

Un nuevo estudio del IBiS esclarece la relación entre la respuesta inflamatoria periférica y la enfermedad de Parkinson

- La investigación desvela aspectos relevantes en el desarrollo de la conocida como respuesta inflamatoria inmunitaria periférica y apunta a la importancia de las variantes genéticas en desarrollo de la enfermedad.
- Aunque se conoce que la inflamación puede suponer un factor crucial en la aparición y desarrollo de esta enfermedad, los factores genéticos, y su implicación en otros procesos fisiológicos como este, todavía suponen un mapa inexplorado.
- Con esta investigación, la medicina se acerca un poco más a nuevas vías terapéuticas, además de ayudar a entender cómo afecta el proceso de neurodegeneración a los pacientes con Parkinson.

Sevilla, 22 de marzo de 2023

Investigadore/as del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) han demostrado la existencia de una importante relación entre la respuesta inflamatoria, la enfermedad de Parkinson y sus características genéticas. La respuesta inmune inflamatoria periférica es diferente según la presencia de variantes en genes asociados a la enfermedad, lo que implica que existen distintos mecanismos fisiopatológicos y, por tanto, diferentes vías potenciales de tratamiento y actuación ante la enfermedad. Para lo/as investigadore/as, los resultados resaltan la necesidad de subclasificar a los pacientes en las investigaciones en función de sus características genéticas.

“Muchas” enfermedades de Parkinson

El origen de la enfermedad de Parkinson está en la neurodegeneración, es decir, en el deterioro del sistema nervioso de forma crónica y progresiva. El Parkinson, sin embargo, tiene diversas variantes que hacen de esta enfermedad, en realidad, muchas. Los síntomas motores clásicos se deben a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del mesencéfalo. Sin embargo, la combinación de los mecanismos culpables de la muerte neuronal probablemente sea variable y diferente en cada paciente con la enfermedad. Por lo que considerar a la enfermedad de Parkinson como una única entidad quizás sea una limitación para avanzar en nuestro conocimiento de la enfermedad.

“La de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente en la actualidad, después del alzhéimer, y pertenece a los llamados Trastornos del Movimiento. Esta enfermedad tiene un gran impacto personal y socioeconómico a nivel mundial, lo que hace necesario perseverar en el estudio de sus causas con el fin de identificar tratamientos modificadores de enfermedad. Es bien conocido que las características clínicas y su evolución es muy variable entre los pacientes”, explica la **Dra. Laura Muñoz Delgado**, especialista de la **Unidad de Trastornos del Movimiento**, del **IBiS**, “lo cual probablemente también nos esté traduciendo distintos mecanismos causales subyacentes”.

La probable existencia de varias enfermedades en función de los mecanismos que conllevan la muerte neuronal, tal y como indica la especialista, puede llevar a necesidades y abordajes completamente diferentes a la hora de enfrentarse a la enfermedad. “En esta línea, la identificación de genes asociados supone una oportunidad excelente para investigar los mecanismos celulares en los que están implicados”, continúa. “Dos genes bien establecidos asociados en su relación con el párkinson son el gen LRRK2, la causa más frecuente de enfermedad de Parkinson familiar, y el gen GBA, que es el mayor factor de riesgo genético de padecerla”.

Actualmente, las causas no son del todo conocidas, pero la evidencia apunta a que la inflamación, tanto a nivel central como en sangre periférica, es una pieza clave en el inicio y progresión de la neurodegeneración. “El grupo de investigación **Unidad de Trastornos del Movimiento**, del **IBiS**, liderado por el **Dr. Pablo Mir** demostró previamente la existencia de una inflamación periférica y una desregulación inmunitaria en los pacientes con enfermedad de Parkinson”. Los investigadores describieron previamente que la ratio neutrófilo-linfocito se encuentra más elevada en pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con individuos sanos. Esta ratio es un biomarcador bien establecido de la presencia de inflamación en el organismo. Según detalla la **doctora Muñoz Delgado**, la elevación de la ratio refleja una mayor inflamación sistémica y una desregulación entre dos tipos de células de nuestro sistema inmunitario, los neutrófilos y los linfocitos. En otras palabras, el número de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco, se encuentra en una proporción anormal con respecto a los linfocitos, otro tipo de célula inmunitaria esencial. En el estudio actual, el grupo ha comprobado que esta, y la respuesta inflamatoria asociada, está directamente relacionada con las características genéticas de los pacientes.

Más o menos inflamación: la relación con su trasfondo genético

“En este estudio”, detalla la **doctora Laura Muñoz Delgado** sobre la investigación publicada en la prestigiosa revista *npj Parkinson’s disease*, “hemos demostrado que esta respuesta inflamatoria periférica difiere en los pacientes con enfermedad de Parkinson según sus características genéticas. En el estudio observamos que los pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica, sin variantes genéticas identificadas, y aquellos con mutaciones en el gen GBA tienen una mayor ratio neutrófilo-linfocito y un menor número de linfocitos en sangre periférica”. Esto, en palabras de la doctora, apoya la presencia de una mayor inflamación periférica en estos pacientes.

“Esta ratio es un marcador bien establecido de inflamación, que refleja la desregulación entre dos poblaciones celulares: los neutrófilos representan la inflamación crónica, mientras que los linfocitos muestran la vía reguladora. La disminución del número de linfocitos en sangre en los pacientes con enfermedad de Parkinson es un hallazgo constante en muchos trabajos publicados y se sugiere que podría ser debido a una desregulación en sus subpoblaciones [el número de células de este tipo concreto] con un aumento de los linfocitos proinflamatorios y una disminución de los antiinflamatorios” explica.

