



Enfermedad de Parkinson

Abordaje Integral No Farmacológico en la Enfermedad de Parkinson

Situación actual de la Genética en la Enfermedad de Parkinson.

Los objetivos de esta comunicación son: 1. Puesta al día de las novedades (o más bien, la falta de ellas) del trabajo en genética de la Enfermedad de Parkinson (EP) en Uruguay; 2. Analizar algunas cuestiones en relación a la investigación de nuevos tratamientos en EP; 3. Dar una visión personal (de lo estudiado en los últimos 15 años) sobre los grandes temas de la genética de la EP hoy en nuestro país.

Lo más importante del trabajo en genética en la EP que se viene desarrollando en Uruguay desde hace más de 10 años, se hace en el marco del consorcio latinoamericano LARGE-PD (Latin American Research consortium on the Genetics of Parkinson's Disease). El mismo se centra en analizar las posibles causas genéticas de la EP. El trabajo se inició (y continúa) con algunos genes específicos que se sabe asociados a EP (LRRK2, GBA, SNCA). Luego se pasó al análisis a lo largo de todo el genoma (se llama GWAS) y la elaboración de scores de riesgo poligénico (que sirve para analizar la mayoría de los casos de EP) y el análisis de microdeleciones (pequeños pedacitos de cromosomas que faltan en algunos individuos y que también pueden causar –o favorecer- la EP). Finalmente se agregó la secuenciación del exoma, esto es, la secuenciación del 1,5% de todo el genoma humano y que, en teoría, permite encontrar el 85% de las mutaciones que causan enfermedades en los seres humanos.

El trabajo en Uruguay está de momento detenido, en lo que refiere a la incorporación de nuevos pacientes a los estudios. Sí se sigue avanzando y en gran medida (se publicaron 2 artículos, hay otro en preparación y se presentaron varios trabajos en congresos en el 2020) en el análisis y publicación de datos. Todo esto a escala latinoamericana, pero incluyendo el trabajo hecho en Uruguay.

Esta detención se debe a los problemas generados por la pandemia de Coronavirus y a cuestiones administrativas ya que la sede la LARGE-PD ha cambiado en EEUU (de Seattle a Cleveland) lo que implica cambios administrativos, legales y burocráticos sobre los que se está avanzando lentamente. Cuando la situación lo permita se pretende retomar y se informará al respecto.

El trabajo en Genética de la EP en Uruguay (al menos de forma sistemática, antes hubo algunos intentos que no continuaron) comenzó allá por 2006-2007.

Muchos pensábamos hace 15 años que la Genética iba a revolucionar el seguimiento y el tratamiento de los pacientes con EP. La realidad muestra que no fue así (de momento). Hay varias áreas en las que se podía y se puede pensar que las herramientas de la Genética puedan ser útiles en la EP. Analicemos los avances en cada una de ellas:

i. **La determinación de las causas de las formas puramente genéticas (monogénicas) de EP.** Aquí ha habido grandes avances al igual que para todas las enfermedades genéticas. Esto es importante para una minoría (5% aproximadamente) de los casos de EP donde hay un gen que es el único o principal determinante de la EP en esas familias. Esta forma genética cada vez se diagnostica más y mejor. Sin embargo, es importante recordar que se trata de muy pocos casos.

ii. **La predicción del riesgo de desarrollar EP en cualquier individuo (independientemente de su historia familiar) y las estrategias de prevención en los individuos de alto riesgo.** Aquí los éxitos han sido parciales. En la gran mayoría de los casos de EP, el riesgo es muy difícil de calcular. Además, las estrategias de prevención en los casos de alto riesgo son escasas. Esto contrasta con otras áreas de la Medicina donde la prevención en base al riesgo genético es una herramienta de gran utilidad. Lo mismo ocurre para el punto siguiente.

iii. **La farmacogenética, es decir, adecuar el tratamiento farmacológico según los genes del individuo.** Aquí los avances realmente importantes han sido muy pocos y casi no tiene aplicación clínica, de momento, en la EP.

iv. **La comprensión de mecanismos moleculares y celulares que llevan a la EP.** Aquí ha habido grandes avances, si bien se está lejos de tener una comprensión completa de las causas de la EP y su interacción con otros factores. Esto es porque se trata de una enfermedad enormemente compleja tanto en sus causas iniciales como en su evolución, su interacción con otros factores, respuesta al tratamiento, etc.

v. **Desarrollo de nuevos fármacos.** La comprensión de los mecanismos (previamente descritos), el desarrollo de los fármacos parece ser positivo y se está avanzando, más allá que con la pandemia del Covid-19, se ha estancado un poco. Se está trabajando en varios fármacos que podrían ser exitosos, si bien es muy difícil de predecir si esto va a ser efectivamente así y más aún decir cuándo serán una realidad.

vi. **Terapias basadas en la genética (terapia génica, modificación de genes, terapia con células madre).** Ha habido grandes avances que todavía no se han trasladado a la clínica, como se dice habitualmente, es decir, no se usan rutinariamente en pacientes y no están al día de hoy mejorando la calidad de vida de pacientes con EP. De todos modos, se siguen probando, mejorando, ensayando y, en teoría, van a ser una herramienta a futuro.

Con respecto a los exámenes genéticos que están disponibles en el mercado, si bien pueden ser de buena calidad técnica, su utilidad es relativa y se recomienda su análisis junto con otras pruebas clínicas y asesoramiento médico.

En conclusión, luego de 15 años de seguir el tema, las conclusiones son ambiguas. Por un lado, sigue habiendo optimismo de que en los próximos años surgirán mejores tratamientos -el volumen de investigación que se hace al respecto es enorme-. Por otro, habrá que seguir esperando un buen tiempo más porque todavía se requiere mucho trabajo.

Dr. Víctor Raggio

Genetista

Prof. Agdo. Departamento de Genética. Facultad de Medicina, UDELAR.

Integrante de la Sección Parkinson y Movimientos Anormales, Instituto de Neurología, Facultad de Medicina, UDELAR,

Integrante del Programa de Educación y Rehabilitación en la Enfermedad de Parkinson para pacientes, familiares y cuidadores. Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UDELAR.

Charla realizada vía Plataforma Zoom, 27 de abril de 2021.