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet*. 2014;383(9923):1138-46.
8. Miklossy J. Emerging roles of pathogens in Alzheimer disease. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2011;13:34-e30.
9. Wansbrough G. Strong enterovirus, Lou Gehrig's link found: virus found in spinal cords of ALS patients. *Medical Post*. 2000;36(9):58.
10. Rohn TT, Catlin LW. Immunolocalization of Influenza A Virus and Markers of Inflammation in the Human Parkinson's Disease Brain. *PLoS One*. 2011;6(5).
11. Forsayeth J, Bankiewicz KS, Aminoff MJ. Gene therapy for Parkinson's disease: where are we now and where are we going? *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2010; 10(12):1839-45.
12. BiotechWeek. Patent Issued for Recombinant Adeno-Associated Virus Vector for Treatment of Alzheimer Disease.[En línea] 2012 [Citado 2013Dic 12] Disponible en: <http://www.highbeam.com/doc/1G1-311744143.html>.
13. Wozniak MA, Frost AL, Preston CM, Itzhaki RF. Antivirals Reduce the Formation of Key Alzheimer's Disease Molecules in Cell Cultures Acutely Infected with Herpes Simplex Virus Type 1. *PLoS One*. 2011;6(10):1-15.
14. Cai Z, Zhao B, Ratka A. Oxidative Stress and beta]-Amyloid Protein in Alzheimer's Disease. *Neuromolecular Medicine*. 2011;13(4):223-50.