

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN DE INGENIERÍA



**Terapia génica en el tratamiento de enfermedades neurológicas
como el Parkinson**

Por:

GEORGINA ABIGAIL CASTAÑEDA TORRES

MONOGRAFÍA

Presentada como Requisito Parcial para

Obtener el Título de:

INGENIERO EN BIOTECNOLOGÍA

Saltillo, Coahuila, México

Octubre, 2024

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN DE INGENIERÍA

**Terapia génica en el tratamiento de enfermedades neurológicas
como el Parkinson**

Por:

GEORGINA ABIGAIL CASTAÑEDA TORRES

MONOGRAFÍA

Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

INGENIERO EN BIOTECNOLOGÍA

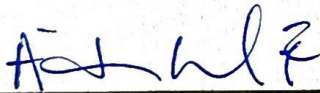
Aprobada por el Comité de Asesoría:



Dr. Marco Adán Juárez Verdayes
Asesor Principal



Dr. Luis Enrique Flores Jiménez
Co-Asesor



Dra. Aida Isabel Leal Robles
Co-Asesor



Dra. Erika Nohemi Rivas Martínez
Co-Asesor

Saltillo, Coahuila, México.

Octubre, 2024

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN DE INGENIERÍA

**Terapia génica en el tratamiento de enfermedades neurológicas
como el Parkinson**

Por:

GEORGINA ABIGAIL CASTAÑEDA TORRES

MONOGRAFÍA

Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

INGENIERO EN BIOTECNOLOGÍA

Aprobada por el Jurado Examinador:

Dr. Marco Adán Juárez Verdayes
Presidente

Dr. Luis Enrique Flores Jiménez
Vocal

Dra. Aida Isabel Leal Robles
Vocal

Dr. Javier Israel Montalvo Arredondo
Vocal

M.C. Sergio Sánchez Martínez
Coordinador de la División de Ingeniería



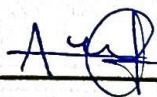
Saltillo, Coahuila, México.

Octubre, 2024

DECLARACIÓN DE NO PLAGIO

El autor quien es el responsable directo, jura bajo protesta de decir verdad que no se incurrió en plagio o conducta académica incorrecta en los siguientes aspectos:

Reproducción de fragmentos o textos sin hacer referencia al documento original (auto plagio); comprar, robar o pedir prestados los datos de la tesis para presentarla como propia; omitir referencias bibliográficas o citar textualmente sin usar comillas; utilizar ideas o razonamientos de un autor sin citarlo; utilizar material digital como imágenes, videos, ilustraciones, gráficas, mapas o datos sin citar al autor original y/o fuente, así mismo tengo conocimiento de que cualquier uso distinto de estos materiales como el fucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por las autoridades correspondientes. Por lo anterior me responsabilizo de las consecuencias de cualquier tipo de plagio en caso de existir y declaro que este trabajo es original.



Georgina Abigail Castañeda Torres
Pasante de Ingeniero en Biotecnología

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, a Dios por darme las fuerzas para superar cada obstáculo que se atravesó en el camino y concluir con este proyecto.

Agradezco a la Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro por haberme aceptado y adoptado como parte de ella para así poderme convertir en ingeniero, de igual manera a cada uno de los docentes involucrados en mi aprendizaje, por brindarme sus conocimientos y apoyo día a día.

A mi asesor de monografía el Dr. Marco Adán Juárez Verdayes, por guiarme hasta el final y por su dedicación al desarrollo del proyecto.

A mis padres y hermano, por todo su apoyo, amor, motivación y consejo en este largo camino.

A mis amigos, que se encargaron de hacer amena mi estancia en la institución y estuvieron conmigo en todo momento, gracias por brindarme su amistad y facilitarme el trayecto.

"BUITRES POR SIEMPRE"

DEDICATORIA

A mis padres, quien con su ejemplo y amor me han brindado las armas para cumplir con uno más de mis objetivos propuestos, acompañándome y apoyándome en cada momento del camino.

Este trabajo es para ustedes.

TABLA DE CONTENIDO

Pág.

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	3
I. TERAPIA GÉNICA.....	3
1. Terapia génica en células germinales	5
2. Terapia génica en células somáticas	6
3. Terapia génica <i>in vivo</i>	7
4. Terapia génica <i>ex vivo</i>	7
5. Vectores	9
5.1 Vectores Virales	9
5.1.1 Vectores Adenovirales (AV)	10
5.1.2 Vectores Virales Adenoasociados (AAV)	12
5.1.3 Vectores Retrovirales	14
5.1.4 Vectores Lentivirales.....	17
5.1.5 Vectores basados en herpes virus (HVS)	19
5.2 Vectores No Virales	20
II. ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	21
1. Sistema Nervioso	21
2. Enfermedades Neurodegenerativas	24
3. Parkinson.....	25
3.1 Síntomas	27
3.2 Tratamiento	28
4. Terapia génica en Parkinson.....	30
CONCLUSIÓN	35
BIBLIOGRAFÍAS	37

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Línea del tiempo sobre avances importantes en la terapia génica.....	4
Figura 2. Diagrama sobre terapia génica <i>in vivo</i> (vector directo al paciente) y terapia génica <i>ex vivo</i> (células extraídas del paciente, cultivadas, sometidas al vector y reincorporadas al paciente).....	8
Figura 3. Estructura de un adenovirus recombinante.....	11
Figura 4. Ciclo de Replicación: Retrovirus.	16
Figura 5. Diferentes generaciones de lentivirus y sus respectivos genes que los conforman.	18
Figura 6. Esquema sobre la organización del sistema nervioso según su anatomía y subdivisión del SNP por su función.	22
Figura 7. Estructura general de una Neurona: soma, dendritas y axón.	23
Figura 8. Células gliales y su función.	24
Figura 9. Esquema sobre la síntesis de Dopamina.	32

LISTA DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1. Síntomas motores y no motores para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.	27
Cuadro 2. Fármacos empleados en el tratamiento contra el Parkinson.	29
Cuadro 3. Terapias génicas utilizadas en el tratamiento de Parkinson.....	33

INTRODUCCIÓN

Dentro del siguiente escrito se realizará una revisión de manera esquemática y puntual del tema de la terapia génica con un enfoque en el área médica como un tratamiento para el Parkinson, una de las enfermedades neurológicas más prevalentes a nivel mundial y que según cifras de la OMS ha aumentado un 81% del año 2000 hasta la actualidad (Enfermedad de Parkinson, 2023).

La presente investigación es realizada como requisito para la obtención del título universitario de Ingeniero en Biotecnología, así como informar de los avances de la terapia génica, en la enfermedad de Parkinson y los avances que se han alcanzado para lograr controlar o erradicar la enfermedad.

Para comenzar, es importante mencionar que la terapia génica no es una técnica nueva, ya que lleva más de 60 años de su creación y hasta el momento permite a los científicos especialistas lograr resultados favorables en los tratamientos de varias enfermedades. Debido a los grandes avances que se han tenido en materia de la biología molecular, el estudio del genoma humano y el reconocimiento puntual del papel de varios genes en las enfermedades, se ha logrado la aplicación de esta técnica prometedora en diversas enfermedades. La terapia génica comenzó en el año de 1961 cuando la Dra. Lorraine Kraus alteró genéticamente el gen de la hemoglobina en células obtenidas de la médula ósea de una paciente con anemia de células falciformes (Megía, 2022). Sin embargo, no todos los tratamientos experimentales que se realizaron dieron buenos resultados, en realidad, la mayoría de ellos terminaron en fracasos, pero no pararon con las ideas y se siguieron buscando métodos para la administración favorable de estas terapias, logrando para el año 1992 la aprobación a seis terapias, motivación que frenó al observar síntomas secundarios en pacientes, los cuales murieron lo que provocó una desconfianza al tratamiento (Megía, 2022). Debido a la insistencia de muchos investigadores para el año 2000 se logró el desarrollo de vectores víricos y su administración segura, los cuales se explicarán a más detalle en el desarrollo de la monografía.

Generalmente los tratamientos de terapia génica tenían un enfoque para enfermedades como el cáncer y algunas enfermedades metabólicas, pero actualmente se han aprobado terapias génicas para enfermedades como la atrofia muscular y se busca desarrollar una terapia que ayude a tratar enfermedades neurológicas las cuales atacan el sistema nervioso central y periférico, dañando el cerebro, la médula espinal, los nervios, músculos, etc. y que provocan demencia, epilepsias, cefáleas, esclerosis múltiple, enfermedades como el Parkinson, entre otros.

El presente trabajo se centra en los avances y técnicas que se están implementando para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la cual afecta de manera significativa la vida de las personas que lo padecen y que actualmente no se cuenta con una cura por lo que se busca controlar los síntomas.

A continuación, se detallan conceptos importantes de la terapia génica, la clasificación, avances, limitaciones y la aplicación de estos métodos en el tratamiento para la enfermedad de Parkinson, así como de sus mayores obstáculos.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

I. TERAPIA GÉNICA

La terapia génica es descrita como una técnica terapéutica basada en la biología molecular, la cual tiene la finalidad de la introducción de genes ausentes, la inhibición de genes sobre expresados y la corrección o eliminación de genes dañados que se encuentran dentro del genoma de los individuos (Silva, 2022) y que previamente fueron identificados como la causa de la enfermedad, la entrega del material genético se realiza por medio de vectores que transfieren el material genético el cual puede ser el ADN o ARN a las células o tejidos afectados y su consecuente reparación-reemplazo. Para llevar a cabo este proceso es importante tener en cuenta el método de transferencia que se va a utilizar, el material genético que se va a transferir, el tipo celular que incorporará el material y la forma en que se hará; es decir, de manera *in vivo* o *ex vivo*.

