

# ENFERMEDAD DE PARKINSON Y DISQUINESIAS: COMPRENDER Y DISEÑAR LOS MECANISMOS MOLECULARES PARA RACIONALIZAR EL DISEÑO Y USO DE FÁRMACOS.

**Palabras clave:** Enfermedad de Parkinson, levodopa, disquinesias.  
**Key words:** Parkinson's disease, levodopa, dyskinesia.

La administración de levodopa es la terapia de elección para la enfermedad de Parkinson a pesar de que su uso prolongado conlleva la aparición de efectos secundarios incapacitantes llamados disquinesias. El desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para mitigar estos efectos constituye hoy uno de los grandes desafíos en la lucha contra la enfermedad. A nivel estructural, las disquinesias involucran a los ganglios de la base, y derivan de un desbalance neuroquímico en el microcircuito estriatal. En este artículo se describen los principales mecanismos moleculares afectados por el tratamiento crónico con levodopa en las neuronas medianas espinosas del estriado, que correlacionan positivamente con disquinesias. Este conocimiento ha sentado las bases para el diseño y uso racional de fármacos, como por ejemplo amantadina, un bloqueante de la neurotransmisión glutamatergica mediada por el receptor NMDA. En este sentido, nosotros proponemos interferir la señalización del receptor de NMDA a través del bloqueo específico de Fyn, una proteína responsable de la externalización del receptor de NMDA a la membrana, a fin de complementar el uso de drogas efectivas como la amantadina, y reducir sus efectos adversos. Como corolario, se presentan perspectivas futuras de intervención genómica tales como RNA de interferencia o el sistema CRISPR/Cas9, que aportarán la opción de una herramienta farmacológica racional con precisión quirúrgica molecular.

■ **Gimena Gomez<sup>1,2</sup>, Alejandra Bernardi<sup>1,2</sup>, Sara Sanz-Blasco<sup>1,2</sup>, Melina Bordone<sup>1,2</sup>, Irene Taravini<sup>3</sup> y Juan Ferrario<sup>1,2,\*</sup>**

1- Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Buenos Aires, Argentina  
2- CONICET - Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA), Buenos Aires, Argentina.  
3- CONICET - Universidad Nacional de Entre Ríos, Facultad de Bromatología, Entre Ríos, Argentina.

E-mail: ferrario@ffy.uba.ar

Levodopa is the gold standard treatment for Parkinson's disease, despite its long-term use leads to disabling side effects known as dyskinesia. The development of new therapeutic approaches to mitigate these effects constitutes a great challenge to control the disease. At structural level, dyskinesia involves basal ganglia, and results from neurochemical imbalance in striatal microcircuit. This article describes the main molecular mechanisms affected by chronic levodopa treatment in striatal medium spiny neurons, which highly correlates with dyskinesia. This knowledge has set the grounds for the rational design and use of drugs, such as amantadine to block NMDA receptor-mediated glutamatergic neurotransmission. In this sense, we propose to interfere the NMDA receptor signaling through the specific blockade of Fyn, a protein that mediates the externalization of NMDA receptor to the membrane, to complement the use of effective drugs such amantadine and to reduce its side effects. Finally, we discuss future perspectives of genomic intervention such as RNA interference technology or CRISPR / Cas9 system, providing powerful molecular tools to use as rationale pharmacological option.

Probablemente ninguna droga haya tenido tantas objeciones como la levodopa y, luego de muchos vaivenes, se haya posicionado como la

terapia de elección para la Enfermedad de Parkinson (EP). En 2017 se cumplen 50 años de su uso y por el momento no tiene reemplazo a la vista, por lo

cual complementarla para mitigar sus efectos adversos representa uno de los grandes desafíos actuales en la lucha contra esta enfermedad.

Este año también se celebran 200 años de la aparición del manuscrito de James Parkinson en el que se describe por primera vez gran parte de la sintomatología de la enfermedad que lleva su nombre. Un ícono de la medicina ya que representa la primera patología neurológica reconocida como tal, aunque recién en la década de 1880 se la reconoció formalmente. Desde esos tiempos, la EP fue foco de interés de los principales neurólogos, en épocas en que otras afecciones neurológicas eran menos frecuentes y poco o nada conocidas.

La administración de levodopa o L-DOPA es la terapia de elección para la EP a pesar de que su uso prolongado conlleva la aparición de fluctuaciones en la respuesta motora junto con una serie de efectos secundarios incapacitantes llamados *disquinesias*. Debido a esto, a partir de la primera publicación del uso de L-DOPA, George Cotzias describió los efectos adversos y postuló la necesidad de buscar alternativas terapéuticas (Cotzias *et al.* 1967). En segundo plano quedaron los agonistas dopaminérgicos, como apomorfina o pramipexole, que si bien se siguen utilizando, no presentan una acción tan eficiente como la levodopa. Algo similar ocurre con las terapias de restitución celular (Lang and Obeso 2004) y la estimulación cerebral profunda (Hamani *et al.* 2006), debido al bajo número de pacientes que acceden a ellas.

