

Avances en la identificación de biomarcadores tempranos en la enfermedad de Parkinson

Trejo-Ulibarri Hiram Manelic, Solís-S Juan C.

Autor para correspondencia

Solís-S Juan C. Departamento de Investigación Biomédica. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro.

Domicilio: Clavel 200, Col. Prados de la Capilla, Querétaro, Qro. CP 76170, MX.

Teléfono (+52) 442.192.1200, ext. 6240

Contacto al correo electrónico: carlos.solis@uaq.mx

Palabras clave: Cuerpos de Lewy, dopamina, enfermedad de Parkinson, enfermedad neurodegenerativa, neuroinflamación, neuromelanina, sustancia negra, TNF-alfa.

Keywords: Black substance, dopamine, Lewy bodies, neurodegenerative disease, neuroinflammation, neuromelanin, Parkinson's disease, TNF-alpha.



Avances en la identificación de biomarcadores tempranos en la enfermedad de Parkinson

Trejo-Ulibarri HM, Solís-S JC.

Resumen

Hasta la fecha en México no se cuenta con estudios epidemiológicos acerca de la prevalencia e incidencia de la enfermedad de Parkinson. Tampoco existen estudios de carácter multicéntrico y con tamaño muestral suficientes para elaborar un perfil demográfico y clínico de los sujetos con Parkinson en el país. Empero, en nuestro país se ha estimado una prevalencia entre 40 a 50 casos por cada 100,000 habitantes/año. La evidencia actual sugiere una heterogeneidad clínica en poblaciones de distintos países. En esta revisión se presentan los aspectos etiológicos, fisiopatogenicos, clínicos y la asociación existente con algunos marcadores bioquímicos de esta polifacética enfermedad.

Palabras clave: *Cuerpos de Lewy, dopamina, enfermedad de Parkinson, enfermedad neurodegenerativa, neuroinflamación, neuromelanina, sustancia negra, TNF-alfa*

Advances in the identification of early biomarkers in Parkinson's disease

Abstract

To date in Mexico, there are no epidemiological studies on the prevalence and incidence of Parkinson's disease. There are also no studies of a multicentric nature and with sufficient sample size to develop a demographic and clinical profile of subjects with Parkinson's in the country. However, in our country, a prevalence has been estimated between 40 to 50 cases per 100,000 inhabitants/year. Current evidence suggests clinical heterogeneity in populations of different countries. In this review, we present the etiological, physiopathogenic and clinical aspects and the existing association with some biochemical markers of this multifaceted disease.

Key words: *Black substance, dopamine, Lewy bodies, neurodegenerative disease, neuroinflammation, neuromelanin, Parkinson's disease, TNF-alpha*

Departamento de Investigación Biomédica. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro, MX.

Autor por correspondencia:

Solís-S Juan C. Departamento de Investigación Biomédica. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro.
Domicilio: Clavel 200, Col. Prados de la Capilla, Querétaro, Qro. CP 76170, MX.
Teléfono (+52) 442.192.1200, ext. 6240
Contacto al correo electrónico: carlos.solis@uaq.mx

Introducción

Hasta la fecha en México no se cuenta con estudios epidemiológicos acerca de la prevalencia e incidencia de la enfermedad de Parkinson (EP). Tampoco existen estudios de carácter multicéntrico y con tamaño muestral suficientes para elaborar un perfil demográfico y clínico de los sujetos con EP en el país. Empero, en nuestro país se ha estimado una prevalencia entre 40 a 50 casos por cada 100,000 habitantes/año. En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía la EP es la cuarta causa de consulta.¹

La evidencia actual sugiere una heterogeneidad clínica en poblaciones con EP de distintos países, por lo que es factible que los pacientes mexicanos con EP se comporten de forma diferente tanto desde el punto de vista fenotípico (motor y no motor) como genotípico. A todo ello se deben sumar las diferencias socioculturales y económicas propias del país.²