“Por otro lado”, apunta la especialista, “cabe destacar que pacientes portadores de variantes severas en el gen GBA suelen tener un curso más agresivo en términos de demencia. Curiosamente, el desarrollo de la demencia en la enfermedad de Parkinson también se ha relacionado con una mayor inflamación periférica”. Dicha relación enfatiza la importancia que tiene la respuesta inflamatoria en algunas de las manifestaciones más agresivas del Parkinson, lo que podría poner el punto de mira sobre nuevas vías de estudio de la patología.

El hallazgo más relevante, sin embargo, es que los pacientes con mutaciones en el gen LRRK2 no mostraron diferencias ni en la ratio neutrófilo-linfocito ni en el recuento de linfocitos en comparación con individuos sanos. “Esto puede indicar que los mecanismos patogénicos inflamatorios podrían ser diferentes en estos pacientes”, aclara **Muñoz Delgado**. “Este resultado va muy en línea con otras publicaciones recientes que sugieren que la inflamación asociada a mutaciones en el gen LRRK2 estaría asociada a mediadores inflamatorios circulantes en lugar de a una desregulación de los linfocitos”, lo que supone un mecanismo fisiopatológico distinto y, por tanto, sugiere otras vías de investigación.

“Creemos”, recalca la investigadora, “a la luz de los resultados del estudio, que existe una necesidad de subclasificar a los pacientes en las investigaciones en función de sus características genéticas, dado que implican distintas vías celulares que podrían facilitar la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y aplicar la medicina personalizada.

En busca de nuevas dianas terapéuticas

El Instituto de Biomedicina de Sevilla (**IBIS**) trabaja para potenciar la investigación biomédica desde un punto de vista multidisciplinar, basado en la investigación fundamental al nivel molecular o celular, con el

objetivo de la transferencia inmediata de los conocimientos a la realidad clínica, potenciando al mismo tiempo la investigación de calidad clínica y epidemiológica. La **Unidad de Trastornos del Movimiento**, del Servicio de Neurología y Neurofisiología, trabaja actualmente en proyectos que estudian los mecanismos subyacentes a la respuesta inflamatoria periférica, así como su relación con las características clínicas, genéticas y de neuroimagen en la enfermedad de Parkinson.

Los proyectos de investigación desarrollados dentro del grupo del **Dr. Pablo Mir** permitirán conocer mejor las causas implicadas en la patología, buscando potenciales implicaciones en el desarrollo de futuras dianas terapéuticas individualizadas. Aunque es un camino complejo, y un reto científico de gran calado, investigaciones como la reseñada ayudan a esclarecer la dirección correcta hacia la que tienen que dirigirse los esfuerzos investigadores, asentando las bases de futuras nuevas posibilidades de tratamiento para la enfermedad. busca de nuevas dianas terapéuticas.

Referencia del artículo

[Peripheral inflammatory immune response differs among sporadic and familial Parkinson's disease | npj Parkinson's Disease \(nature.com\)](https://doi.org/10.1038/s41531-020-0078-9)

Imágenes adjuntas:

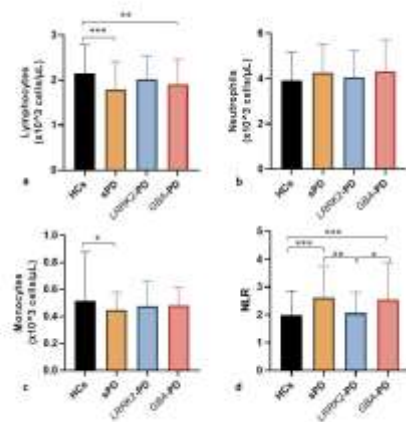


Figura 1.- HCs, controles sanos; sPD, enfermedad de Parkinson esporádica; NLR, ratio neutrófilo-linfocito



Figura 2.- Investigadore/as IBiS - Laura Muñoz Delgado, Pilar Gómez Garre, Pablo Mir Rivera

Sobre IBiS

El Instituto de Biomedicina de Sevilla (**IBiS**) es un centro multidisciplinar cuyo objetivo es llevar a cabo investigación fundamental sobre las causas y mecanismos de las patologías más prevalentes en la población y el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento para las mismas.

El **IBiS** lo forman 42 grupos consolidados y 42 grupos adscritos dirigidos por investigadores de la Universidad de Sevilla, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Virgen Macarena y Virgen de Valme organizados en torno a cinco áreas temáticas: Enfermedades Infecciosas y del Sistema Inmunitario, Neurociencias, Onco-hematología y Genética, Patología Cardiovascular, Respiratoria / Otras Patologías Sistémicas y Enfermedades Hepáticas, Digestivas e Inflamatorias.

El **IBiS** depende institucionalmente de la Consejería de Salud y Consumo de la Junta de Andalucía; el Servicio Andaluz de Salud (SAS); la Consejería de Universidad, Investigación e Innovación; la Universidad de Sevilla y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Y está gestionado por la Fundación Pública para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI).

Para más información

Angeles Escudero
Unidad de comunicación| UCC+i
Instituto de Biomedicina de Sevilla - **IBiS**
Campus Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avda. Manuel Siurot s/n
41013 Sevilla
Tel 682730351
Email: comunicacion-ibis@us.es