Al inicio de la década de los 80's después de investigaciones en el área de la biotecnología en donde se tenían los datos genómicos (organización y su composición), así como el descubrimiento de la capacidad de los virus para transferir y alterar el ADN de un individuo huésped, el genetista Martin Cline llevó a cabo el primer tratamiento no aprobado para la talasemia, en dos pacientes. Sin embargo, el resultado fue todo un fracaso ya que las células no se replicaron y como se mencionó anteriormente, se trató de una estrategia que no había sido aprobada (Megía, 2022). Para el año de 1989 el Dr. Steven A. Rosenberg publicó un estudio clínico en donde utilizaba un vector retroviral para introducir el gen marcador de resistencia a la neomicina en células de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) extraídos de pacientes con melanoma metastásico, para después devolverlas a los involucrados, dando como resultado la interrupción del crecimiento del tumor en los sitios aplicados (Wirth, 2013; Rosenberg, 1988). Esto marcó un paso muy importante en la historia de la terapia génica debido al descubrimiento de un vector seguro y eficaz para el ser humano, provocando que para el año de 1990 se aprobaran más de 900 estudios clínicos (Cotrim & Baum, 2008), siendo algunos de ellos exitosos y mostrando tratamientos que disminuían los síntomas de determinadas enfermedades, pero aún muy deficientes en

relación con las expectativas que se tenía para esta nueva técnica terapéutica. Lamentablemente, en 1995 ocurrió un hecho que nuevamente generó desconfianza en estos tratamientos, debido a la muerte de uno de los pacientes que se encontraba en el estudio clínico para tratar la deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC). La reacción del sistema inmunológico del paciente fue inmediata, provocando la falla de múltiples órganos (Wirth, 2013) poniendo en duda el beneficio de la terapia génica. Finalmente, en el año 2003 en China, se aprobó por primera vez en el mundo un producto basado en terapia génica para uso clínico en el tratamiento de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, “Gendicine” (Megía, 2022; Wirth, 2013), lo cual promovió el desarrollo y aprobación a otros tratamientos y estudios clínicos, principalmente para enfermedades oncológicas y monogénicas, habiendo algunos otros para enfermedades neurológicas y metabólicas (ver figura 1).

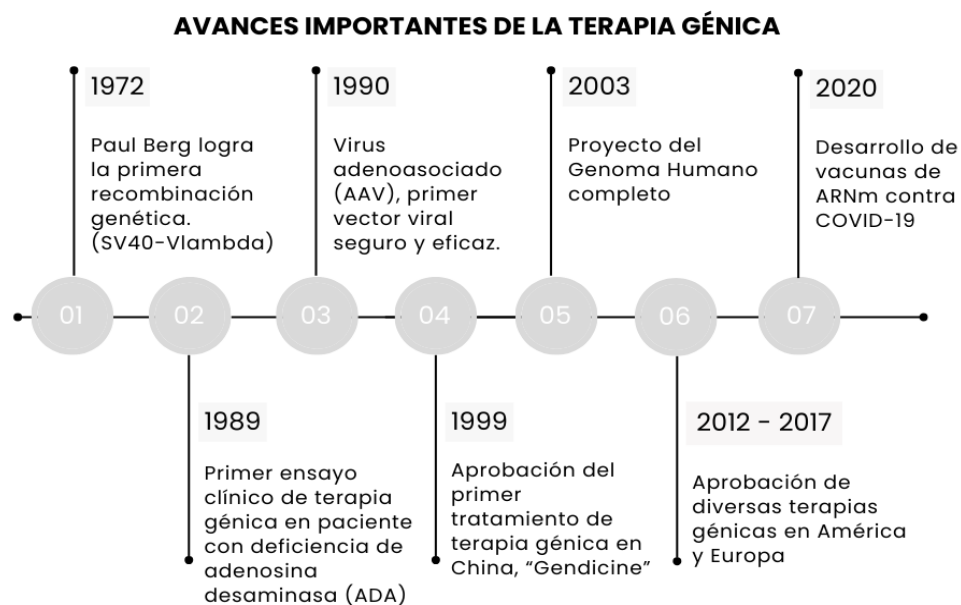


Figura 1. Línea del tiempo sobre avances importantes en la terapia génica. Información tomada de (Megía, 2022).

Actualmente los vectores utilizados se pueden clasificar en dos: vectores virales y vectores no virales y pueden transferirse en células somáticas o células germinales.

1. Terapia génica en células germinales

Las células germinales son las precursoras de los gametos y son capaces de diferenciarse en cualquier tipo de célula, siempre y cuando tenga las condiciones y señales necesarias para realizarlo. Las modificaciones realizadas en ellas son heredables, lo que complica su aceptación y cuestiones éticas debido a que algún error producido en la transferencia de genes o las consecuencias que este podría tener en un futuro serían permanentes en el paciente y su descendencia (Células germinales, 2020). Las modificaciones en los cigotos o embriones en las primeras fases de su desarrollo afectarán a todos los tejidos y órganos a diferenciarse, así también daría paso a la eugenesia, concepto rechazado por los comités de ética y a la posible inseguridad de la expresión del nuevo genoma (Rodríguez, 2003). En la actualidad la terapia en células germinales generalmente se realiza por medio de métodos como la microinyección pronuclear, transferencia retroviral, transferencia nuclear de células somáticas, entre otros, aplicados en:

- *Plantas*: Con el fin de mejorar sus características físicas, resistencia a enfermedades y a factores bióticos y abióticos para garantizar la satisfacción de las necesidades alimentarias de los seres vivos (Bigini *et al.*, 2021).
- *Animales*: Mejorar las cualidades de producción y la resistencia a enfermedades, así como la creación de animales modelos para el estudio y comprensión de enfermedades y el desarrollo de tratamientos (Li *et al.*, 2019).
- *Humanos*: Se han realizado investigaciones para tratar enfermedades cardiovasculares, enfermedad coronaria, fibrosis quística, etc. (Musunuru *et al.*, 2017).

Sin embargo, las técnicas utilizadas para la inducción del material genético en células germinales resultan ser ineficientes y costosas, aparte de generar una gran controversia ética, por lo que el estudio para el perfeccionamiento de esta técnica continúa.

2. Terapia génica en células somáticas

Las células somáticas son aquellas que forman el organismo y son altamente especializadas en cada uno de los tejidos de donde forman parte. Algunos ejemplos son las neuronas, los glóbulos rojos y blancos, hepatocitos, mocitos, células endoteliales, condrocitos, osteocitos, melanocitos, entre otros (Célula somática, 2022). Por lo tanto, las modificaciones que se realizan no se heredan a la siguiente generación. Debido a este aspecto, sobre todo, es que la terapia génica en células somáticas es la que mayor aceptación tiene en la sociedad.

Anteriormente se buscaba realizar la transferencia de genes a las células por medio de técnicas físicas (microinyección, electroporación), técnicas químicas (fosfato de calcio) y técnicas de fusión (liposomas, protoplasmas), pero resultaban ser ineficientes y difíciles de manejar por lo que se optó a seguir con el estudio de virus virales y la búsqueda para solucionar los problemas de los métodos no virales (Rodríguez, 2003).

Algunas de las enfermedades a las que se le ha sometido a este tipo de tratamiento experimental son las siguientes:

- *Enfermedades monogénicas*, es decir, enfermedades que se originan por la mutación de un solo gen, causando el mal funcionamiento o la pérdida completa de la proteína a la cual codifica. Ejemplos de ellas son la hemofilia, anemia falciforme, fibrosis quística y deficiencias inmunológicas (Salazar Montes *et al.*, 2013).
- *Enfermedades multigénicas*, estos padecimientos son producidos por varios genes afectados, dado es el caso de la diabetes, hipertensión y enfermedades coronarias (arterias) (Ruiz Castellanos & Sangro, 2005).
- *Enfermedades adquiridas*, principalmente enfocadas en el tratamiento contra el cáncer, por medio de terapias de “genes suicidas”, genes de citoquinas, inactivación de oncogenes, entre otros (Ruiz Castellanos & Sangro, 2005; Salazar Montes *et al.*, 2013).

- *Enfermedades neurológicas degenerativas*, como Parkinson y Alzheimer (Sánchez-Valle & Borrego, 2023).
- *Enfermedades infecciosas* como el herpes, la hepatitis o el SIDA (Ruiz Castellanos & Sangro, 2005).

Sin embargo, a pesar de los beneficios que atraen estos tratamientos, también se ha demostrado que la terapia en estas células puede llegar a causar en algunas ocasiones reacciones inmunológicas, activación de oncogenes e incluso la inducción de otra enfermedad, esto provocado sobre todo por la elección del vector y por la aplicación directa de genes al cuerpo humano (Rodríguez, 2003).

3. Terapia génica *in vivo*

Consiste en la aplicación directa del vector al paciente por diferentes vías de administración como son: intramuscular, oral, intravenosa o subcutánea (Novo Villarde, 2007), tomando en cuenta el lugar destino donde se llevará a cabo la transferencia de genes y la eficiencia de éste. Uno de los principales problemas que presenta esta administración es que no es posible distinguir las células que han sido infectadas de las que no y se necesita que el mismo vector sea capaz de distinguir entre las células diana para evitar que afecte a las células sanas (UNIR, 2021). No obstante, es la estrategia que se emplea rutinariamente para el tratamiento de enfermedades en las que no se puede extraer el tejido y reimplantar fácilmente (Expósito *et al.*, 2023) (ver figura 2).

4. Terapia génica *ex vivo*

En este caso, las células son extraídas del cuerpo del individuo enfocándose en el tejido que se busca tratar. Son cultivadas *in vitro* en el laboratorio, en donde se multiplican y se someten al proceso de transfección genética para después realizar una selección de las células transformadas y posteriormente reintroducirlas al

individuo (Novo Villarde, 2007). Este mecanismo presenta una mayor tasa de efectividad en cuanto a transformación, ya que pueden aplicarse mayores cantidades del vector además de la ventaja de que sólo son expuestas las células afectadas (ver figura 2).

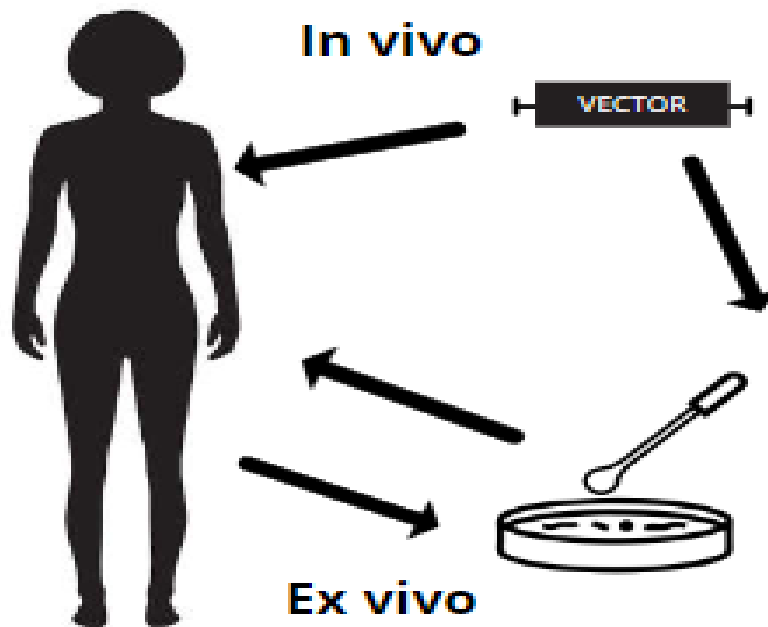


Figura 2. Diagrama sobre terapia génica *in vivo* (vector directo al paciente) y terapia génica *ex vivo* (células extraídas del paciente, cultivadas, sometidas al vector y reincorporadas al paciente). Adaptada de (Biovian, 2021).