Todos los grupos étnicos y razas se ven afectados. Aunque la terapéutica puede mejorar los síntomas de la EP, y puede mejorar tanto la calidad como la esperanza de vida, la EP continúa siendo asociada con incapacidad progresiva y mortalidad incrementada. La EP es causada por una interrupción de la neurotransmisión dopaminérgica en los ganglios basales. Al examen anatomopatológico, las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra se ven francamente reducidas, y están presentes los cuerpos de Lewy (inclusiones citoplasmáticas) en las neuronas dopaminérgicas residuales. Más de 10 genes autosómico dominantes o recesivos o posiciones genéticas han sido identificados con la EP, pero la mutación en un único gen no es causa común.³

No obstante, del 10 al 15% de pacientes con EP tendrán un familiar afectado en primer o segundo grado. No han sido identificadas determinantes ambientales claras con la EP. Previamente, se pensaba que la EP era causada primariamente por factores ambientales, pero la investigación ha revelado que la enfermedad se desarrolla por un complicado entramado de genética y ambiente.⁴

La EP está reconocida como el trastorno neurodegenerativo más común luego de la enfermedad de Alzheimer. La prevalencia de la EP parece ser más alta en Europa, Norteamérica y Suramérica (prevalencia cruda estimada para todas las edades: 66-1,500/100,000, 111-329/100,000 y 31-470/100,000; respectivamente), en comparación con los países africanos, asiáticos y árabes (prevalencia cruda estimada para todas las edades: 10-43/100,000, 15-119/100,000, y 27-43/100,000; respectivamente). La incidencia de la EP va de 10-18/100,000 personas al año. El género es un factor de riesgo establecido, con una razón hombre:mujer aproximadamente de 3:2. El grupo étnico es un factor de riesgo para esta enfermedad. En los Estados Unidos de Norteamérica, la incidencia es más alta en gente de origen étnico latino, seguido por blancos no latinos, asiáticos y afrodescendientes. La prevalencia y la incidencia se incrementan casi exponencialmente con la edad y tienen su pico luego de los 80 años de edad. Esta tendencia tiene importantes repercusiones de salud pública, con una población envejeciendo y una expectativa de vida elevándose a nivel mundial, el número de personas con EP se espera incremente más del 50% para 2030.³ Por tanto, debido a la

falta de biomarcadores los cuales puedan dar diagnóstico oportuno, midan la evolución de la enfermedad o puedan dar un panorama pronóstico, en esta revisión se analizan los biomarcadores candidatos que están siendo actualmente evaluados en la EP.

Generalidades de la enfermedad de Parkinson

Etiología

La etiología de la EP es frecuentemente explicada por factores genéticos y ambientales, con una interacción postulada entre ellos. Ya que quizá esto sea parcialmente correcto, esta es una forma pobremente definida de determinar la causa de esta patología. Los estudios ambientales o epidemiológicos han identificado factores de riesgo significativos para la EP, tales como la exposición a pesticidas, o entidades protectoras como el tabaquismo de cigarrillos y la ingesta de cafeína. No obstante, no debemos olvidar que fueron las observaciones clínicas y epidemiológicas que llevaron al descubrimiento de la toxicidad a la sustancia nigra de la MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,5,6 tetrahidropiridina), y la neurodegeneración causada por el herbicida paraquat.⁵

Gran parte del reciente progreso proviene de entender como algunas causas genéticas raras de la EP se relacionan con la patología de Lewy común, demostrándose que las mutaciones en el *SNCA*, el gen codificante de la proteína α -sinucleína, pueden causar EP, y que la α -sinucleína es el principal componente de la patología de Lewy en todos los casos de la EP. Existen vínculos claros entre estas causas de enfermedad y factores de riesgo identificados en estudios de asociación de genoma completo (GWAS) de EP idiopática. El concepto de que la EP se origina en el sistema nervioso entérico o en el tallo cerebral, e involucra sólo la sustancia nigra posteriormente, amplía su definición, la cual incluye ahora los sistemas nervioso central, autónomo y entérico. La aceptación de que el concepto de que los procesos patológicos que conducen a la EP permean a través del sistema nervioso, incluye la propuesta de que la estadificación del material encefálico utilizando inmunoreactividad a la α -sinucleína, refleja un proceso dinámico que se disemina reproduciblemente desde un punto inicial de acumulación de las proteínas. Está apoyado por creciente evidencia de que la α -sinucleína se comporta como una proteína tipo prión. Para probar posteriormente este concepto, será necesario hacer seguimiento longitudinalmente a pacientes quienes están desarrollando síntomas motores.⁵

