

Un pas endavant en el camí cap a la cura del Parkinson?

El farnesol i el PARIS

Introducció

Els trastorns neurològics són, actualment, l'origen cabdal de discapacitats a nivell mundial. A la línia davantera, una de les posicions la ocupa la malaltia de Parkinson, la qual darrerament està aixecant una onada molt lenta però progressiva pel que fa a la prevalença, les discapacitats i les morts: es tracta de la “pandèmia de Parkinson” [1].

A dia d'avui no existeix cap cura capaç de revertir o aturar el progrés de la malaltia. Amb disponibilitat única de fàrmacs que es limiten a alleujar els símptomes, la situació terapèutica és encara lluny de l'ideal. El seu canvi està en procés i, mentrestant, avui tenim entre mans el darrer avanç dins d'un nou enfoc terapèutic: el farnesol. Una molècula que evita el procés de mort neuronal i els dèficits conductuals característics en la malaltia de Parkinson, fet demostrat per Areum Jo i els seus col·legues de la Universitat Johns-Hopkins, en ratolins.

Restem expectants, a l'espera de resultats en futurs estudis científics, ja que podríem estar davant una troballa amb potencial per a modificar el curs de tota la malaltia [2].

Què és la malaltia de Parkinson?

La malaltia de Parkinson és un trastorn neurològic que cursa fonamentalment amb la mort progressiva de les neurones dopaminèrgiques en la substància negra (una petita porció en el centre del cervell molt important per l'aprenentatge i el moviment), una subsegüent desregulació de la producció de la dopamina i l'aparició de cossos de Lewy (uns agregats filamentosos insolubles citoplasmàtics intraneuronals) en les neurones supervivents [3].

James Parkinson, el metge britànic que la descrigué per primera vegada fa 204 anys, ens dibuixa la malaltia amb “moviments tremolosos involuntaris, disminució de la potència muscular en mobilitat passiva i activa, propensió a encorbar el tronc cap endavant i a passar de caminar a córrer” [4]. Cal tenir en compte, però, que les persones afectades solen presentar, tant d'hora com 5-10 anys prèviament als símptomes motors, la primera manifestació del Parkinson. Es tracta d'altres trastorns no motors causats per la degeneració prèvia de neurones no dopaminèrgiques en altres zones del cervell, com la depressió, la demència, trastorns de la son i alteracions gastrointestinals [3, 5].

Davant el desconeixement de les causes concretes desencadenants de la malaltia, s'accepta que hi contribueixen diversos factors de risc genètics, epigenètics i ambientals. S'estima que la malaltia s'associa amb mutacions genètiques, en 5-10 de cada 100 pacients. Mentre que en la resta (95% de casos) es contempla una forma esporàdica de la malaltia, relacionada amb factors ambientals [6]. Malgrat això, el factor més important se'l considera l'edat, pel qual la majoria de casos diagnosticats són en persones majors de 65 anys [5].

El tractament de la malaltia pren un enfoc terapèutic individualitzat, però malauradament es limita a una acció exclusiva sobre els símptomes. S'empra un ampli ventall de medicaments: agonistes dopaminèrgics, la levodopa, anticolinèrgics, entre d'altres. Els tractaments quirúrgics són una alternativa que s'està desenvolupant, com l'estimulació cerebral profunda, l'ultrasò focalitzat i la teràpia cel·lular. Ara com ara, la comunitat científica està centrada en el desenvolupament d'estratègies neuroprotectores o modificadores de la malaltia; amb l'objectiu de prevenir, revertir o aturar-ne el progrés [5].

Per què preocupar-nos-en?

Degut a l'envelliment i l'increment de l'esperança de vida de la població mundial, tots els ulls estan posats en malalties relacionades amb l'edat, com la malaltia de Parkinson.

Aquesta és actualment la segona malaltia neurodegenerativa més comuna. La pateixen al voltant de 6,5 milions de persones arreu del món, entre 160.000 i 300.000 de les quals són a Espanya [7]. S'estima un nou cas per cada 10.000 habitants d'Espanya cada any, tot i ser una malaltia infradiagnosticada, amb un 28% de les persones afectades sense diagnosticar [7,8]. De fet, 1 de cada 15 de tots nosaltres la patirem, inclosos vosaltres, els lectors d'aquest article [1].