Nosotros creemos que una de las principales razones del reposicionamiento de la levodopa se debe a que su uso para el tratamiento de la EP **surgió de la racionalización de la farmacología a partir del conocimiento**. En 1957, 10 años antes de que su uso llegue a la Clínica, el sueco Arvid Carlsson demostró que la dopamina (DA) es un neurotransmisor *per se*, y que el precursor na-

tural de su síntesis, la L-DOPA, podía revertir la aquinesia de conejos carentes de DA. Este experimento sentó las bases de su potencial uso terapéutico pues se había descubierto que los enfermos de Parkinson tenían menos cantidad de DA cerebral. Por estos hallazgos Carlsson recibió el premio Nobel en el año 2000, pero sobre todo significó un cambio de paradigma en la neurofarmacología al proponer el uso de una droga desde la racionalización del conocimiento en lugar de la evidencia azarosa tradicional con la que se habían seleccionado la mayoría de las sustancias activas hasta ese entonces. Actualmente, toda la farmacología del siglo XXI tiende hacia la racionalización de los tratamientos, por lo que es fundamental conocer en profundidad los mecanismos bioquímicos y moleculares del problema que se desea afrontar.

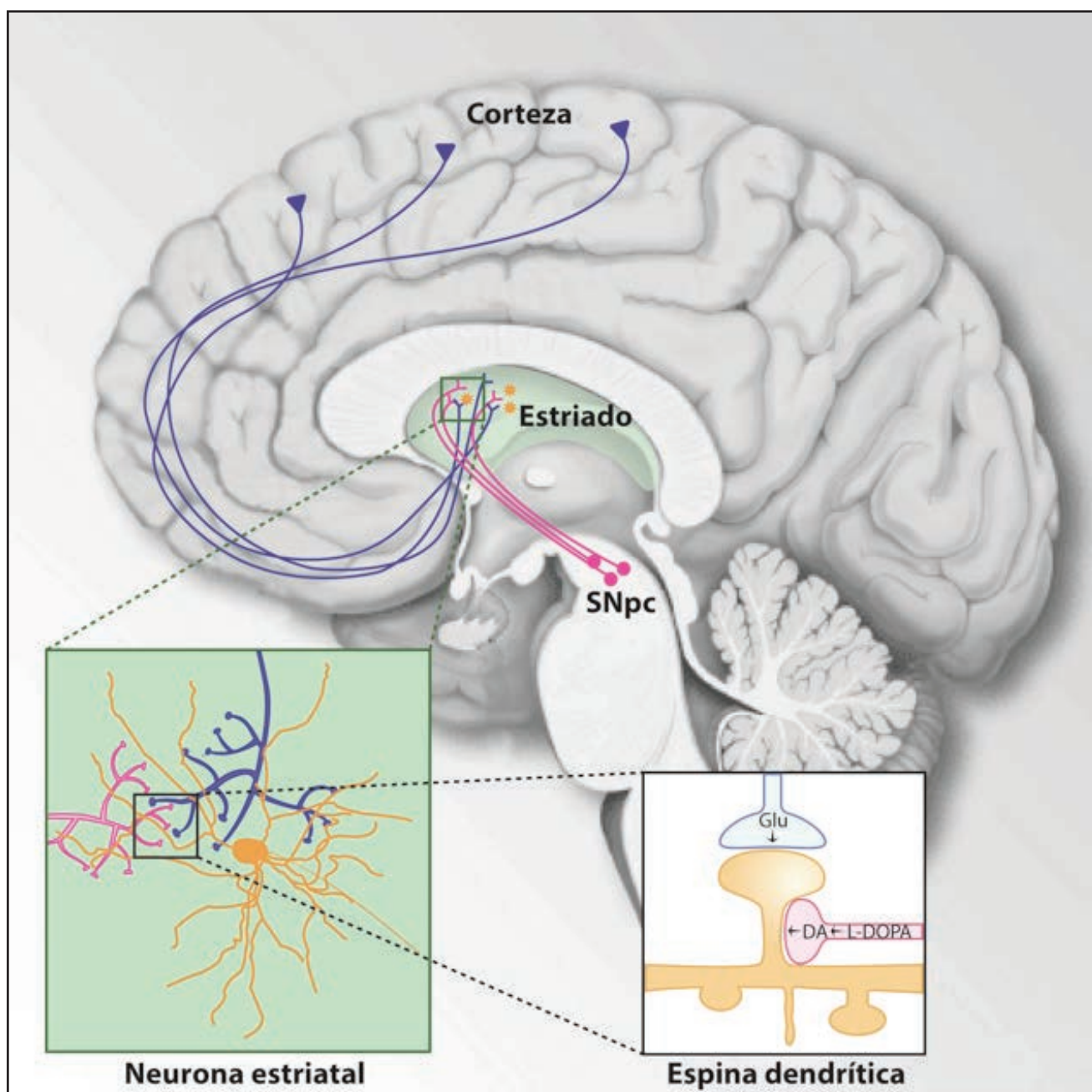
En el presente artículo focalizaremos la discusión en el fenómeno de disquinesias inducidas por levodopa (LID, del inglés, *L-DOPA-induced dyskinesia*) y haremos una revisión actualizada de los mecanismos moleculares que están involucrados en las mismas, analizando como este conocimiento podría derivar en el desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas. Aprovecharemos también para discutir las perspectivas futuras de la intervención genómica como alternativa a la farmacología clásica.