Características clínicas

Los síntomas motores clásicos de la EP han sido identificados como componentes prominentes de la enfermedad desde la descripción inicial de la enfermedad por James Parkinson en el siglo XIX, más tarde reforzados por Jean-Martin Charcot. Estos síntomas parkinsonianos incluyen bradicinesia, rigidez muscular, temblor en reposo, e impedimento postural y en la marcha. Las características motoras de pacientes con EP son heterogéneas, lo cual ha desencadenado intentos para clasificar subtipos de esta

enfermedad.³ El reconocimiento de la aparición de los síntomas no motores tanto tempranos como tardíos de la EP es reflejado claramente en la evolución de los componentes cognitivos y neuropsiquiátricos de la enfermedad. Algunos de estos déficits son tan debilitantes como los síntomas motores en sí mismos, pero se tratan menos efectivamente al presente y esto, actualmente, representa una necesidad insatisfecha importante.⁵ El ritmo de degeneración nigroestriatal, tanto en lo concerniente a la denervación estriatal como con la pérdida de neuronas positivas a melanina y tirosina hidroxilasa, queda pobremente entendido especialmente en el proceso temprano de la enfermedad de Parkinson. La pérdida de marcadores dopaminérgicos en el putamen dorsal ocurre rápidamente y se completa virtualmente a los 4 años post-diagnóstico. La pérdida de neuronas nigrales melanizadas queda detrás de la pérdida de marcadores a dopamina. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para entender la naturaleza de la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson y para los estudios de terapias neuroprotectoras/restauradoras sustitutivas.⁶

Fisiopatología

La extensa producción de las ERO (especies reactivas del oxígeno) en el cerebro puede proveer una explicación para la magnitud del papel que estas moléculas reactivas juegan en el EP. El cerebro consume alrededor del 20% de la provisión de oxígeno del organismo, y una significativa proporción de este se convierte en ERO. Éstos pueden generarse en el cerebro de varias fuentes, tanto en las neuronas como en la glía, siendo la cadena de transporte de electrones el principal contribuyente a nivel mitocondrial. Otras fuentes de ERO incluyen la monoamino-oxidasa (MAO), la NADPH oxidasa (NOX) y otras flavoenzimas junto con el óxido nítrico (NO), el cual es abundante en el encéfalo debido la presencia de especies reactivas del nitrógeno (NOS). La considerable evidencia experimental sugiere que un contribuyente significativo a la pérdida de neuronas dopaminérgica en el encéfalo en EP son las ERO, las cuales resultan del metabolismo de la dopamina, glutatión bajo (GSH) y altos niveles de hierro y calcio en la SNpc (*substantia nigra pars compacta*). Adicionalmente, el encéfalo contiene altas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados, los cuales bajo condiciones de estrés oxidativo resultan en peroxidación lipídica y la generación de productos tóxicos.⁷

Genes asociados con la EP

Han sido identificadas las formas monogénicas de la EP y caracterizadas por el modo de transmisión, edad de inicio y la proteína afectada por la mutación. Estas incluyen la α -sinucleína (SNCA o PARK1), la cinasa de repetición rica en leucina 2 (LRRK2 o PARK8), glucocerebrosidasa, proteína tau asociada a microtúbulos y parkina (PARK2). El inicio para la PARK 1 es menor que el que se está viendo para la EP idiopática. La PARK 2 (parkina) es una forma recesiva con inicio juvenil, comúnmente antes de los 40 años. Las mutaciones heterocigotas para la parkina también están asociadas con un inicio más temprano de la EP, típicamente en el inicio y hacia la mitad de la sexta década.⁸