Al contrari de la immensa majoria de malalties, la prevalença empitjora amb la millora del nivell socioeconòmic de la població [1]. El cost econòmic que suposa a nivell de salut pública també és substancial, situat a més de 17.000 € anuals per cada pacient a Espanya i a una suma d'uns 17.000 milions d'euros anuals per a Europa [8, 9].

Mecanismes fisiopatològics de la malaltia

Independentment dels factors de risc, s'ha detectat la presència consistent d'una sèrie de mecanismes en el curs de la malaltia. Inclouen l'agregació i plegament incorrecte de l' α -sinucleïna (una petita proteïna intraneuronal, present en condicions normals i component majoritari dels cossos de Lewy), la disfunció mitocondrial, el deteriorament de l'intercanvi de proteïnes, la neuroinflamació i l'estrès oxidatiu. En essència, tots aquests promouen l'apoptosi i la necrosi cel·lular [5].

La disfunció mitocondrial i el Parkinson

L'estudi que tractem en aquest article s'ha focalitzat, sobretot, en la disfunció mitocondrial i ha assumit el repte de trobar estratègies mitigadores d'aquesta, les quals contribuirien a una major supervivència neuronal [2, 6].

Dins del marc de la malaltia de Parkinson, una disfunció mitocondrial pot ser deguda, per una banda, a mutacions genètiques en aquells casos en què la malaltia s'hi associa. I per una altra, en aquelles formes esporàdiques de la malaltia, a la sobreproducció d'espècies reactives d'oxigen (ROS) que indueix un estat d'estrès oxidatiu, en el qual es provoquen danys generalitzats sobre els components cel·lulars i fins i tot mort cel·lular. També s'ha vist que l'oxidació de la dopamina i els seus productes reactius hi contribueixen, a l'induir un desacoblament de la respiració mitocondrial, causar una disminució en nivells d'adenosina trifosfat (ATP) i inactivar l'activitat proteasomal [6].

Per què és important la funció mitocondrial?

Perquè genera energia cel·lular, regula l'homeòstasi cel·lular del calci, manté l'equilibri entre la producció i detoxificació de les ROS, opera en la mort cel·lular d'apoptosi i la síntesi i metabolisme de diverses molècules clau [6]. En definitiva, és imprescindible pel funcionament i supervivència de l'organisme en tota la seva globalitat.

La parkina entra en joc

La parkina és una ubiquitina E3 lligasa multifuncional que regula una multitud de processos: fonamentalment el tràfic de receptors i senyalització cel·lular, per mitjà de la monoubiquitinació dels seus substrats. Quan aquest enzim es troba inactivat- ja sigui en casos amb mutacions de parkina, malaltia de Parkinson esporàdica, ratolins amb *knock-out* (inactivació genètica) de parkina o amb intoxicació per 1-metil-4-prenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP, una neurotoxina)-

els seus substrats s'acumulen. A més, s'alteren el reconeixement, el transport i la ubiquitinació dels mitocondris, i la mitofàgia; per tant, porta a una disfunció mitocondrial [10].

El PARIS de la mà de la parkina

El substrat interactor amb la parkina (PARIS) és un dels varius substrats que s'acumula quan la parkina és inactivada. Actua, en concret, reprimint l'expressió del coactivador del receptor gamma 1-alfa activat pel proliferador de peroxisomes (PPARGC1A o PGC-1 α) i, com a conseqüència, provoca una degeneració selectiva de les neurones dopaminèrgiques i una disminució de la biogènesi mitocondrial, que cursa amb una reducció de massa mitocondrial i respiració cel·lular (Fig. 1) [2]. La pèrdua també s'observava en casos amb sobreexpressió del PARIS. Aquest fenomen, però, és reversible a través de la co-expressió de parkina, o bé de PGC1- α . Heus aquí l'enfoc que van prendre Areum Jo i els seus col·legues de la Universitat Johns-Hopkins [10].