5. Vectores

Para hacer posible la transferencia de genes, es necesario tener un transporte que asegure el traslado hasta las células diana, para ello es necesario el uso de vectores. Típicamente son usados los vectores virales y vectores no virales.

5.1 Vectores Virales

Los virus se componen de una capa proteica, material genético en forma de ADN o ARN y pueden tener una envoltura lipídica. Incapaces de reproducirse de manera independiente, dependen de encontrar una célula huésped para utilizar su maquinaria y lograr su replicación. Este proceso se lleva a cabo por la unión del virus a los receptores de membrana en la célula huésped. En el ámbito de la terapia génica, se requiere modificar o insertar el gen de interés en el genoma del virus, este procedimiento interrumpe la secuencia replicativa del virus evitando su capacidad patógena. Estos virus modificados se conocen como virus recombinantes y defectuosos, ya que carecen de funciones esenciales para completar su ciclo replicativo (Novo Villarde, 2007).

Los vectores virales han sido los más utilizados en los estudios clínicos debido a su alta eficiencia en el transporte genético *in vivo*, sin embargo, es frecuente que produzca algunos riesgos.

Todos los protocolos deben ser regulados por las asociaciones encargadas de aprobar los ensayos clínicos como lo es el Instituto Nacional de Salud (NIH por sus siglas en inglés), la Organización Mundial de la Salud (OMS), Manual de bioseguridad en el laboratorio, etc., los cuales toman en cuenta las consecuencias que se podrían presentar al seleccionar una de las clases de virus virales para la terapia y se hacen recomendaciones para buenas prácticas de trabajo (MedlinePlus, 2022).

5.1.1 Vectores Adenovirales (AV)

Fueron los primeros vectores en utilizarse para tratamientos de terapia génica (Goswami *et al.*, 2019), es un vector basado en el adenovirus causante del resfriado común, son de ADN de doble cadena con un tamaño aproximado de 35 kb y presentan la ventaja de no integrarse al genoma de la célula infectada (Novo Villarde, 2007). Está constituido por repeticiones terminales invertidas (ITR) y una señal de empaquetamiento cerca del ITR izquierdo. Sus genes se agrupan en regiones tempranas y tardías que se expresan dependiendo del momento después de la infección. En las regiones tardías se encuentran los genes que codifican para las proteínas estructurales del virus y se transcriben tras la replicación del genoma viral (L1 a L5) (Ghosh *et al.*, 2020), mientras que las regiones tempranas se transcriben antes de la síntesis del ADN viral y realizan varias funciones (Novo Villarde, 2007), por ejemplo:

- Proteína E1A. Oncoproteína encargada de activar la transcripción genética vírica, de unirse al supresor del crecimiento celular y de inhibir la activación de los elementos de respuesta por la vía de interferón (Berk, 1986).
- Proteína E1B. Se une a p53 para estimular la transformación e inhibir la apoptosis, se encarga de regular la replicación y transcripción del genoma (Hidalgo *et al.*, 2019).
- Región E2. Codifica proteínas necesarias para la replicación viral como ADN polimerasa, proteína terminal y activa algunos promotores (Adenoviridae, 2023).
- Región E3. Contiene la secuencia de los genes responsables de que el sistema inmune del hospedero no logre combatir con el virus, evita la presentación de fragmentos al complejo de histocompatibilidad mayor (Hernández *et al.*, 2001).
- Región E4. Codifica proteínas que silencian genes endógenos, regulando el transporte de ARN mensajero fuera del núcleo (Hernández *et al.*, 2001).

Sencillamente, el proceso de replicación de este tipo de virus consiste en que; por medio de receptores llamados CAR (Goswami *et al.*, 2019) con los que cuenta el virus, se unen primeramente a la membrana de las células por afinidad a los receptores no identificados hasta el momento, seguido de esto a los receptores integrinas, permitiendo la endocitosis y el traslado al citoplasma para posteriormente desequilibrar el endosoma y ser liberado. Las partículas virales llegan a la membrana nuclear e introducen su genoma, lo cual permite su posterior replicación. Sin embargo, los vectores, ahora llamados *adenovirus recombinantes defectivos*, cuentan con deleciones en alguna de las regiones, generalmente en la E1, para evitar la replicación, para esto se requiere un proceso en el cual se ocupan células empaquetadoras (por ejemplo, células 293) que conservan los genes para la producción de las estructuras virales. Actualmente la última generación de adenovirus en la cual es posible la supresión de las regiones E3 y E4 (adenovirus vacíos), permiten introducir ADN foráneo de mayor tamaño (Martínez-Flores *et al.*, 2006).

Para lograr los adenovirus recombinantes son necesarios dos plásmidos, uno donde el plásmido contenga el gen terapéutico flanqueado por la región E1, la señal de empaquetamiento (Psi) y los ITR virales, y otro con el genoma viral, pero sin la señal de empaquetamiento y la región E1 (Martínez-Flores *et al.*, 2006) (ver figura 3)

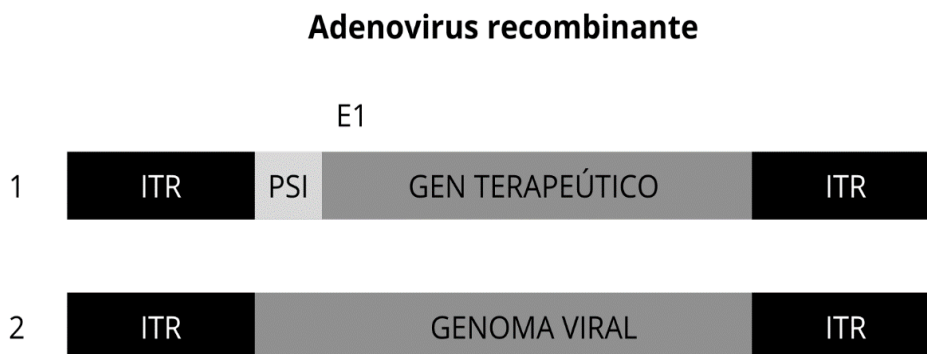


Figura 3. Estructura de un adenovirus recombinante. Adaptada de (Novo Villarde, 2007).

Los adenovirus son uno de los tres tipos de vectores más utilizados para terapia génica por sus ventajas, entre las que destacan la infección de diferentes tipos de células (en división o no) son estables, tienen buena tasa de transferencia de genes y son relativamente fáciles de purificar, así como la capacidad que pueden llegar a tener estos vectores (Ghosh *et al.*, 2020). Sin embargo, al no integrarse al genoma del huésped su capacidad de expresión es limitada, tiene una toxicidad considerable en altas dosis y en ocasiones provoca una gran respuesta inmune, inconvenientes que pueden contrarrestarse al tener un vector adenovirus vacío (Martínez-Flores *et al.*, 2006).

5.1.2 Vectores Virales Adenoasociados (AAV)

Proviene del *Parvovirus* no patógeno, con un ADN monocatenario de aproximadamente 4.8 kb y una estructura muy simple, 11 serotipos naturales y más de 100 variantes. Son dependientes de los adenovirus o herpesvirus, los cuales les aportan funciones *helper* para terminar su ciclo replicativo (Rodríguez *et al.*, 2005).

Está constituido por tres marcos de lectura abiertos (ORF) flanqueados por dos ITRs terminales en cis que tiene la función de ser el origen de replicación (*rep*) y la señal de empaquetamiento (*cap*) (Mena-Enriquez *et al.*, 2012). El ORF *rep* codifica para cuatro proteínas no estructurales que tienen importancia en la replicación viral, en la regulación transcripcional, en la integración al genoma y el ensamblaje del virión. El ORF *cap* codifica para tres proteínas estructurales de la cápside del virus y por último un ORF alternativo de *cap* que se encarga del ensamblaje de la cápside con el nucleolo (Ghosh *et al.*, 2020).

De igual manera que en los adenovirus, la infección comienza con la unión del virus a los receptores celulares, siendo capaces de llegar al núcleo de células en división y no división, convirtiendo su ADN a una cadena de doble hebra e integrándose al locus 19q13 en el cromosoma 19 de los humanos, por medio de la maquinaria de las células y mediado por la proteína viral Rep78/68 necesaria para la integración en

la secuencia AAVS1 en el locus, siendo necesario las funciones *helper* para realizar su fase lítica y producir nuevos viriones (Mena-Enriquez *et al.*, 2012).

En el caso de los adenoasociados recombinantes, el gen de interés debe colocarse en un plásmido entre los ITRs en lugar de la secuencia rep y cap, las cuales irán dentro de otro plásmido en posición trans y por último, un plásmido más que proporciona las funciones *helper*, transfectando la línea celular 293 para lograr una expresión estable (Aponte-Ubillus *et al.*, 2018).

Existe otro método de producción que busca mejorar el procedimiento y consiste en la implementación de dos plásmidos, donde uno contiene los genes del AAV y el AD silvestre conocido como pDG y el segundo contiene el cassette de expresión. De igual manera es necesario transfectar células empaquetadoras y se obtienen en su mayoría partículas virales completas. Otra forma de producción es por medio de células de insectos por *Baculovirus*, presentando la ventaja de que los promotores de este virus son fuertes y la cantidad de producción de proteínas puede ser alta, así como las posibles modificaciones postraduccionales, generando proteínas activas, pero una considerable desventaja de este sistema es que se producen grandes cantidades de partículas virales vacías (Merten *et al.*, 2005).

Los adenovirus asociados, forman parte de los vectores utilizados en la terapia génica debido a su potencial de infección en una gran variedad de células como las del hígado, retina, musculares y del sistema nervioso central y a su baja respuesta inmunitaria en cortas administraciones, por lo que actualmente existen aplicaciones para el tratamiento de enfermedades como el Parkinson, Hemofilia, cáncer, fibrosis hepática, etc. y a que puede durar hasta 12 meses en circulación (Legorreta-Herrera *et al.*, 2012). Sin embargo, también se tienen algunas desventajas, principalmente que la cantidad de empaquetamiento del gen de interés debe ser menor a 5 kb y la integración del vector al genoma se realiza al azar, lo que podría provocar la inhibición o activación de algún gen. Una desventaja más considerable es que al suministrar repetidamente dosis de adenovirus asociados, puede desencadenar una respuesta inmunitaria, a pesar de esto, el uso de adenovirus asociados en la terapia génica ha

sido de los más seguros en los ensayos clínicos y estudios en animales, siempre siguiendo las precauciones establecidas para su manipulación (Ghosh *et al.*, 2020).