Biomarcadores

a) Marcadores no inflamatorios

Ácido úrico. Los niveles bajos de ácido úrico (AU) en sangre se consideran un biomarcador de riesgo para desarrollar una EP y de progresión de la enfermedad. En un grupo de pacientes del estudio DATATOP (n= 58) se objetivó que concentraciones elevadas de urato en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) se relacionaban con una progresión más lenta de la enfermedad y un retraso mayor en la necesidad de tratamiento con levodopa. Por el contrario, los niveles bajos de AU en suero antes del diagnóstico incrementaban el riesgo de desarrollar la enfermedad. Tras el diagnóstico, los niveles bajos de AU en sangre y en LCR se relacionan con una progresión más rápida de la discapacidad y con una mayor disminución del transportador de dopamina estriatal en la SPECT. Esta correlación es más evidente en varones que en mujeres. En el estudio PRECEPT, los pacientes con EP inicial sin tratamiento dopaminérgico que tenían niveles basales de AU en plasma altos precisaron tratamiento más tardíamente y tenían puntuaciones más bajas en la UPDRS y también menor pérdida de captación del trazador DAT en la SPECT. También se objetivó un mayor porcentaje de SWEDD (Imágenes sin evidencia de déficit dopaminérgico). Todos estos trabajos apuntan que el AU podría actuar como un agente neuroprotector por sus potenciales efectos antioxidantes y, en consecuencia, niveles bajos de AU podrían condicionar una evolución más rápida de la EP a un estadio avanzado.⁹

α -sinucleína. En vista de la importancia de la α -sinucleína en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson, se han intentado ensayos para usar mediciones de la α -sinucleína como marcador para la enfermedad y otras sinucleopatías. La mayor parte de los estudios en Líquido Cerebroespinal (LCE) aparentan demostrar una reducción de los niveles totales de α -sinucleína en pacientes con enfermedad de Parkinson comparados con controles, de hecho, un estudio exhaustivo sugirió, que los niveles de α -sinucleína, medidos por una técnica sensible de ELISA, pueden ayudar a diferenciar sinucleopatías, donde la α -sinucleína se encuentra reducida comparada con otras condiciones neurodegenerativas, tales como tauopatías o amiloidosis. En contraste, la α -sinucleína oligomérica, medida por un método específico de ELISA, fue mayor en líquido cerebroespinal de pacientes con enfermedad de Parkinson comparado con controles, extendiendo los hallazgos previos de identificación de la α -sinucleína oligomérica soluble en tejido encefálico de pacientes con demencia de cuerpos de Lewy, pero este intrigante resultado espera replicación en una cohorte más amplia. Los datos de mediciones de α -sinucleína en fluidos/tejidos periféricos, han sido inconsistentes, y, en general, los niveles de α -sinucleína periféricos, a pesar de la accesibilidad de obtener el material, no aparentan tener potencial como biomarcadores.¹⁰

DJ-1. La DJ-1 (*Protein Deglycase DJ-1*) es una proteína multifuncional que juega un papel importante en el estrés oxidativo, muerte celular, y sinucleopatías, incluyendo enfermedad de Parkinson. Estudios previos han demostrado

que los niveles de DJ-1 totales decrecen en líquido cerebroespinal, pero no cambian significativamente en plasma humano de pacientes con EP, cuando se comparó con controles. En un estudio se midieron los niveles totales de DJ-1 y sus isoformas en sangre total de pacientes con EP en varias etapas, enfermedad de Alzheimer y controles saludables para identificar biomarcadores periféricos potenciales. En un estudio inicial exploratorio de 119 sujetos, 7 isoformas de la DJ-1 fueron fiablemente detectados, y los niveles de sangre de aquellos con modificaciones en la 4-hidroxi-2-nonenal, se descubrieron alterados en enfermedad de Parkinson de etapa tardía. Este resultado fue posteriormente confirmado en un estudio de validación de otros 114 participantes, sugiriendo que, a diferencia de los niveles de DJ-1 total, las isoformas modificadas post-traduccionales de la DJ-1 en sangre total, son biomarcadores candidatos para enfermedad de Parkinson en etapas tardías.¹¹