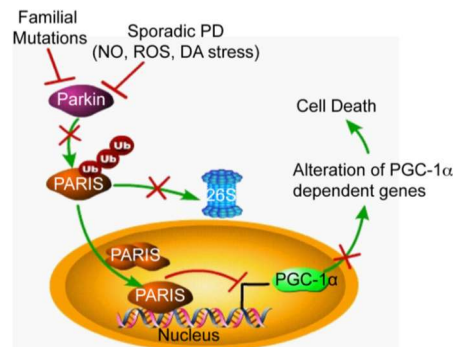


Fig. 1. Via Parkina-PARIS-PGC-1 α en la malaltia de Parkinson [11].

Què passa amb el PGC-1 α ?

El PGC-1 α és el regulador principal de biogènesi i funcionalitat mitocondrial [12]. S'encarrega de la correulació dels processos de transcripció relacionats amb la biogènesi mitocondrial i de la protecció contra l'estrés oxidatiu mitocondrial. L'evidència assenyalava que podria tenir un rol rellevant en la malaltia de Parkinson*, a l'adoptar el paper de vincle entre el PARIS i la degeneració de neurones dopaminèrgiques.

*De fet, l'edat d'inici i risc de la malaltia de Parkinson, en certs casos, estan associats amb els polimorfismes del PGC1- α . S'ha observat, a més, una *down-regulation* dels gens regulats pel PGC1- α en les neurones dopaminèrgiques dels pacients amb Parkinson. Addicionalment, s'ha trobat que una sobreexpressió del coactivador transcripcional en qüestió protegeix contra la malaltia.[2]

Una troballa amb potencial

En l'experiment, Areum Jo i el seu equip varen fer un *screening* en busca de compostos que elevessin l'expressió de PGC-1 α en presència del PARIS. En trobaren disset, que l'augmentaven de 2,5 vegades a més, amb absència de toxicitat cel·lular (Fig. 2). Posteriorment, per a identificar aquells que podien vèncer la supressió de PGC-1 α causada pel PARIS, tractaren, amb els disset compostos, cèl·lules SH-SY5Y (una línia cel·lular derivada d'humans) amb sobreexpressió del PARIS. Es quedaren amb nou d'ells, que prevenien la supressió del PGC-1 α en presència del PARIS, activaven de manera dosi-dependent el promotor de PGC-1 α i incrementaven la proteïna PGC-1 α (Fig. 2) [2].

Tres dels compostos seleccionats presentaven una major probabilitat d'accés al sistema nerviós cerebral. I, d'entre ells, el CSU-1806 (farnesol, 3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrié-1-ol) fou el que més incrementava la

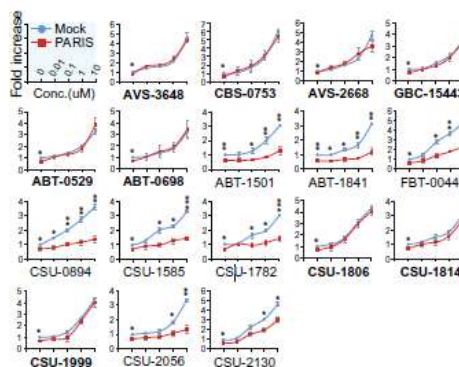


Fig. 2. L'activitat del promotor de PGC-1 α en els 17 compostos (en negreta els 9 que l'augmenten dosi-dependentment) [2].

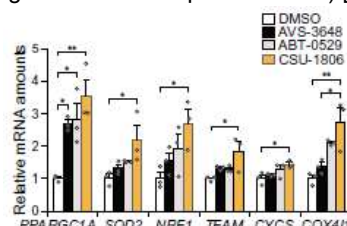


Fig. 3. Quantitats relatives de mRNA de PGC-1 α i els seus gens diana en cèl·lules SH-SY5Y tractades (farnesol en groc) [2].

quantitat de mRNA de gens associats al PGC-1 α (Fig. 3). Fou així com el farnesol passà al capdavant de la investigació [2].

El protagonista d'aquest article: el farnesol

El farnesol és un compost natural, un isoprenol sesquiterpè acíclic de 15 carbonis, que deriva de la desfosforilació de l'isoprenoide farnesil pirofosfat (FPP),

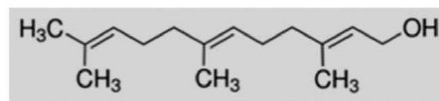


Fig. 4. Estructura molecular del farnesol [14].

un intermediari en la via del mevalonat (Fig. 4). Es troba de forma predominant en productes vegetals, que inclouen fruites i baies (com albercocs, préssecs, prunes, nabius, gerds i maduixes), verdures (com tomàquets), herbes (com l'herba llimona i la camamilla) i olis essencials de la citronel·la i les llavors de la planta exòtica *Abelmoschus moschatus* o *Hibiscus abelmoschus* [13].