5.1.3 Vectores Retrovirales

Los retrovirus son virus que infectan a animales y humanos (Anson, 2004), estos virus están envueltos en una capa fosfolipídica con glucoproteínas que son reconocidos por diversos receptores celulares específicos (Novo Villarde, 2007). Son virus con dos copias de cadena simple de ARN en su genoma, capaces de convertirlo a ADN de doble cadena con ayuda de la retro transcriptasa (Ghosh *et al.*, 2020). En su genoma se encuentran cuatro genes, *gag*, *pro*, *pol* y *env* (Kurian *et al.*, 2000). Los genes *gag* codifican para las proteínas de la cápside, los genes *pro* son necesarios para la codificación de proteasas virales y la maduración de las partículas virales, los genes *pol* determinan a la transcriptasa reversa, la RNasa H, la integrasa y enzimas que son necesarias para su ciclo viral, por último, los genes *env* codifican glicoproteínas y proteínas transmembranales para lograr la recepción de célula-virus flanqueados por dos repeticiones terminales largas (LTR) y una señal de empaquetamiento que permite la unión del ARN a la cápside. En LTR Izquierdo se encuentra la región U3, la cual marca el comienzo de la transcripción y un PBS para la retro transcripción, mientras que en el LTR derecho está presente una secuencia de poli-purinas que permite la replicación de la segunda cadena (9.10C, 2022).

El proceso de replicación de los retrovirus se divide en los siguientes pasos (Ver figura 4):

1. Entrada del virus a la célula, los receptores celulares reconocen a los virus y se fusionan a la membrana celular (Arsalan, 2021).
2. Transcripción inversa, la síntesis del ADNc bicatenario que es llevado a cabo en el citoplasma con ayuda de la enzima retrotranscriptasa (Nisole & Saïb, 2004; Arsalan, 2021).
3. Integración del ADNc en el genoma del huésped (provirus), la cual es mediada por la integrasa del virus que corta un pedazo del ADN de la célula para hacer

la integración, convirtiendo al retrovirus en una parte permanente del huésped, lo que permite que el material genético se transmita a las células hijas (Pérez López, 2022).

4. Transcripción del ADN vírico en la que el promotor U3, controla la transcripción de diferentes tipos de ARNm que son exportados al citoplasma, sobre todo proteínas *gag-pol* y proteínas de la envoltura (Nisole & Saïb, 2004; Arsalan, 2021).
5. Encapsidación en el citoplasma de las proteínas *gag-pol* traducidas y el material genético para formar nuevas nucleocápsides (Nisole & Saïb, 2004).
6. Gemación de viriones con envoltura, que consiste en que las cápsides salen de la célula por un proceso llamado gemación, adquiriendo una envuelta lipídica de la membrana del huésped y glicoproteínas producidas en la transcripción (Pérez López, 2022).
7. Maduración de los virus, esto es posible cuando las proteasas rompen las poliproteínas de *gag-pol* generando moléculas independientes de proteasa, integrasa y retro transcriptasa, siendo capaces de infectar a otras células que se encuentren alrededor (Nisole & Saïb, 2004).

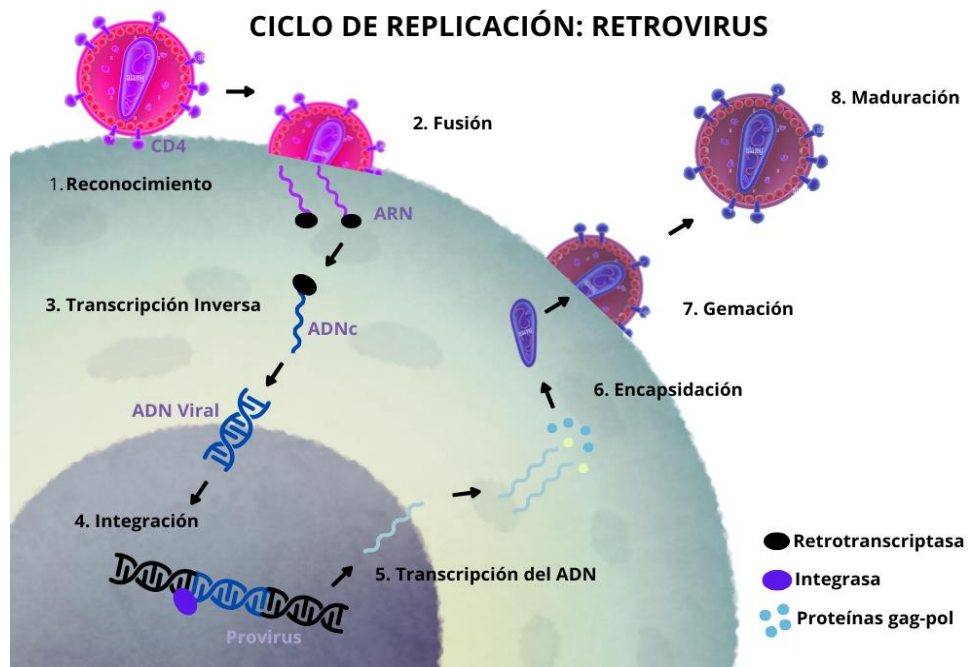


Figura 4. Ciclo de replicación: Retrovirus. Adaptada de (Lendínez & Izurrategui, 2021; NIH, 2021).

De igual manera, para la formación de un vector retroviral recombinante defectivo es necesario sustituir los genes virales por el gen terapéutico y después transfectarlo a células empaquetadoras, para que aporten las secuencias virales (Kurian, 2000).

La aplicación de los retrovirus como vector es muy significativa para la terapia génica para diferentes enfermedades como: cáncer, monogénicas e infecciosas (Ghosh *et al.*, 2020), debido a su tropismo por diferentes células que se pueden encontrar en división y de su capacidad de integrarse al genoma de la célula objetivo, sin embargo también se presentan importantes limitaciones que se deben tomar en cuenta al momento de seleccionarlos, por ejemplo, el tamaño del ADN terapéutico no puede ser mayor a 8 kb, la posibilidad de generar vectores replicativos lo cual podría provocar un gran peligro en su uso, el riesgo a que la inserción al genoma de la célula huésped provoque la activación de oncogenes y la inactivación instantánea por parte del sistema del complemento, limitando su aplicación a técnicas *ex vivo*. Otro punto que podría considerarse como desventaja, es la incapacidad que tienen para infectar células que no se encuentran en división (Boris-Lawrie & Temin, 1993; Coffin *et al.*,

1997), por lo que se han realizado nuevos retrovirus modificados, capaces de realizar esta función como los *Lentivirus*.

5.1.4 Vectores Lentivirales

Los lentivirus son un tipo de retrovirus con largos periodos de incubación, causantes de enfermedades crónicas y mortales (Pérez S., 2000). Son capaces de convertir su cadena simple de ARN en ADN (Crespo-Barreda *et al.*, 2016). Al ser parte de los retrovirus, tiene la misma constitución en su genoma, sin embargo, la diferencia más grande es que los lentivirus son capaces de infectar células que se encuentran tanto en división como células quiacentes (Legorreta-Herrera *et al.*, 2012).

La mayoría de estos vectores están basados en el virus del VIH por lo que se debe de tener mucha precaución en el uso y aplicación del vector para evitar consecuencias devastadoras, por esta misma razón se ha buscado alternativas en su construcción, quitando elementos que provoquen la replicación de los virus (Ghosh *et al.*, 2020).

Los lentivirus de primera generación constaban de un plásmido con una parte significativa de su genoma, conservando los genes *gal*, *pol* y proteínas virales en un constructo y otro con el gen *env* y las señales de empaquetamiento, el vector de transferencia estaba compuesto por un cassette de expresión flanqueado por LTRs. En la segunda generación se demostró que algunos de los genes que se encuentran dentro del genoma original del virus VIH no eran indispensables para lograr la correcta transferencia de genes, por lo que fueron eliminados cinco de nueve genes virales, dejando únicamente los genes *gag*, *pol*, *tat* y *env*. Este sistema es más utilizado para propósitos experimentales, debido a que no se ha detectado la presencia de recombinantes competentes en ninguna prueba (Milone & O'Doherty, 2018). En una tercera generación se produjo la idea de colocar los genes virales en diferentes plásmidos, lo que garantizaría aún más la seguridad de que no existieran virus recombinantes. En un plásmido se colocaron los genes *gag* y *pol*, en otro el gen *rev* y un plásmido final con el gen *env*, el diseño incluye un promotor constitutivo en la

secuencia de LTRs que asegura la transcripción (SIN), haciéndolo aún más seguro (Merten & Al-Rubeai, 2011) ver figura 5.

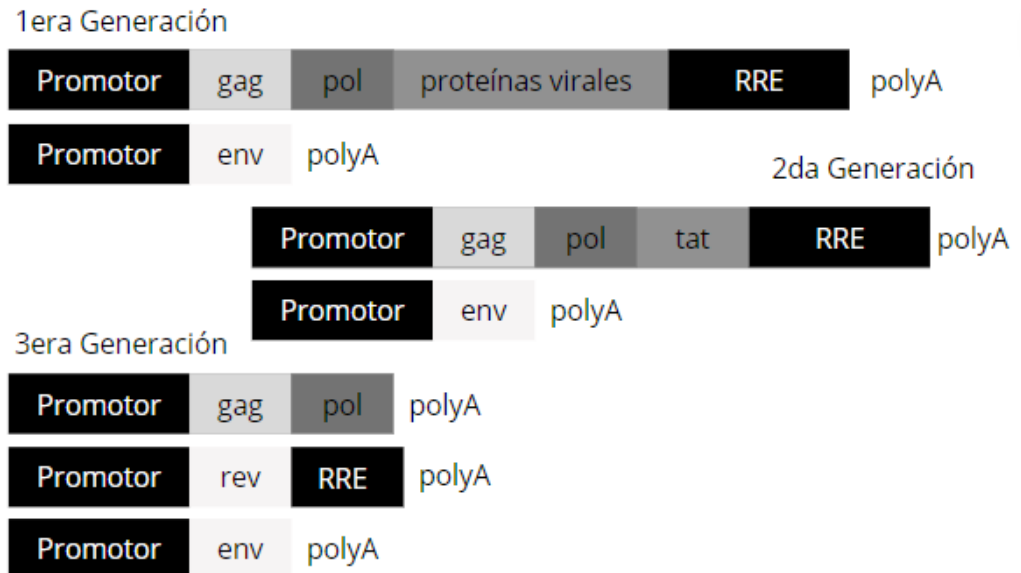


Figura 5. Diferentes generaciones de lentivirus y sus respectivos genes que los conforman. Información tomada de (Milone & O’Doherty, 2018; Merten & Al-Rubeai, 2011).