Factor de Crecimiento Epidérmico. Con la meta de identificar un biomarcador con base en sangre para deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson, se adoptó un enfoque no sesgado utilizando una plataforma de inmunoensayos multiplex a larga escala. Se analizaron muestras de plasma de 70 pacientes con enfermedad de Parkinson para 102 proteínas simultáneamente, y se usaron análisis de regresión lineal para analizar la asociación de cada proteína y el desempeño cognitivo en la *Mattis Dementia Rating Scale*, ajustada por edad y género. Once proteínas demostraron asociaciones nominalmente significativas con el desempeño cognitivo, y, el Factor de Crecimiento Epidérmico se identificó como el marcador cumbre. Además, la asociación transversal entre mayores niveles del Factor de Crecimiento Epidérmico y mejor cognición, fueron replicados en una cohorte independiente de 113 pacientes con enfermedad de Parkinson, y los niveles bajos del Factor de Crecimiento Epidérmico iniciales, también pueden predecir mayor riesgo de desarrollo de demencia en el corto plazo (razón de riesgo >8 para el desarrollo de deterioro cognitivo en el seguimiento del cuartil más bajo de éste factor versus todos los otros cuartiles). El reporte inicial de que los niveles del Factor de Crecimiento Epidérmico pueden ser un biomarcador promotor del desempeño cognitivo en la EP, han sido replicados desde entonces por un grupo independiente. Específicamente, Pellecchia y colaboradores encontraron en una cohorte de 65 pacientes con EP en su fase temprana que no han recibido tratamiento, que los menores niveles séricos del Factor de Crecimiento Epidérmico se correlacionaron con un desempeño más empobrecido en tests de fluidez semántica al inicio y en el seguimiento de dos años.^{12,13}

b) Citocinas proinflamatorias

Entre los procesos fisiopatológicos considerados que contribuyen al estado de enfermedad es la activación de mecanismos inmunes. Numerosos estudios han examinado si los índices medidos en plasma o líquido cefalorraquídeo pudieran servir como marcadores moleculares del riesgo de enfermedad, su presencia y progresión. Ha sido estudiado un grupo de varias moléculas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ ; además de varias sustancias relacionadas con el estrés

oxidativo, especies reactivas del oxígeno, prostaglandinas proinflamatorias y citocinas. Aunque estudios han revelado niveles elevados de varias citocinas y moléculas tróficas en la EP, estas observaciones aún tienen que probar ser medios de segregación de fenotipos de la enfermedad, o para monitorear la evolución de la enfermedad.¹⁴

Polimorfismos funcionales del TNF- α . En un estudio por Wu y colaboradores, se probó la hipótesis de que las variaciones genéticas en la TNF- α pueden afectar el riesgo de EP en taiwaneses-as examinando las distribuciones de cuatro SNP promotores dentro del gene del TNF- α , nombradas T-1031C, C-863A, C-857T, y G-308A, en una amplia cohorte de casos y controles, estos polimorfismos fueron inicialmente identificados en una proporción relativamente amplia de japoneses. El C-863A queda junto al elemento regulatorio (GGGGATYCCC) involucrado en la unión del factor nuclear B (NF- κ B), ya que el C-857T queda dentro del elemento regulatorio (NNNRTAATNANN) envuelto en la unión del transportador orgánico de cationes 1 (OCT-1). La unión del OCT-1 al -857T inhibe la actividad trans-regulatoria del NF- κ B. Se ha sugerido que el alelo unido -1031C-863A o el -857T influyen la expresión del TNF- α con una mayor actividad transcripcional del promotor en respuesta a la estimulación a concavulina A. Contrariamente, el raro alelo -863A fue asociado con concentraciones significativamente menores del TNF- α en suero en hombre maduros saludables y una tasa de transcripción inicial decrementada en las células HepG2. Los dos estudios reportados de los efectos funcionales del T-1031C y/o C-863A usaron diferentes metodologías, y no pueden llegar a un claro consenso. En el estudio Wu, el genotipo solo -1031 CC o el haplotipo unido -1031C-863A fueron asociados con EP. Esto es consistente con la observación de que la frecuencia del alelo -1031C incrementó significativamente en pacientes con EP japoneses de inicio temprano. A diferencia del sitio -863 o el -857 ningún detalle de unión del ADN estuvo presente o adyacente al sitio del -1031 a través de una búsqueda en base de datos.¹⁵