Es tracta d'un líquid oliós, incolor i amb una olor similar al del lliri de les valls. Té una aplicació extensa en les indústries de la cosmètica, la perfumeria i l'aromateràpia. És més comunament emprada per a millorar l'olor dels perfums i com a compost antibacterià en productes cosmètics [14].

En quant a les aplicacions farmacològiques, varis estudis apunten cap a un elevat potencial farmacològic del farnesol, com a: antioxidant, antiinflamatori, quimiopreventiu, ansiolític, depressor, analgèsic, neuroprotector i hipotensor, entre d'altres menors [14].

Com actua sobre la malaltia?

Molt concisament, actua augmentant la farnesilació del PARIS, eliminant-ne l'afinitat d'unió al DNA i inhibint-ne la repressió transcripcional de la PGC-1 α (Fig. 5). Així doncs, condueix a una protecció contra la degeneració de neurones dopaminèrgiques i dèficits conductuals induïts per la inactivació de la parkina, per la sobreexpressió de PARIS i per les fibril·les preformades d' α -sinucleïna (les quals representen un model de malaltia de Parkinson esporàdica) [2].

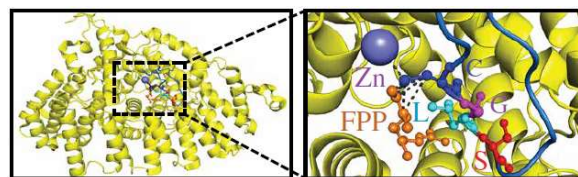


Fig. 5. FTasa en complex amb Zn, el pèptid amb caixa CaaX en el C-terminal del PARIS i el substrat FPP (mecanisme detallat en requadre gris següent) [2].

En aquest experiment el farnesol s'administrava als ratolins per via oral mesclat amb el seu pinso. Cal mencionar que els efectes no es manifestaven davant la sobreexpressió del PARIS mutant amb farnesilació deficient. Addicionalment, resulta curiós que, en la substància negra de pacients amb la malaltia de Parkinson i en comparació amb el control, els nivells de PARIS farnesilat i de l'enzim catalitzador de la farnesilació endògena es veiessin disminuïts [2].

En aquest experiment el farnesol s'administrava als ratolins per via oral mesclat amb el seu pinso. Cal mencionar que els efectes no es manifestaven davant la sobreexpressió del PARIS mutant amb farnesilació deficient. Addicionalment, resulta curiós que, en la substància negra de pacients amb la malaltia de Parkinson i en comparació amb el control, els nivells de PARIS farnesilat i de l'enzim catalitzador de la farnesilació endògena es veiessin disminuïts [2].

Què és la farnesilació?

La farnesilació és un tipus de prenilació proteica; una modificació proteica post-traducciona, per part dels lípids isoprenoides, que es dona de forma extensa en les cèl·lules eucariotes. És un procés clau en certes proteïnes (com algunes proteïnes Ras, proteïnes G i proteïna quinases, entre d'altres) que modifica la seva activitat cel·lular mitjançant la seva associació estable a membranes intracel·lulars, modulació de la seva localització cel·lular, interaccions proteïna-proteïna i vies de senyalització cel·lular [15, 16].

Quin és el mecanisme de la farnesilació?