El uso de este tipo de vectores se encuentra totalmente regida por las buenas prácticas de fabricación, lo que lo vuelve complicado de manejar debido a las consecuencias que presenta la célula empaquetadora al ser transfectada por tres plásmidos diferentes (Milone & O’Doherty, 2018). Pero a pesar de los posibles efectos negativos y regulaciones, se han desarrollado estudios de terapia génica para enfermedades genéticas como la β -talasemia, la leucodistrofia metacromática, síndrome de Wiskott-Aldrich y algunos para cáncer, sin mostrar complicaciones en el tratamiento (Crespo-Barreda et al., 2016). Actualmente se siguen buscando alternativas que vuelvan más seguro el vector, concluyendo con el diseño de vectores lentivirales no integradores, donde el genoma viral permanece como episoma dentro de la célula sin integrarse al ADN genómico del huésped. Con esto se han desarrollado vacunas antitumorales contra el cáncer y vacunas con células dendríticas. Los lentivectores tienen una gran capacidad de transducción en células no proliferativas o de proliferación lenta (Milone & O’Doherty, 2018).

5.1.5 Vectores basados en herpes virus (HVS)

Los vectores basados en el virus del herpes simplex, son virus envueltos con un genoma lineal de 152 kb de ADN bicatenario dividido en segmentos únicos cortos y largos (Patel & Misra, 2011), flanqueados por secuencias repetidas inversas, con alrededor de 90 genes de los cuales el 50% de ellos no son necesarios y pueden ser eliminados (Ghosh *et al.*, 2020). Los virus basados en el herpes presentan un alto tropismo neuronal, ya que se une a glicosamino-glucanos celulares y receptores celulares como HveC, perteneciente a la familia de las inmunoglobulinas y se expresa a alto nivel en el sistema nervioso, por lo que se emplean generalmente para transferencia de genes en esta parte (Novo Villarde, 2007).

Por lo general se utilizan tres tipos de sistemas de vectores de HVS. El primero consiste en el uso de amplicones, los cuales empaquetan los genes en partículas virales y permiten el acomodo de grandes fragmentos de ADN exógeno. El segundo sistema se basa en la eliminación de genes necesarios para el sistema lítico (sobre todo ICP4) haciendo que el vector sea menos tóxico y provoque una respuesta inmune menos intensa. Y por último están los vectores con capacidad de replicación *in vitro*, pero carecen de genes que les permite realizar la replicación *in vivo* (Merten & Al-Rubeai, 2011).

Una de las restricciones asociadas con el empleo del HSV-1 radica en su elevada patogenicidad como virus salvaje, ya que su ingreso al cerebro puede desencadenar una encefalitis. Por ende, es necesario inactivar las propiedades tóxicas y/o patógenas del virus antes de utilizarlo como vector para la transferencia génica. Sin embargo, estos vectores tienen una gran capacidad de empaquetamiento de ADN exógeno, con una alta expresión prolongada y gran estabilidad y la versatilidad que tiene para infectar a diferentes tipos celulares, sobre todo neuronales. Otra característica favorable es que cuando estos virus no se replican entran en un periodo de latencia en el que se transcriben sólo los genes que generan la latencia sin los genes inmediatos tempranos, por lo que con una unidad transcripcional en la región

de latencia se puede obtener virus defectivos que expresan un gen terapéutico constante (Artusi et al., 2018).

5.2 Vectores No Virales

Son vectores que buscan asimilar las funciones y ciclos replicativos de los virus naturales pero estimando que estos sean mucho más seguros y con una capacidad mayor de tamaño de inserción. Son de mucho interés por su potencial en el área médica y desarrollo de tratamientos menos hostiles y más efectivos. No obstante, las limitantes que se deben afrontar son muchas, entre las cuales podemos mencionar su asimilación, la estabilidad después de su administración y la posible desintegración antes de llegar a la célula objetivo por algunas enzimas presentes en el citoplasma (Yin *et al.*, 2014).

Actualmente existen algunas estrategias no virales que resultan ser prometedores, por ejemplo:

1. Inyección de ADN. Consiste en inyectar directamente el ADN a las células diana, sin embargo, no presenta una eficacia considerable porque sólo es efectiva en pocas células como las musculares (Jorge, 2018).
2. Biobalística. Donde los ácidos nucleicos se adhieren a una bala de partículas de oro u tungsteno y son disparadas a presión a las células de interés, se utiliza este método para células de la piel (Roshaidie Abdul Rashid & Ravindran Ankathil, 2020).
3. Nanotubos de Carbono y Nanotubos de Oro. Son utilizados por su potencial para atravesar la barrera hematoencefálica en el sistema nervioso central (Elizabeth, 2019). Estas nanopartículas pueden ser tratadas con otros polímeros como el polietilenglicol (PEG) para aumentar la posibilidad de éxito en la entrega del ADN (Oropesa-Nuñez & Jáuregui-Haza, 2012).
4. Métodos químicos. Resultan ser mucho más eficientes que las técnicas anteriores, debido a la formación de complejos entre el ácido nucleico

terapéutico (negativo) y polímeros como lipoplexos y poliplexos (positivo) lo cual logra formar una molécula más estable, con tamaños más pequeños y que inhiben la acción de las nucleasas evitando la destrucción del gen dentro de la célula debido al encapsulamiento que este genera, permitiendo la interacción con la membrana, la endocitosis y la liberación del ADN en el citoplasma (Roshaidie Abdul Rashid & Ravindran Ankathil, 2020).

II. ENFERMEDAD DE PARKINSON

1. Sistema Nervioso

El Sistema Nervioso (SN) es uno de los conjuntos de células más importantes del sistema humano debido a las funciones complejas que realiza (Costas, 2021). El tejido nervioso está compuesto por células altamente diferenciadas y especializadas (neuronas y células gliales) en la recepción de estímulos, comunicación y transmisión de información en todas las partes del cuerpo (Vélez, 2023) a través de una red de terminaciones nerviosas permitiendo el movimiento y las acciones sensoriales y voluntarias del cuerpo, así como el control de funciones de los órganos y el organismo (Equipo Editorial Etecé, 2021).

La neurociencia es la rama multidisciplinaria de la ciencia encargada del estudio químico, patológico y farmacológico del sistema nervioso, así como su estructura, funciones y desarrollo, relacionando la conducta con la mente humana (Grudemi, 2019).

Generalmente el SN se divide anatómicamente en Sistema Nervioso Central (SNC) el cual es el encargado de procesar e integrar la información obtenida de los sentidos, para posteriormente tomar acciones a los estímulos (Equipo Editorial Etecé, 2021) está conformado por el encéfalo y la médula espinal (Costas, 2021); y Sistema Nervioso Periférico (SNP) que conecta el SNC con el cuerpo (Vélez, 2023) por medio de nervios craneales (12 pares para rostro, cuello y sentidos) y nervios espinales (31 pares para tronco y extremidades) (Equipo Editorial Etecé, 2021). A su vez, el SNP se

divide según su función en Sistema Nervioso Somático el cual lleva la información a los músculos esqueléticos provocando las sensaciones y movimientos voluntarios; y en Sistema Nervioso Autónomo encargado de los órganos internos de forma independiente y las funciones corporales, éste se subdivide en simpático y parasimpático (Vélez, 2023; Silva *et al.*, 2013) (ver figura 6).

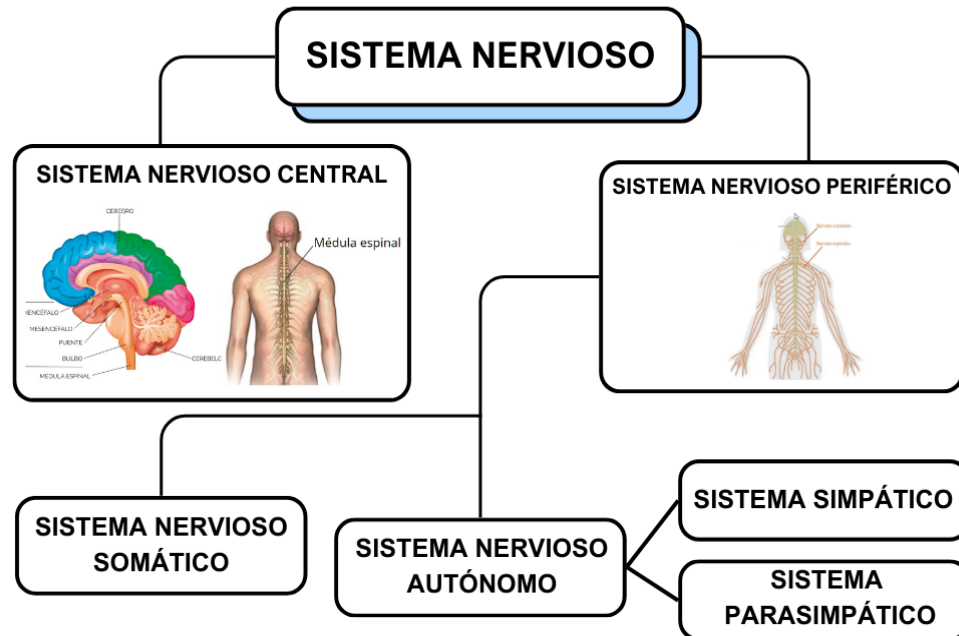


Figura 6. Esquema sobre la organización del sistema nervioso según su anatomía y subdivisión del SNP por su función. Información tomada de (Vélez, 2023).

Principalmente las neuronas son las células nerviosas estructurales y funcionales del sistema nervioso con propiedades de irritabilidad y conectividad lo que permite la intercepción de estímulos y de respuesta (Silva *et al.*, 2013). Están formadas por un cuerpo celular (soma) donde se generan los impulsos neurales que viajan a través de las proyecciones, o prolongaciones citoplasmáticas ya sea de corta distancia (dendritas) y otra más larga (axón) conectando a las neuronas entre sí (ver figura 7) y con otras partes del cuerpo, proceso llamado sinapsis (Equipo Editorial Etecé, 2021). Con ellas se encuentran las *células Schwann* que forman la mielina que recubre al axón de las neuronas permitiendo su correcto funcionamiento (Costas, 2021). Se

clasifican según el número y el acomodo de las terminaciones en monopolares (sólo el axón), bipolares (axón y dendrita) y multipolares (un axón y múltiples dendritas) (García-allen, 2016). Otra clasificación es según su función y el sentido de los impulsos, por ejemplo, las neuronas aferentes los transmiten hacia la médula espinal y son neuronas sensitivas, las neuronas eferentes del SN al SNP y son neuronas motoras, y las interneuronas que comunican las aferentes con las eferentes, ubicadas dentro del SNC (Silva *et al.*, 2013).