#### ■ **GANGLIOS DE LA BASE Y ENFERMEDAD DE PARKINSON.**

Cuando un reptil caza un insecto con su lengua, el murciélago corrige el vuelo ante un obstáculo repentino o un futbolista recibe la pelota y en una maniobra hace un pase exquisito, se evidencia la perfección de la coordinación cerebro-muscular. Todos los movimientos espontáneos requieren de la participación de un

núcleo cerebral profundo llamado **estriado**, uno de los núcleos más grandes del cerebro, y la estructura central de una serie de núcleos subcorticales interconectados llamados "ganglios de la base". Su función es la de **procesar la información del entorno y dar la orden para ejecutar el movimiento espontáneo**. Un ejemplo moderno para visualizar la función estriatal puede ser el que ocurre durante la práctica de ciertos deportes de pelota: cuando un deportista está por recibir la pelota, su estriado "analiza" la posición de sus compañeros, los rivales y su posición en la cancha. Parte de esa información proviene de estímulos visuales y auditivos, y por lo tanto llega al estriado desde la corteza visual y auditiva. A su vez, el deportista también debió aprender los movimientos musculares que debe ejecutar para seguir la jugada. Ese aprendizaje se almacena en las neuronas estriatales. Toda esta información, estímulos y memoria motora, se integran para luego decidir la ejecución de un movimiento preciso, previo paso por la corteza y la "concientización" del mismo. Fuerza, intensidad y control fino del movimiento son el resultado de dicha integración, y todo sucede en una fracción de segundo.

Este procesamiento, que se evidencia en conjunto y en una única acción, involucra un amplio número de neuronas y sinapsis. Las neuronas estriatales reciben estímulos principalmente de diferentes áreas de la corteza y de una estructura profunda llamada *Substantia Nigra pars compacta (SNpc)*. La comunicación entre las terminales nerviosas que llegan al estriado y las neuronas estriatales ocurren en áreas microscópicas llamadas **espinas dendríticas**. Las neuronas estriatales además, se conectan entre sí y con distintos tipos de interneuronas conformando un microcircuito de control local. Las neuronas de la *SNpc* sintetizan



**Figura 1:** Esquema del estriado y sus aferencias corticales y de la SNpc. En el detalle se esquematiza una porción de dendrita de una neurona estriatal, en la que se observa la localización de una sinapsis glutamatergica (cabeza de la espina) y dopaminérgica (cuello) sobre una espina dendrítica.

y liberan DA, a través de sus terminales en el estriado, mientras que las neuronas corticales liberan glutamato (GLU). Ambos neurotransmisores actúan sobre las neuronas estriatales a través de receptores específicos para DA y GLU de manera que a nivel de cada neurona y de cada espina dendrítica convergen e interactúan ambas señalizaciones (Figura 1). Tanto para DA como para GLU

existen distintos subtipos de receptores, pero con el objetivo de simplificar este artículo, nos centraremos en el receptor dopaminérgico D1 y el receptor glutamatérgico NMDA.

En la EP los pacientes sufren una disminución progresiva de los niveles de DA estriatal, como consecuencia de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la

SNpc, dando lugar a los signos motores característicos: temblor, bradicinesia, acinesia y rigidez, entre otros (Figura 2). La L-DOPA restituye la DA estriatal y la consecuente recuperación de la función motora y presenta una respuesta terapéutica muy efectiva durante los primeros años de tratamiento, a pesar de la aparición de disquinesias. A los 10 años de uso, en promedio, el



90% de los pacientes desarrollan disquinesias, y en el 40% de ellos, representan una incapacidad motora tan importante que requiere la intervención médica. En la actualidad, la única terapia disponible para reducir la severidad de las LID es la amantadina, cuya acción farmacológica más importante es ser un antagonista del receptor NMDA (Sawada *et al.* 2010). Sin embargo, la amantadina es una droga "sucia", con efectos sobre muchos receptores y cuyo uso no puede prolongarse por la aparición de efectos adversos. La alternativa terapéutica es la disminución de la dosis de L-DOPA, con el consecuente empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana. En este contexto, buscar una terapia

para reducir la manifestación de disquinesias es uno de los grandes desafíos en la lucha contra la EP.