Los enfoques genéticos para investigar el papel de la señalización del TNF en la ruta nigroestriatal han involucrado el uso de ratones deficientes en TNF y TNFR, más han rendido resultados conflictivos. En algunos estudios los ratones con delección simple ya sea al TNFR1 o al TNFR2, o con deficiencia para ambos receptores no están protegidos del daño terminal estriatal inducido por MPTP o la pérdida de neuronas dopaminérgicas nigrales; donde en otros estudios un ratón con knockout para doble receptor tienen menos daño estriatal que otros ratones no transgénicos; y que en ratones sin TNF, la disfunción estriatal inducida por MPTP se reduce, pero no la pérdida de neuronas dopaminérgicas. Los diferentes niveles de daño por el MPTP pueden responsabilizarse por los resultados conflictivos concernientes al papel del TNF y sus receptores en contribuir a la pérdida de neuronas dopaminérgicas.¹⁶

c) Neuroimagen

Estudios de neuroimagen como biomarcadores. La imagenología encefálica puede permitir una mejor identificación de los pacientes con enfermedad de Parkinson y posiblemente

monitorizar su evolución; así, la neuroimagen puede cumplir criterios de biomarcador y/o servir como un marcador sustituto de progresión de la enfermedad y respuesta a la terapéutica. Revisiones actuales resumen la gama de tecnologías que están siendo evaluadas en la búsqueda de biomarcadores para la enfermedad de Parkinson.

d) Otros biomarcadores bajo investigación

Nos enfocaremos en la α -sinucleína de líquido cerebroespinal y proteínas relacionadas y marcadores en plasma. Ya que los datos concernientes a estas moléculas acrecientan, además de otras dentro del plasma, la utilidad de muestras periféricas y de líquido cerebro-espinal estará más claramente definida.¹⁴

Ha habido una amplia gama de potenciales marcadores proteicos investigados en la enfermedad de Parkinson. Estos incluyen, neurofilamentos, interleucinas, osteopontina e hipocretina. No obstante, los resultados han sido negativos o inconclusos. Un estudio publicado ha identificado niveles de ApoA1 en plasma bajos como un factor de riesgo significativo para la enfermedad de Parkinson, y, sus concentraciones correlacionadas con pérdida incrementada en el putamen en una imagen de transportador de dopamina (DAT). La ApoA1 es un principal componente del colesterol de alta densidad (c-HDL), y es notable, que el uso de estatinas, las cuales incrementan este colesterol, estén asociadas con riesgo reducido para enfermedad de Parkinson. Se han estudiado los niveles de beta-amiloide (1-42) en líquido cerebroespinal, para determinar si estos reflejan el riesgo para demencia en enfermedad de Parkinson. En la enfermedad de Alzheimer, hay un incremento en las proteínas tau total y tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo. Pero, en la enfermedad de Parkinson, los niveles de tau permanecen sin cambios, sólo con un ligero decremento en los niveles de amiloide. Empero, hay interés en usar las razones de tau:amiloide para predecir deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. Se ha reportado que niveles bajos de factor de crecimiento epidérmico en plasma se correlacionan con la función cognitiva en la enfermedad de Parkinson y que sea un marcador para futuro deterioro cognitivo.¹⁷