La reacció és catalitzada per l'enzim farnesiltransferasa (FTasa), el qual s'uneix al seu substrat, el FPP, i pateix un canvi conformacional (Fig. 6). El FPP deriva de l'isopentenil

Referència:

El efecto antiparkinsoniano del farnesol [Internet]. Investigacionyciencia.es. [cited 2021 Nov 15]. Available from: <https://www.investigacionyciencia.es/noticias/el-efecto-antiparkinsoniano-del-farnesol-20337>

Bibliografia:

- [1] Ray Dorsey E, Sherer T, S. Okun M, R. Bloem B. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. J Parkinsons Dis [Internet]. 2018 [cited 29 October 2021];8(Suppl 1):S3-S8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30584159/>
- [2] Jo A, Lee Y, Kam T, Kang S, Neifert S, S. Karuppagounder S, et al. PARIS farnesylation prevents neurodegeneration in models of Parkinson's disease. Science Translational Medicine [Internet]. 2021 [cited 29 October 2021];13(604). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aax8891>
- [3] Raza C, Anjum R, ul Ain Shakeel N. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. Life Sci [Internet]. 2019 [cited 29 October 2021];226:77-90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980848/>
- [4] Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. J Neuropsychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2002 [cited 30 October 2021];14(2):223-236. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11983801/>
- [5] Jankovic J, Tan E. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2020 [cited 29 October 2021];91:795-808. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576618/>
- [6] Fernández-Moriano C, González-Burgos E, Gómez-Serranillos MP. Mitochondria-targeted protective compounds in Parkinson's and Alzheimer's diseases. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2015 [cited 3 November 2021];2015:408927. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2015/408927/>
- [7] Día Internacional del Párkinson 2020: mitos e investigación [Internet]. Conoce el Párkinson. 2020 [cited 30 October 2021]. Available from: <https://conoceelparkinson.org/cuidados/dia-internacional-parkinson-2020/>
- [8] García-Ramos R, López Valdés E, Ballesteros L, Jesús S, Mir P. Informe de la Fundación del Cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España. Neurología [Internet]. 2016 [cited 30 October 2021];31(6):401-413. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485313001114>
- [9] Sociedad Española de Neurología. Al menos un 28% de los pacientes con Parkinson están sin diagnosticar. 2019.
- [10] Dawson T, Dawson V. Parkin Plays a Role in Sporadic Parkinson's Disease. Neurodegener Dis [Internet]. 2014 [cited 1 November 2021];13(0):69-71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3984465/>
- [11] Shin J, Ko H, Kang H, Lee Y, Lee Y, Pletinkova O et al. PARIS (ZNF746) Repression of PGC-1 α Contributes to Neurodegeneration in Parkinson's Disease. Cell [Internet]. 2011 [cited 14 November 2021];144(5):689-702. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376232/>

[12] Pirooznia SK, Yuan C, Khan MR, Karuppagounder SS, Wang L, Xiong Y, et al. PARIS induced defects in mitochondrial biogenesis drive dopamine neuron loss under conditions of parkin or PINK1 deficiency. *Mol Neurodegener*. 2020 [cited 1 November 2021];15(1):17.

Available from:

<https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-020-00363-x>

[13] Lateef A, Rehman M, Tahir M, Khan R, Quaiyoom Khan A, Qamar W et al. Farnesol Protects Against Intratracheally Instilled Cigarette Smoke Extract-Induced Histological Alterations and Oxidative Stress in Prostate of Wistar Rats. *Toxicol Int [Internet]*. 2013 [cited 11 November 2021];20(1):35-42. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3702125/>

[14] Delmondes G, Santiago Lemos I, Dias D, Da Cunha G, Araújo I, Barbosa R, et al. Pharmacological applications of farnesol (C₁₅H₂₆O): a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents [Internet]*. 2020 [cited 5 November 2021];30(3):227-234. Available from:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13543776.2020.1718653>

[15] Xu N, Shen N, Wang X, Jiang S, Xue B, Li C. Protein prenylation and human diseases: a balance of protein farnesylation and geranylgeranylation. *Science China Life Sciences*. 2015[cited 8 November 2021];58(4):328-335. Available from:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11427-015-4836-1>

[16] Zhang F, Casey P. PROTEIN PRENYLATION: Molecular Mechanisms and Functional Consequences. *Annu REv Biochem [Internet]*. 1996 [cited 8 November 2021];65:241-269.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8811180/>

[17] McFarthing K, Rafaloff G, Baptista MAS, Wyse RK, Stott SRW. Parkinson's disease drug therapies in the clinical trial pipeline: 2021 update. *J Parkinsons Dis*. 2021[cited 12 November 2021];11(3):891–903. Available from:

<https://content.iospress.com/articles/journal-of-parkinsons-disease/jpd219006>