**MECANISMOS MOLECULARES DE LAS DISQUINESIAS.**

Cuando un fármaco actúa sobre un receptor (la mayoría de las drogas psicoactivas actúan sobre receptores de neurotransmisores), modifica los efectos intracelulares que median ese receptor, y su modo de acción es el resultado de dicha modificación. La señalización intracelular (también llamada cascadas moleculares) ocurre mayoritariamente mediante un proceso bioquímico llamado "modificación covalente por fosforilación", que consiste en que una

proteína recibe, en un aminoácido determinado, un grupo fosfato por la acción de otra proteína llamada **quinasa** o, contrariamente, pierde ese fosfato por **desfosforilación**, reacción mediada por una proteína con capacidad **fosfatasa**. La adición o remoción del grupo fosfato produce un cambio de la conformación tridimensional de la proteína lo que determina que ejecute funciones diferentes según esté fosforilada o no. De este modo, la fosforilación funciona como una llave de encendido/apagado preciso. Muchas de las moléculas que nombraremos a continuación son quinasas o fosfatasas.

La estimulación del receptor dopaminérgico D1 produce la ac-

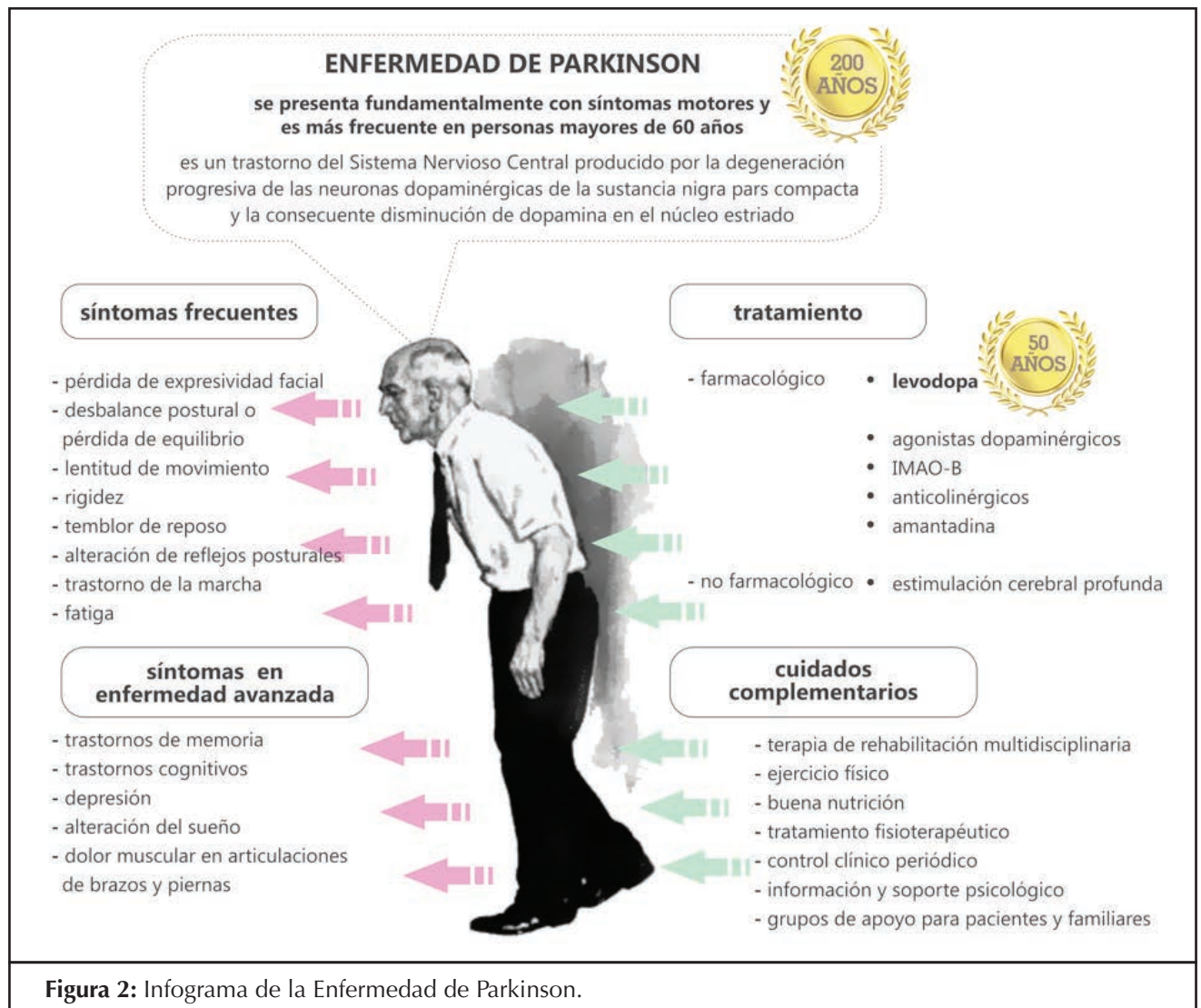
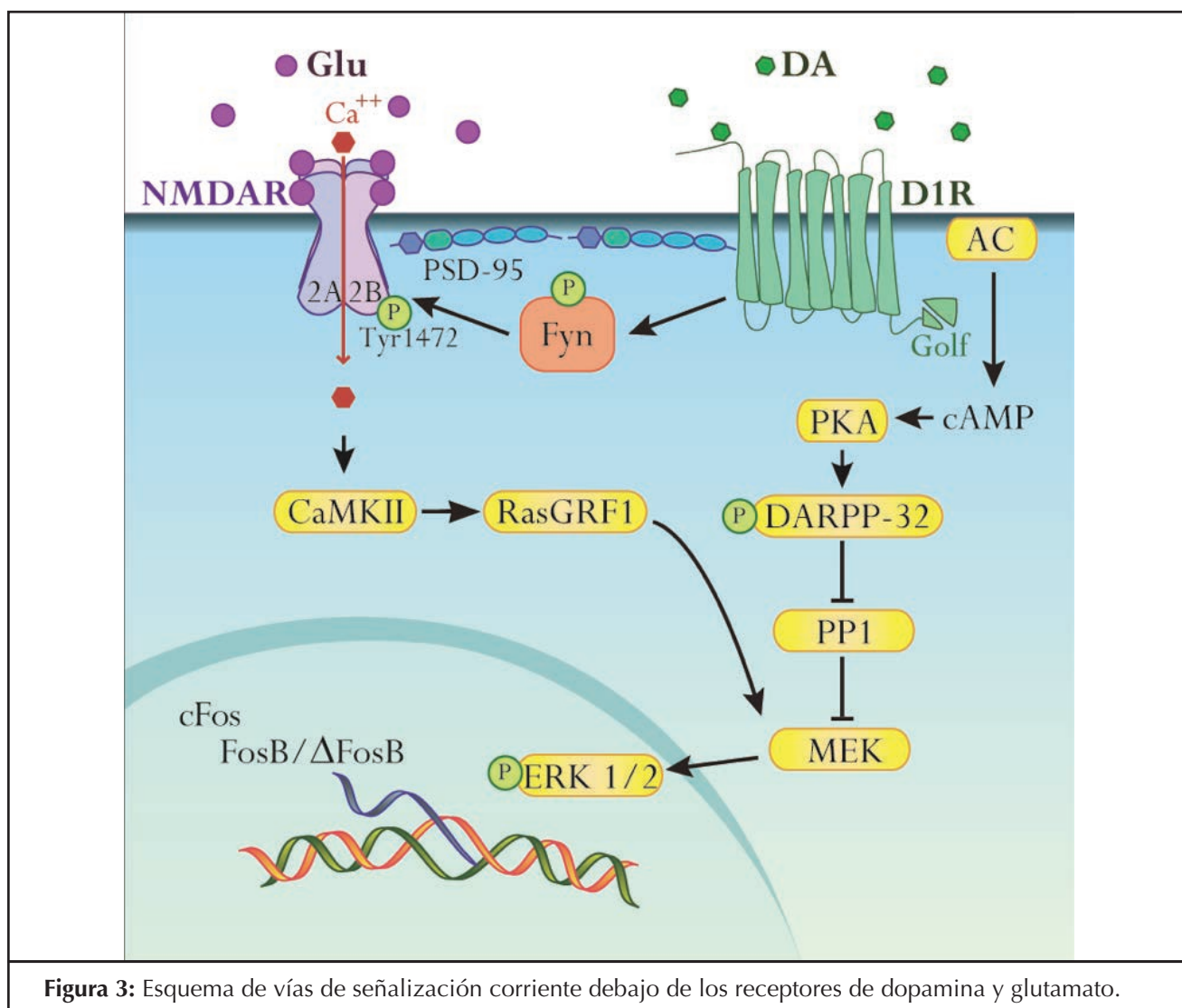


Figura 2: Infograma de la Enfermedad de Parkinson.



**Figura 3:** Esquema de vías de señalización corriente debajo de los receptores de dopamina y glutamato.

tivación de una cascada de señalización intracelular que se conoce como “vía canónica”. Como muestra el esquema de la Figura 3, la unión de la DA a su receptor activa una adenilato ciclasa aumentando los niveles intracelulares de AMPc y disparando una serie de fosforilaciones que en última instancia inducen la expresión de genes de expresión temprana como FosB, c-fos y Zif268, entre otros. Entre las proteínas más importantes de la vía canónica se destacan DARPP-32 y ERK. Los primeros aportes para descifrar esta vía fueron hechos por Paul Greengard quien precisamente ganó el premio Nobel junto con Carlsson en el año 2000. Los genes de expresión tem-

prana inducen a su vez la expresión de otros genes de expresión tardía que median cambios en la morfología celular, principalmente a nivel de las sinapsis. **Hay fuerte evidencia que estos cambios morfológicos están involucrados en el desarrollo de LID.** El receptor dopaminérgico D2, contrariamente, es inhibitorio: reduce los niveles de AMPc y su señalización y regulación motora es diferente. Su participación en el desarrollo de LID está aún en estudio y su análisis excede el interés de este artículo.