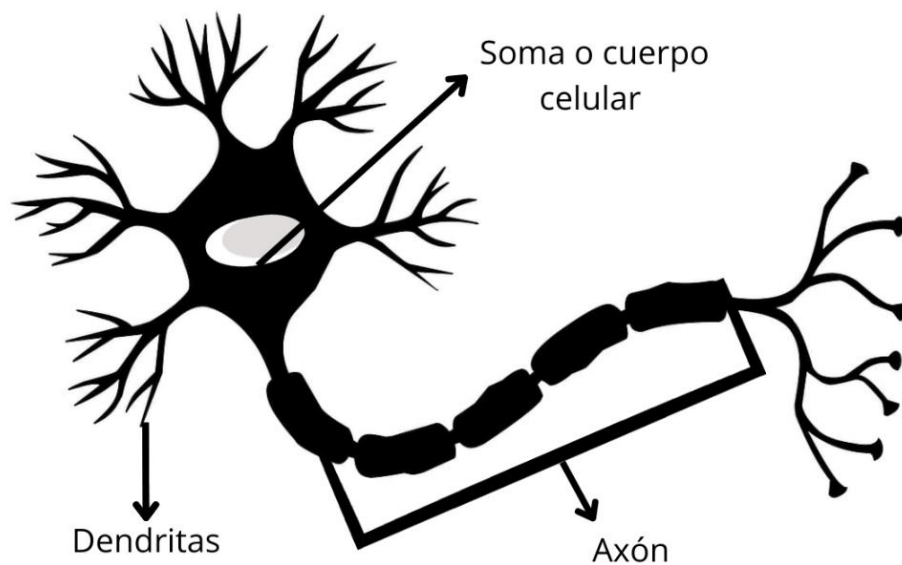


Figura 7. Estructura general de una Neurona: soma, dendritas y axón. Elaboración propia.

Otras células importantes dentro del SN son las células gliales, la glía o neuroglia, componente de un tamaño de 10 a 50 veces más grande que las neuronas (Francia, 2021). Su principal función es brindar soporte estructural, protección y nutricional, y a mantener la homeostasis en el SNC (Vélez, 2023). Las principales células gliales son los *astrocitos*, los *oligodendrocitos*, las *células de Schwann*, *microglía*, *células ependimales* y *células satélites*, cada una de ellas con funciones específicas para garantizar la vida de las neuronas (Francia, 2021) (Ver figura 8).

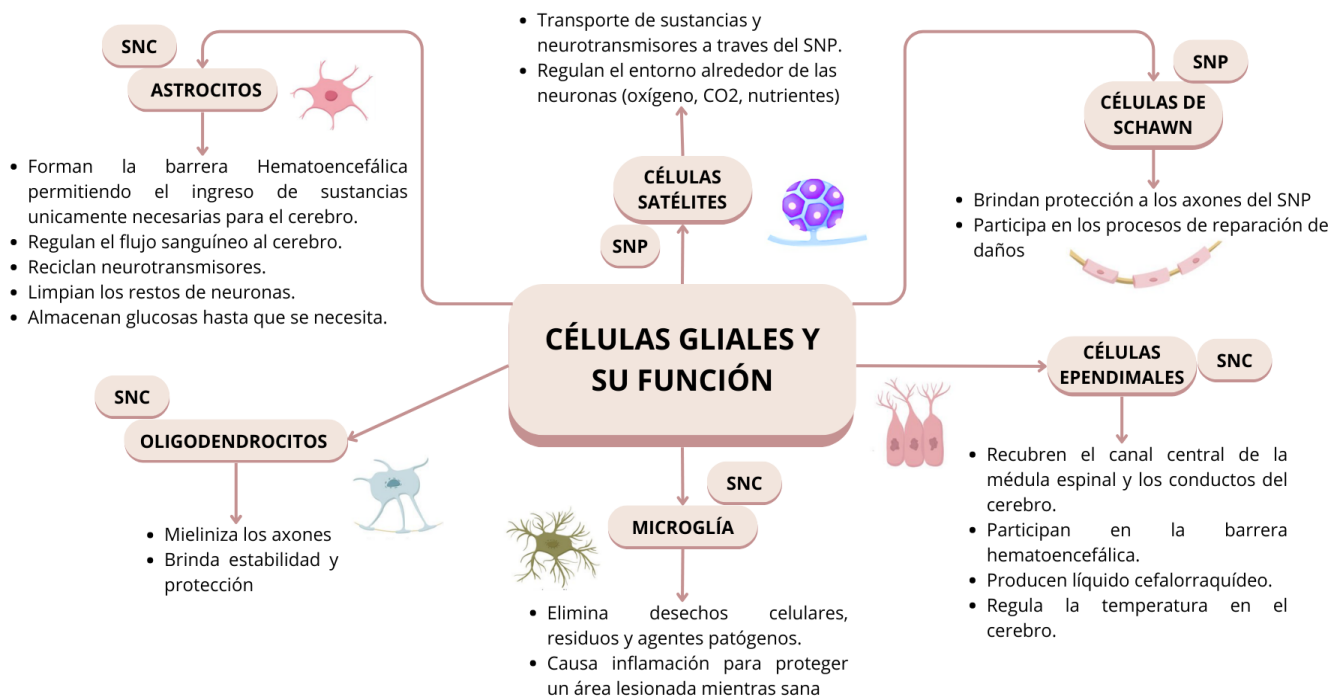


Figura 8. Células gliales y su función. Información tomada de (Ricardo, 2023).

2. Enfermedades Neurodegenerativas

Cuando algo en el sistema nervioso no se encuentra funcionando de la manera que debería, o comienza a tener problemas en la producción de algunas de estas células indispensables, da lugar a enfermedades importantes que provocan la pérdida de funciones del organismo y la independencia.

Conceptualmente, las enfermedades neurodegenerativas “son trastornos que afectan al sistema nervioso central sobre todo el cerebro, ocasionando la pérdida progresiva e irreversible de neuronas” (Del Avallanal, 2023). Se cree que las causas de estas patologías tienen varios componentes como la genética, el consumo de sustancias alcohólicas, la alimentación, ataques cerebrovasculares, toxinas, químicos, o algún virus, sin embargo, no es claro (MedlinePlus, 2022). Progresivamente los pacientes comienzan a presentar dificultades motoras, de lenguaje y/o de memoria, volviéndolos dependientes de ayuda, por lo que consecuentemente provocan trastornos psicológicos y emocionales (Maragall, 2021). En el año 2007 se estimó que

alrededor de 24 millones de personas presentan este tipo de enfermedad y que en la actualidad ha habido un aumento significativo a nivel mundial (Noticias ONU, 2007). En particular, en México se ha mantenido constante el incremento en enfermedades neurodegenerativas, siendo los principales Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Múltiple y Demencia, estimando que existe una parte considerable de la población que vive con alguno de estos padecimientos, por lo que su prevalencia futura sobre todo en la vejez determina un desafío para el sector salud (INEGI, 2023).

Existen diferentes trastornos neurológicos según la zona a la que afecta, dando como resultado diversos síntomas y afecciones, entre las más comunes se encuentra el Alzheimer, Parkinson, Esclerosis múltiple y Enfermedad de Huntington (Carreres *et al.*, 2004). Hasta la fecha no se cuenta con la cura para ninguna de ellas, pero si con tratamientos que ayudan a disminuir los síntomas y sobrellevar la enfermedad (MedlinePlus, 2022). Particularmente, en este trabajo el tema de interés es la enfermedad de Parkinson.

3. Parkinson

La enfermedad de Parkinson, como se mencionó en el capítulo anterior, es una enfermedad neurodegenerativa que pertenece a un grupo de afecciones conocidas como trastornos del movimiento . Generalmente se hace presente en personas de edad avanzada, sin embargo, en algunos casos afecta a jóvenes y adolescentes.

Fue descrita por primera vez en 1817 por el cirujano James Parkinson, sin embargo, la enfermedad se remonta a tiempos mucho más antiguos en donde artistas como Leonardo Da Vinci describen sus temblores por medio de sus pinturas y obras o algunos textos encontrados en los tiempos de indios y egipcios (Historia de la Enfermedad de Parkinson, s. f.).

Su causa suele adjudicarse a una disfunción en los ganglios basales, los cuales son encargados de realizar movimientos. Éstos, son conjuntos de neuronas que se ubican dentro del encéfalo y su mal funcionamiento se da en zonas específicas llamadas *sustancia negra* con disminución de dopamina en un 30% de neuronas

(MedlinePlus, 2022), principal neurotransmisor entre los ganglios, como consecuencia es imposible el control de movimientos y estímulos del organismo (Gonzalez-Usigli, 2022). No obstante, se ha demostrado que también se ven afectados otros neurotransmisores como noradrenalina, serotonina, acetilcolina, endorfinas, neuropéptido y el ácido gamma-aminobutírico, entre otros (Barinagarrementeria *et al.*, 2018). De igual manera, la generación de *cuerpos de Lewy*, los cuales son aglomeraciones de proteína alfa-sinucleína, han aparecido en la mayoría de los casos de Parkinson, lo que da como consecuencia un aumento en los síntomas relacionados con la demencia en la enfermedad (Centro de Medicina Neuro-Regenerativa, 2022). Estos cuerpos se dan debido a mutaciones en los aminoácidos A53T y A30P en la alfa-sinucleína, proteína que se encuentra en abundancia en la región terminal presináptica de las neuronas (Mohapatra *et al.*, 2023) acumulándose en capas internas del cerebro, que son encargadas de los movimientos y distribuyéndose a capas más externas (Centro de Medicina Neuro-Regenerativa, 2022).

Según estadísticas, en los últimos años la incidencia de este padecimiento se encuentra en aumento en relación a algún otro trastorno neurológico (World Health Organization, 2022). La prevalencia de la enfermedad de Parkinson ha duplicado sus cifras en los últimos 25 años (GBD Neurology Collaborators, 2019). El número de personas afectadas superan los 8.5 millones con más de 239,000 fallecimientos, lo que la convierte en un padecimiento con interés público hacia su cura y tratamientos efectivos (Jiménez, 2022). En México, aunque no se tiene una cifra determinada, se sabe que la enfermedad de Parkinson ocupa el tercer lugar en las enfermedades más comunes, considerando alrededor de 500,000 personas con este padecimiento (ConsultorSalud, 2023). Se estima que para el año 2040 se convertirá en una de las afecciones más comunes a nivel mundial (UNAM, 2019).

3.1 Síntomas

Usualmente, cuando hablamos de Parkinson, se viene a nuestra cabeza el principal síntoma de temblor motor en ciertas áreas del cuerpo, pero se debe ser consciente que no es solo esto lo que nos da el diagnóstico a este síndrome, ya que existen otras enfermedades que tienen características similares, si bien hay algunos síntomas específicos en cada una de ellas. En el caso del Parkinson, los síntomas comienzan lentamente en uno de los lados del cuerpo para después distribuirse en ambos (MedlinePlus, 2022), a continuación, se enlistan los más comunes y determinantes, incluyendo motores y no motores (Gonzalez-Usigli, 2022; Barinagarrementeria *et al.*, 2018; MedlinePlus, 2022) (ver tabla 1).