Perspectivas

Abordajes proteómicos

Definida como el estudio tanto de la función como la estructura de muchas proteínas, involucra varios métodos incluyendo inmunoensayo, electroforesis en gel de 2 dimensiones y cromatografía líquida con base en espectrometría de masas en alta resolución. Se ha aplicado en la detección de biomarcadores en líquido cerebro espinal en la enfermedad de Parkinson.¹³

Abordajes metabolómicos

La metabolómica (o perfil metabólico) es el estudio a larga escala de los procesos metabólicos químicos, como se refleja en la medición de metabolitos de moléculas pequeñas. Un biomarcador resultante del perfilado metabolómico puede ser una molécula simple o una combinación de varias que se agrupan en un patrón específico en un estado dado reflejando

variados procesos metabólicos. Un método de perfilado metabolómico el Arreglo de Detección electroquímico por Cromatografía Líquida, fue aplicado a muestras de plasma en 66 pacientes con enfermedad de Parkinson y 25 controles. El análisis inicial de los perfiles metabolómicos, claramente diferencia a los pacientes con enfermedad de Parkinson de los controles. Estos hallazgos preliminares requieren confirmación pero sugieren que el metaboloma puede cumplir su promesa para desarrollo de biomarcadores en la enfermedad de Parkinson.¹³

Perfilado de expresión genética

Un microarreglo involucra hibridización de una muestra de ácidos nucleicos en un amplio tipo de sondas de oligonucleótidos. Los microarreglos permiten la demostración de la expresión de miles de genes en una muestra dada, y las variaciones de la expresión a nivel genómico proveen una vía para el descubrimiento de biomarcadores, como un medio de identificar los patrones de expresión de genes específicos a un estado patológico. Para investigar si un patrón específico de expresión de RNA mensajero pudiera distinguir entre pacientes con enfermedad de Parkinson y controles, se produjo un perfilado transcripcional en RNA extraído de sangre entera de 50 pacientes con enfermedad de Parkinson y 55 controles pareados por edad. La cohorte de descubrimiento involucró muestras de 31 pacientes con enfermedad de Parkinson, 17 controles saludables y 18 controles con enfermedad que son diagnosticados con enfermedad de Alzheimer o parálisis supranuclear progresiva. La expresión de una combinación de 8 genes marcadores se encontró significativamente correlacionada con la enfermedad de Parkinson. Ya que estos hallazgos requieren posterior confirmación, demuestran la utilidad potencial del perfilado de expresión genética en identificar biomarcadores con base en sangre para la enfermedad de Parkinson.¹³

Biomarcadores Inmunes Periféricos

Un cuerpo de evidencia mayor concerniente a los marcadores inflamatorios/inmunes ha apoyado la hipótesis de la implicación inflamatoria en la EP. Los estudios de citocinas en plasma o suero han revelado niveles crecientes de citocinas proinflamatorias tales como TNF- α y sus receptores solubles solTNFR1 y el sTNFR2 y la IL-1 β en pacientes con EP en comparación a controles pareados. Los niveles crecientes en suero de factor inhibidor de migración de macrófagos (MIF) se encontraron en pacientes con EP en comparación con sujetos saludables. También se describieron niveles aumentados de IL-2, interferón (IFN)- γ , IL-6, y la citocina antiinflamatoria IL-10 en la EP. La concentración plasmática de la IL-6 se asoció prospectivamente con un riesgo mayor de desarrollar EP. En contraste, algunos autores no pudieron demostrar alteraciones significativas en los niveles de citocinas en la EP. Los niveles periféricos de IL-1 α , IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-2; IL-4; IL-10, y la IL-12 fueron similares en pacientes con EP y controles comparados por edad y género. Los niveles circulantes de las quimiocinas MIP-1 α , IL-8, eotaxina, eotaxina-2, IP-10, y MCP-1 no difirieron entre los pacientes de EP y controles. Estos

hallazgos controversiales pudieren ser explicados al menos, en parte, por diferencias metodológicas entre los estudios, incluyendo muestras heterogéneas de EP y diferentes técnicas para medir las moléculas.¹⁸