Por otra parte, cuando el GLU estimula el receptor NMDA se produce la apertura de su canal no se-

lectivo de cationes favoreciendo la despolarización de la membrana, el consecuente disparo del potencial de acción y la respuesta de las neuronas estriatales. Además, el calcio (Ca) que ingresa a las neuronas se une a la proteína calmodulina y dispara una o más vías de señalización intracelular. La principal vía de señalización, que incluye la quinasa CaMKII y el factor RasGRF1, converge con la señalización dopaminérgica a nivel de la quinasa MEK.

*Así como las neuronas corticales glutamatérgicas y nigrales dopaminérgicas convergen en el núcleo estriado, a nivel de cada espinna dendrítica también se produce*

**el “diálogo químico” entre ambas para coordinar una acción motora precisa.**

**La DA estimula el movimiento modulando la respuesta al GLU.**

Esta respuesta es rápida y ocurre a nivel de la espina dendrítica en una subregión celular llamada “zona de densidad postsináptica”. Cuando el receptor D1 es estimulado por la DA activa una proteína de la familia de las tirosinas quinasas (TKF, del inglés, *Tyrosine Kinase Family*), la cual fosforila al receptor NMDA favoreciendo su respuesta. Este proceso es regulable, reversible y rápido: una mayor actividad de la TKF determinará una mayor respuesta al GLU y por lo tanto, una mayor actividad de las neuronas estriatales y mayor señalización intracelular mediada por Ca. Por otra parte, como se mencionó anteriormente, la vía canónica de señalización dopaminérgica (DARPP-32 >>> ERK) produce efectos a nivel de expresión génica que están asociados con respuesta a largo plazo y que involucran cambios estructurales que determinarán la respuesta de la neurona en conjunto. Así como los receptores de DA y GLU se conectan rápidamente en la zona de densidad postsináptica, también lo hacen a nivel de su señalización más alejada de la sinapsis. Como se ha comentado, ambas vías convergen en una quinasa llamada MEK, determinando la cantidad de fosforilación y por lo tanto los efectos corriente abajo. Mientras que la señalización glutamatérgica activa MEK (aumentando su capacidad de fosforilar ERK, traslocarse al núcleo e inducir la expresión de genes), la señalización dopaminérgica inhibe MEK. El resultado global es la sumatoria de ambos efectos y el resultado de esta señalización es la expresión de genes tempranos y tardíos, cuyos efectos plásticos a largo plazo son el foco de numerosos estudios, no sólo en el área de las disquinesias y la EP,

sino para comprender los mecanismos moleculares en otros campos como la adicción a drogas y ciertos tipos de memorias en las que participa el estriado (Murer and Moratalla 2011).

**■ EN BÚSQUEDA DE UNA TERAPIA CONTRA LAS DISQUINESIAS.**

El momento de aparición, la intensidad y la duración de las disquinesias depende de cada paciente, y la correlación más concreta es que estos parámetros están directamente relacionados a la estimulación dopaminérgica, principalmente de los receptores dopaminérgicos D1 (Heumann *et al.* 2014). Basados en lo que se explicó anteriormente, el desafío actual es plantear una estrategia terapéutica contra las disquinesias que logre reducir las mismas sin afectar los efectos positivos de la estimulación dopaminérgica. La **amantadina** es, en la actualidad, la única opción terapéutica para tratar las disquinesias a pesar de ser una droga promiscua, con múltiples sitios posibles de acción e importantes efectos secundarios adversos.

La relación directa entre el desarrollo de LID y la DA hace que una opción terapéutica para reducir las disquinesias sea la reducción de la estimulación dopaminérgica, sin embargo, esto ocurre a costa de reducir también el efecto benéfico de la L-DOPA sobre la actividad motora. En los últimos 20 años se ha demostrado claramente la participación de la vía canónica del receptor D1 en la génesis de disquinesias mediante el silenciamiento molecular o el bloqueo farmacológico de distintos elementos de la señalización (Santini *et al.* 2007); pero desafortunadamente, en todos los casos se reducen las LID, concomitantes a los efectos benéficos del tratamiento.