Cuadro 1. Síntomas motores y no motores para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.

Síntomas Motores	Síntomas No Motores
Pérdida de expresión facial	Alteraciones en olfato y gusto
Reducción en el parpadeo	Sialorrea
Cambios en el tono de voz	Náuseas y vómito
Asimetría en hombros	Problemas de visión
Posturas anormales	Incontinencia urinaria
Deambulación lenta y pausada	Dolor
Festínación	Demencia
Temblor en reposo	Depresión
Temblor postural y de acción	Trastorno del sueño
Rigidez motora	Pérdida o aumento de peso
Acinesia, hipocinesia y bradicinesia	Alucinaciones visuales

Problemas de equilibrio y coordinación	Confusión
--	-----------

3.2 Tratamiento

A la fecha no se tiene una cura para esta enfermedad, pero se han desarrollado fármacos efectivos para la disminución y progresión del Parkinson. Lamentablemente ninguno de ellos es capaz de revertir los síntomas ya presentes, pero mejoran la calidad de vida de las personas que lo padecen y ayuda a aliviar los temblores.

El fármaco más utilizado para el tratamiento de este síndrome es la *levodopa*, precursor de la dopamina y una catecolamina que forma parte del organismo y de la dieta diaria. Acompañada de la *carbidopa*, la *levodopa* atraviesa la barrera hematoencefálica, transformándose en dopamina dentro de los ganglios basales, aumentando los niveles de dopamina (Castillero Mimenza, 2017).

Es frecuente que éste sea el medicamento de elección para esta enfermedad, no obstante, se ha demostrado que con el continuo uso de él, su acción va disminuyendo y sus efectos secundarios se intensifican, por lo que es recomendable comenzar con un medicamento menos agresivo si la enfermedad se encuentra en estadio moderado existiendo varios tipos, (ver tabla 2) (Duque, 2024).

Cuadro 2. Fármacos empleados en el tratamiento contra el Parkinson. Información tomada de (Barinagarrementeria et al., 2018).

Fármacos empleados en el tratamiento contra el Parkinson				
Fármaco	Mecanismo de acción	Vía de administración	Ventaja	Desventaja
Levodopa	Conversión a dopamina	Oral, yeyunal	Principal fármaco utilizado	Efectos secundarios fuertes
Amantadina	Antiglutamatergico	Oral, intravenosa	Controla las discinesias sin agravar los síntomas	Deterioro cognitivo
Selegilina	Inhibidor MAO-B	Oral	Reduce el catabolismo de la dopamina a nivel estriatal, primeros estadios	Empeoramiento en rigidez si se consumen ciertos alimentos
Rasagilina	Inhibidor MAO-B	Oral		
Pramipexol	Agonista dopaminérgico	Oral	Incidencia de fluctuaciones motoras y discinesias menores en estadios leves o moderados	Náuseas, vómitos, mareos, alucinaciones, confusión mental, ataques de sueño
Ropinirol	Agonista dopaminérgico	Oral		
Apomorfina	Agonista dopaminérgico	Subcutánea		
Piribedilo	Agonista dopaminérgico	Oral		
Entacapone	Inhibidor COMT	Oral	Aumento en la vida media de la dopamina, en conjunto con levodopa	Efectos secundarios intensificados, hepatotoxicidad
Tolcapone	Inhibidor COMT	Oral		

El principal problema de estos fármacos comerciales, es que la vida media es reducida y presentan reacciones secundarias lo que impide una mejora en la calidad

de vida y la resistencia a ciertos medicamentos con su uso. De igual manera es importante involucrar los aspectos de una dieta y un régimen alimenticio, debido a que el consumo excesivo de proteínas se interpone con la eficacia del medicamento, así como realizar actividades físicas y motoras para reducir los síntomas (Femaden Federación Enfermedades Neurológicas, 2019).

4. Terapia génica en Parkinson

Las investigaciones realizadas a lo largo de los años, prometen una mejora en los tratamientos contra esta enfermedad degenerativa en donde se ven comprometidos muchos de los aspectos sociales y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, aún no se ha logrado el objetivo de llegar hasta la cura, pero sí se han obtenido beneficiosos avances en los ensayos clínicos realizados con diversos métodos empleando tecnología de vectores. Comúnmente los vectores más utilizados son los lentivirus, los adenovirus y los adenoasociados. Hasta el momento se han descrito diferentes terapias génicas para detener la progresión de la enfermedad, cada una de ellas con diferentes objetivos diana relacionados al origen del Parkinson y distinta técnica de vector.

Una de las terapias que ha resultado ser prometedora debido a la disminución de síntomas que presentan los pacientes es la *ProSavin*, la cual consiste en la entrega de genes que codifican enzimas que aumenta la producción de dopamina en el cerebro (Ver figura 9). Este vector lentiviral es funcional en células no dopaminérgicas y está conformado por los genes *GCH1*, *TH* y *AADC* (Serva *et al.*, 2022), el cual es insertado directamente en el putamen produciendo cantidades de dopamina adecuadas, sustituyendo las que se pierden en la enfermedad (Palfi S *et al.*, 2014). En ensayos preclínicos se demostró una mejora en los síntomas motores y un aprovechamiento del 50% en la dopamina (Pardo & Burgos, 2019). Debido a estos resultados, se permitió llevar a cabo la fase I/II del ensayo clínico donde se evaluó la tolerabilidad, seguridad y eficacia del *ProSavin* en personas con esta enfermedad (Palfi S *et al.*, 2014).

El estudio constó de 15 pacientes, los cuales fueron seleccionados de acuerdo a una pauta de criterios donde se establecía que debían tener una edad de 48 a 65 años con 5 años de padecimiento. Se les administró el vector con una dosis diferente a cada grupo de personas (tres dosis a evaluar: alta, media y baja) directamente al putamen. Seis meses después se evaluó el número y gravedad de los eventos y las respuestas motoras evaluadas con los puntajes de la parte III de la UPDRS. Las revisiones se fueron espaciando (Palfi S *et al.*, 2014). Finalmente se concluyó que esta terapia era tolerada y se presentaba una mejoría en cuanto al aumento en la producción de dopamina, mejoras en el control motor en reposo y en movimiento, seguridad y eficacia en el tratamiento en la mayoría de los pacientes. *ProSavin* representa una terapia de dosis única a largo plazo con beneficio de hasta 4 años después del tratamiento. Actualmente ésta es una de las terapias génicas más prometedoras, pero su uso aún se restringe a ensayos clínicos e investigación, debido a que los resultados que se obtuvieron, a pesar de mostrar un incremento favorable en la disminución de los síntomas de la enfermedad, requerían de igual manera continuar con el tratamiento oral de levodopa, por lo que se desarrolló OXB-102 (AXO-Lenti-PD) que en estudios preclínicos, muestran una eficacia significativamente mayor que *ProSavin* (Kozłowska *et al.*, 2023).

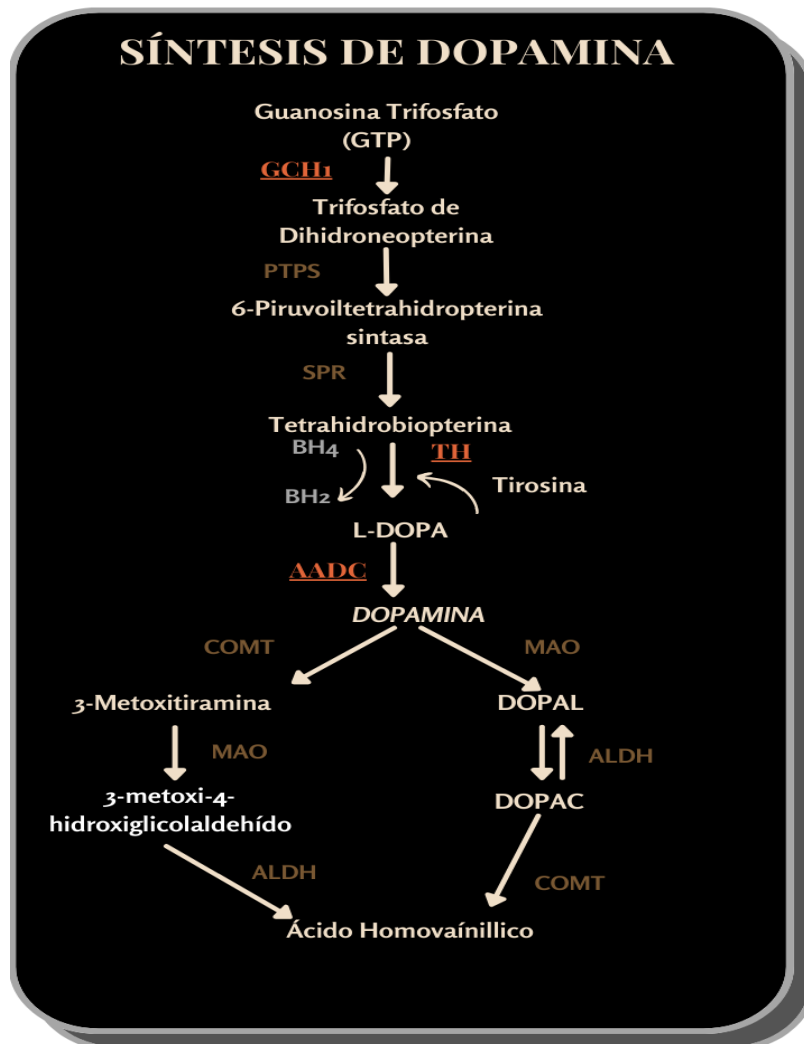


Figura 9. Esquema sobre la síntesis de Dopamina. Se mencionan las enzimas involucradas para este proceso. Enzimas en color **naranja** son las involucradas en la terapia *ProSavin*. Enzimas en color **café** son otras de las involucradas en el proceso de síntesis de dopamina con las cuales de igual manera se trabaja para tratamiento, texto en gris metabolitos. Información tomada de (Ng et al., 2023; Serva et al., 2022)

Así como este caso, se han realizado más estudios y ensayos que marcan una esperanza a la mejora de calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad, dando información importante y relevante que sirve como base para continuar con el interés de generar un tratamiento eficiente para todos los que lo

requieren y seguir analizando los datos para llevar a fases terminales cada uno de los ensayos que muestran ser benéficos (ver tabla 3).

Cuadro 3. Terapias génicas utilizadas en el tratamiento de Parkinson.