Conclusión

La búsqueda de biomarcadores para realizar diagnóstico, pronóstico o respuesta a tratamiento en enfermedad de Parkinson continúa su evolución a la par que el avance de la

ciencia médica actual. Se espera que pronto haya un panel de biomarcadores los cuales realicen el diagnóstico temprano de esta enfermedad para poder guiar mejor el tratamiento y otras medidas necesarias para incidir en una mejor calidad de vida para los pacientes que presentan este padecimiento.

Conflictos de interés

Los autores del precedente trabajo declaran no tener ningún conflicto de interés, el cual impida la libre comunicación de este manuscrito.

Referencias bibliográficas

- Consejo de Salubridad General. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención. Guía práctica clínica, México Secretaría de Salubridad 2010; www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
- Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, López-Ruiz M, et al. Caracterización de la enfermedad de Parkinson en México: estudio ReMePARK. *Gaceta Médica de México*. 2013;149:497-501.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Wider C, Ross OA, Wszolek ZK. Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr Opin Neurol*. 2010; 23(4):388-93
- Jenner P, Morris HR, Robbins TW, et al. Parkinson's Disease – the Debate on the Clinical Phenomenology, Aetiology, Pathology and Pathogenesis. *J Park Dis*. 2013;3(1):1-11.
- Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain*. agosto de 2013;136(8):2419-31.
- Dias V, Junn E, Mouradian MM. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *J Park Dis*. 2013;3(4):461-91.
- Latourelle JC, Pankratz N, Dumitriu A, et al. Genomewide association study for onset age in Parkinson disease. *BMC Med Genet*. 22 de septiembre de 2009;10:98.
- Kulisevsky J, Luquin M.R., Arbelo, et al. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento (parte I). *Neurología* 28, 503–521. doi:10.1016/j.nrl.2013.05.001
- Stefanis L., 2012. α -Synuclein in Parkinson's Disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2. doi:10.1101/cshperspect.a009399
- Lin, X., Cook, T.J., Zabetian, C.P, et al. 2012. DJ-1 isoforms in whole blood as potential biomarkers of Parkinson disease. *Sci. Rep.* 2. doi:10.1038/srep00954
- Chen-Plotkin, A.S., Hu, W.T., Siderowf, A, et al. 2011. Plasma EGF levels predict cognitive decline in Parkinson's Disease. *Ann. Neurol.* 69, 655–663. doi:10.1002/ana.22271
- Chahine L, Stern M, Chen-Plotkin A. Blood-Based Biomarkers for Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord.* enero de 2014;20(01):S99-103.
- Mhyre TR, et al. "Parkinson's Disease," *Sub-Cellular Biochemistry* 65 (2012): 389–455, doi:10.1007/978-94-007-5416-4_16.
- Wu Y-R, Feng I-H, Lyu R-K, et al. 2007. Tumor Necrosis Factor- α Promoter Polymorphism is Associated With the Risk of Parkinson's Disease. *Am J Med Genet Part B* 144B:300–304.
- Melissa K McCoy and Malú G Tansey, "TNF Signaling Inhibition in the CNS: Implications for Normal Brain Function and Neurodegenerative Disease," *Journal of Neuroinflammation* 5 (October 17, 2008): 45, doi:10.1186/1742-2094-5-45.
- Schapiro AHV. Recent developments in biomarkers in Parkinson disease. *Curr Opin Neurol*. agosto de 2013;26(4):395-400.
- Natália Pessoa Rocha, Aline Silva de Miranda, and Antônio Lúcio Teixeira, "Insights into Neuroinflammation in Parkinson's Disease: From Biomarkers to Anti-Inflammatory Based Therapies," *BioMed Research International* 2015 (2015), doi:10.1155/2015/628192.