Por otra parte, el bloqueo farma-

cológico del receptor NMDA con amantadina reduce las LID del 30 al 50% de intensidad en el 70% de los pacientes, y sin afectar notablemente la función benéfica de la L-DOPA (Sawada *et al.* 2010). **Una alternativa racional sería interrumpir la señalización intracelular de modo que la estimulación del receptor NMDA no se alterase, pero sí la respuesta corriente abajo del receptor.** Para lograr esto se requiere actuar con precisión quirúrgica molecular, atacando moléculas exactas con drogas que sean lo más selectivas posibles y, de ser factible, exclusivamente en el tipo celular afectado. En las últimas décadas se ha ampliado aceleradamente el conocimiento en cuanto a mecanismos moleculares, estructuras tridimensionales de diferentes proteínas y, principalmente, al desarrollo de herramientas bioinformáticas que permiten diseñar drogas a medida. Estas herramientas deben combinarse con el conocimiento profundo de la bioquímica del receptor NMDA, la neurofisiología de las neuronas estriatales y las vías de señalización que participan en las LID. Los avances recientes hacen pensar que la farmacología del siglo XXI será mayoritariamente producto del diseño racional y personalizado, en detrimento de muchas de las drogas y estrategias de uso actual.

El receptor NMDA está regulado principalmente por fosforilaciones. Una de ellas es catalizada por la quinasa **Fyn**, un miembro de las TKFs. Cuando Fyn fosforila la subunidad NR2B en la tirosina Y1472, el receptor NMDA se externaliza en la membrana y adquiere funcionalidad, aumentando la cantidad poblacional de receptores y con ellos la respuesta al GLU. Dado que la terapia actual más efectiva es el bloqueo de la función del receptor NMDA a través del antagonista amantadina, una alternativa racional para disminuir la señalización glutamatérgica



sería impedir que el receptor NMDA se externalice. En este sentido, en el laboratorio de Parkinson Experimental trabajamos en la hipótesis de que Fyn sería un atractivo blanco para disminuir las LID. Para demostrarlo buscamos inhibir Fyn en modelos animales de LID, sea mediante la utilización de bloqueantes farmacológicos o bien mediante la reducción de la cantidad de proteína por técnicas modernas de biología molecular y terapia génica (ver más adelante). Los inhibidores de Fyn no son exclusivos ya que inhiben otros miembros de la familia de las TKFs, por lo tanto, para lograr la especificidad necesaria deberían desarrollarse drogas altamente selectivas o bien recurrirse a una estrategia diferente a la farmacológica tradicional.

#### ■ TERAPIA GÉNICA COMO ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA.

Como alternativa a la farmacología tradicional existe la posibilidad de imaginar y ejecutar en modelos animales aproximaciones biotecnológicas que permiten modificar la cantidad de una proteína determina-

da, e incluso, hacerlo en una estructura y un tipo celular determinado. Algunas de estas tecnologías son, por ejemplo, los RNA de interferencia (RNAi) o el sistema CRISPR/Cas9, que permiten silenciar la expresión de proteínas de manera específica, por distintos mecanismos y con diferentes eficiencias (Ver Figura 4). Estas tecnologías moleculares, junto con el uso de vectores virales que permiten "infectar" un área específica del cerebro, son los **bisturís moleculares del futuro**. Más aún, pueden combinarse con otras estrategias moleculares de modo de expresarse exclusivamente en el tipo celular afectado y generar un silenciamiento **cito-sitio-tempo específico**. Dicho así, esto resultaría extremadamente promisorio y permitiría contar con la precisión molecular para interrumpir únicamente el proceso afectado, en la estructura y en el tipo celular involucrado. Aunque esto parece muy lejano aún, actualmente existen opciones biotecnológicas que permiten ejecutar estas técnicas y estamos en condiciones de llevarlo a cabo en nuestros modelos experimentales.

En los últimos 20 años se han hecho grandes esfuerzos para optimizar estos procesos, y en particular la terapia génica -que es tal vez el cuello de botella- dejó de ser una herramienta experimental para pasar a ser una opción terapéutica. Recientemente, se desarrollaron diferentes terapias con vectores virales para tratar la EP, entre ellos seis ensayos clínicos que modificaron la expresión génica. Hasta el momento, los resultados obtenidos mediante la utilización de terapia génica han probado la seguridad de estos vectores en el cerebro y han confirmado el éxito de su utilización en núcleos cerebrales específicos mediante la expresión de determinadas proteínas.

Los experimentos clínicos vigentes con partículas virales, los avances en el desarrollo de dichas partículas, cada vez más seguras y eficientes y el conocimiento profundo de los mecanismos moleculares y celulares que tienen lugar en cada patología, convergerán para diseñar y acercarse a la farmacología genómica del siglo XXII, sino antes.

Los **RNA de interferencia (RNAi)** producen el silenciamiento de la expresión de genes por un mecanismo post-transcripcional altamente específico; el cual existe como elemento regulatorio en todas las especies animales y vegetales. La especificidad del silenciamiento puede utilizarse con fines de investigación o biotecnológicos para reducir la cantidad de una determinada proteína de interés.

El RNA de interés es clivado por una nucleasa específica, produciendo un pequeño RNA de 21-25 nucleótidos, conocido como RNA pequeño de interferencia (siRNA, del inglés *small interfering RNA*). El siRNA favorecerá la degradación del mRNA homólogo maduro mediante la intervención de un complejo proteico con actividad nucleasa específica.

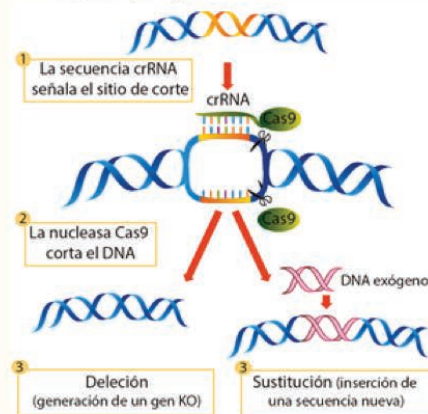
El desarrollo de drogas basadas en la tecnología del RNAi es una gran apuesta al futuro, debido a la promesa de una gran especificidad de acción basada en la complementariedad de los RNAi y del gen a silenciar; además de ser una técnica simple, rápida y rentable.

**CRISPR/Cas9** es una herramienta de ingeniería genética capaz de editar el genoma a nivel del DNA con una alta eficiencia. **CRISPR** (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas, del inglés *Clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) / **Cas** (proteína asociada a CRISPR, del inglés *CRISPR associated protein*), fue adaptado para su uso biotecnológico en mamíferos.

La nucleasa Cas9 forma un complejo ternario con dos moléculas de RNA: **crRNA** (CRISPR RNA) y **tracrRNA** (transactivador de crRNA). Ambas forman una estructura que dirige a la nucleasa hacia el DNA diana.

La especificidad del sistema está dada por una secuencia en el crRNA, homóloga a la secuencia diana. Esto hace que el sistema pueda ser modificado de forma simple, modificando solo el crRNA para que sea capaz de reconocer otra secuencia diferente de DNA.

A mediados del 2016 se ha aprobado el primer ensayo clínico utilizando este sistema en pacientes con cáncer de pulmón (Cyranoski D. 2016), abriendo un gran abanico de posibilidades para el desarrollo de terapias personalizadas mediante la edición génica.



**Figura 4:** Infograma: herramientas moleculares de intervención génica.

## ■ GLOSARIO:

**Disquinesia:** Movimiento anormal e involuntario de extremidades y tronco. Repetitivos del tipo "coreico".

**Sinapsis:** Región de comunicación entre dos neuronas, donde se lleva a cabo la transmisión del impulso nervioso principalmente a través de la liberación de neurotransmisores.

**Espina dendrítica:** estructura especializada desarrollada sobre las dendritas de neuronas donde tiene lugar la conexión sináptica.

**Fosforilación/desfosforilación:** adición o remoción de un grupo fosfato a cualquier otra molécula. La fosforilación es uno de los principales mecanismos de regulación de la actividad de proteínas en general, y de las enzimas en particular.

**Quinasa:** enzima que modifica otras moléculas mediante el agregado de grupos fosfato.

**Fosfatasa:** enzima que cataliza la eliminación de grupos fosfato.

**Vector viral:** partícula genéticamente modificada de origen viral que sirve de vehículo para introducir material genético exógeno en el interior de una célula. Algunos tipos de virus pueden incluso hacerlo dentro del núcleo.

## ■ REFERENCIAS

Cotzias G. C., Woert M. H. Van, Schiffer L. M. (1967) Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 276, 374–379.

Cyranoski D. (2016) CRISPR gene-editing tested in a person for the first time. *Nature* 539, 479–479.

Hamani C., Neimat J., Lozano A. M. (2006) Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 70, 393–399.

Heumann R., Moratalla R., Herrero M. T., Chakrabarty K., Drucker-Coln R., Garcia-Montes J. R., Simola N., Morelli M. (2014) Dyskinesia in Parkinson's disease: Mechanisms and current non-

pharmacological interventions. *J Neurochem*. 130, 472–489.

Lang A. E., Obeso J. A. (2004) Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol* 3, 309–316.

Murer M. G., Moratalla R. (2011) Striatal Signaling in L-DOPA-Induced Dyskinesia: Common Mechanisms with Drug Abuse and Long Term Memory Involving D1 Dopamine Receptor Stimulation. *Front Neuroanat* 5, 51.

Santini E., Valjent E., Usiello A., Carta M., Borgkvist A., Girault J.-A. A., Herve D., et al. (2007) Critical involvement of cAMP/DARPP-32 and extracellular signal-regulated protein kinase signaling in L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurosci* 27, 6995–7005.

Sawada H., Oeda T., Kuno S., Nomoto M., Yamamoto K., Yamamoto M., Hisanaga K., et al. (2010) Amantadine for Dyskinesias in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 5, e15298.