Terapia génica	Gen	Objetivo	Resultados	Autor
AB-1005 (AAV2)	GDNF	Evaluar la seguridad y la eficacia preliminar de AB-1005 en pacientes con EP leve y moderada restaurando la función de la red dopaminérgica.	Humanos. Se evidencia un aumento del 2% en la cobertura putaminal, efectos adversos transitorios y perioperatorios, estabilidad en los síntomas de pacientes con enfermedad leve y mejoría en síntomas de pacientes con enfermedad moderada, tolerabilidad en el tratamiento.	Van Laar et al., 2024
AAV2-IGF2	IGF2	Identificar el posible efecto de protección a las neuronas dopaminérgicas y la disminución de agregados de alfa-sinucleína por medio del factor IGF2.	Ratones. Reducción de los niveles de alfa-sinucleína mal plegada, recuperación de la función motora, prevención de la pérdida neuronal dopaminérgica y recuperación de la función sináptica.	Arcos et al., 2023
AAV2-AADC	AADC	Seguridad de la técnica de administración guiada por resonancia magnética, evaluar los cambios en la actividad de AADC en respuesta a levodopa, resultados clínicos y durabilidad.	Humanos. Procedimiento quirúrgico bien tolerado, aumento en la cobertura del putamen, mejoría en síntomas motores hasta por 3 años, aumento de la actividad de AADC, no hubo trastornos de control de impulsos o psicosis, reducción en la administración de medicamentos antiparkinsonianos.	Christine et al., 2019
ProSavin (Lentivirus)	TH, GCH1 Y AADC	Determinar la seguridad, tolerabilidad y eficacia en la administración	Humanos. Se dirige a neuronas postmitóticas reduciendo el riesgo de oncogénesis, sin cambios	Palfi S et al., 2014

		de ProSavin para el aumento en la producción de dopamina	en mediciones neurológicas, no anormalidades en los sitios de inyección, no se muestran anticuerpos contra ninguno de los productos del transgén, mejoras en el control motor en reposo y movimiento, tolerabilidad a largo plazo y beneficios hasta por 4 años.	
AAV2-CDNF	CDNF	Determinar el potencial del gen en la protección de las neuronas dopaminérgicas en EP inducido por 6-OHDA	Ratas. Restauración de los trastornos del comportamiento Parkinsoniano, restauración de fibras TH-ir, aumento de la actividad de los transportadores DA, y ausencia de regulación negativa en la expresión de TH (presente con otros factores neutrófico).	Ren et al., 2013

CONCLUSIÓN

Tras la búsqueda de información relacionada con el tema “Terapia génica en el tratamiento de enfermedades neurológicas como el Parkinson”, es posible argumentar que la terapia génica es una alternativa prometedora para el tratamiento de la enfermedad, comenzado por el entendimiento de los vectores virales como los no virales y su aplicación en cuestión, sobre todo en el aprovechamiento de virus adenoasociados (AAV) para la entrega de genes al cerebro y los lentivirus por su amplia capacidad de empaquetamiento. En este caso, buscando el restablecimiento de la función dopaminérgica alterada, brindando una alternativa duradera y eficaz en comparación con las terapias convencionales haciendo empleo de terapias neurotróficas.

De acuerdo al análisis de diversos estudios preclínicos y clínicos, es factible concluir que demuestran de manera consistente la viabilidad y seguridad de la terapia génica aplicada principalmente en modelos animales, y posteriormente, en ensayos clínicos en humanos. Administrar vectores que codifican las proteínas involucradas en este síndrome como el factor neutrófico derivado del cerebro (GDNF), el factor neutrófico conservado de dopamina (CDNF), el factor IGF2, y la L-aminoácido descarboxilasa (AADC), entre otros, han resultado en la mejora de los síntomas motores, la protección neuronal y la restauración de la cantidad dopaminérgica en el cerebro. Así como los estudios en humanos, se han mostrado exitosos en tema de seguridad y tolerabilidad al tratamiento, mostrando alivio en síntomas motores y una reducción en el consumo de medicamentos como la levodopa, lo cual asegura una mejora en la calidad de vida de los pacientes por la reducción de efectos secundarios provocados por el mismo y un alentamiento en la progresión de la enfermedad.

Sin embargo, aún persisten desafíos importantes en el desarrollo y la implementación de la terapia génica, involucrando factores como la optimización de los vectores virales y la dosis adecuada, la entrega precisa del vector al área afectada del cerebro, la durabilidad de la respuesta y la prevención de efectos adversos.

A pesar de estos retos, la terapia génica representa una esperanza real para los pacientes con enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurológicas, asegurando la integración de estas terapias en un futuro cercano, ofreciendo nuevas esperanzas a los pacientes y dejando a un lado las complicaciones que se creían insuperables.

BIBLIOGRAFÍAS

1. 9.10C. Genoma de ARN retrovífico. (2022). LibreTexts Español. [https://espanol.libretexts.org/Biologia/Microbiolog%C3%ADa/Libro%3A_Microbiolog%C3%ADa_\(Sin_l%C3%ADmites\)/9%3A_Virus/9._10%3A_Retrovirus/9.10C%3A_Genoma_de_ARN_retrov%C3%ADrico](https://espanol.libretexts.org/Biologia/Microbiolog%C3%ADa/Libro%3A_Microbiolog%C3%ADa_(Sin_l%C3%ADmites)/9%3A_Virus/9._10%3A_Retrovirus/9.10C%3A_Genoma_de_ARN_retrov%C3%ADrico)
2. Adenoviridae. (2023). En Wikipedia, la enciclopedia libre. <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Adenoviridae&oldid=155438201>
3. Anson, D. S. (2004). The use of retroviral vectors for gene therapy-what are the risks? A review of retroviral pathogenesis and its relevance to retroviral vector-mediated gene delivery. *Genetic Vaccines and Therapy*, 2(1), 9. <https://doi.org/10.1186/1479-0556-2-9>
4. Aponte-Ubillus, J. J., Barajas, D., Peltier, J., Bardliving, C., Shamlou, P., & Gold, D. (2018). Molecular design for recombinant adeno-associated virus (rAAV) vector production. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102(3), 1045-1054. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8670-1>
5. Arcos, J., Grunenwald, F., Sepulveda, D., Jerez, C., Urbina, V., Huerta, T., Troncoso-Escudero, P., Tirado, D., Perez, A., Diaz-Espinoza, R., Nova, E., Kubitscheck, U., Rodriguez-Gatica, J. E., Hetz, C., Toledo, J., Ahumada, P., Rojas-Rivera, D., Martín-Montañez, E., Garcia-Fernandez, M., & Vidal, R. L. (2023). IGF2 prevents dopaminergic neuronal loss and decreases intracellular alpha-synuclein accumulation in Parkinson's disease models. *Cell Death Discovery*, 9(1), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01734-1>
6. Arsalan, A. (2021). Ciclo del retrovirus: 9 datos que debes saber -. <https://es.lambdageeks.com/retrovirus-cycle-important-aspects/>
7. Artusi, S., Miyagawa, Y., Goins, W. F., Cohen, J. B., & Glorioso, J. C. (2018). Herpes Simplex Virus Vectors for Gene Transfer to the Central Nervous System. *Diseases*, 6(3), 74. <https://doi.org/10.3390/diseases6030074>

8. Barinagarrementeria, F., Dávila Maldonado, L., López, M., & Orozco, A. (2018). *Neurología Elemental* (2da ed.). ELSEVIER.
9. Berk, A. J. (1986). Functions of adenovirus E1A. *Cancer Surveys*, 5(2), 367-387.
10. Bigini, V., Camerlengo, F., Botticella, E., Sestili, F., & Savatin, D. V. (2021). Biotechnological Resources to Increase Disease-Resistance by Improving Plant Immunity: A Sustainable Approach to Save Cereal Crop Production. *Plants*, 10(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/plants10061146>
11. Biovian. (2021). Viral Vector and gene therapy basics summarized. Biovian. <https://biovian.com/news/viral-vector-and-gene-therapy-basics-summarized/>
12. Boris-Lawrie, K. A., & Temin, H. M. (1993). Recent advances in retrovirus vector technology. *Current Opinion in Genetics & Development*, 3(1), 102-109. [https://doi.org/10.1016/S0959-437X\(05\)80349-1](https://doi.org/10.1016/S0959-437X(05)80349-1)
13. Carreres, A., Falguera, T., & Figueroa, G. (2004). Enfermedades neurodegenerativas. 38(6), 318-324.
14. Castellero Mimenza, O. (2017). Levodopa: Usos y efectos secundarios de este fármaco. *Psicología y Mente*. <https://psicologiymente.com/psicofarmacologia/levodopa>
15. Célula somática: Qué es, características y tipos. (2022). Lifeder. <https://www.lifeder.com/celula-somatica/>
16. Células germinales: Características, formación, tipos, migración. (2020). Lifeder. <https://www.lifeder.com/celulas-germinales/>
17. Centro de Medicina Neuro-Regenerativa. (2022). Los cuerpos de Lewy en la enfermedad del Parkinson | Parkinson y salud. Centro de Medicina Neuro-Regenerativa. <https://www.parkinsonysalud.com/los-cuerpos-de-lewy-en-la-enfermedad-del-parkinson/>
18. Christine, C. W., Bankiewicz, K. S., Van Laar, A. D., Richardson, R. M., Ravina, B., Kells, A. P., Boot, B., Martin, A. J., Nutt, J., Thompson, M. E., & Larson, P. S.

- (2019). Magnetic resonance imaging–guided phase 1 trial of putaminal AADC gene therapy for Parkinson’s disease. *Annals of Neurology*, 85(5), 704-714. <https://doi.org/10.1002/ana.25450>
19. Coffin, J. M., Hughes, S. H., & Varmus, H. E. (1997). Principles of Retroviral Vector Design. En *Retroviruses*. Cold Spring Harbor Laboratory Press. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19423/>
 20. ConsultorSalud. (2023). Parkinson: Cerca de 500 mil personas lo padecen en México. <https://consultorsalud.com/parkinson-personas-padecen-mexico/>
 21. Costas, G. (2021). El sistema nervioso humano: Qué es, estructura y funciones. *Ciencia y Biología*. <https://cienciaybiologia.com/sistema-nervioso-humano-que-es-estructura-y-funciones/>
 22. Cotrim, A. P., & Baum, B. J. (2008). Gene Therapy: Some History, Applications, Problems, and Prospects. *Toxicologic Pathology*, 36(1), 97-103. <https://doi.org/10.1177/0192623307309925>
 23. Crespo-Barreda, A., Encabo-Berzosa, M. M., González-Pastor, R., Ortíz-Teba, P., Iglesias, M., Serrano, J. L., & Martín-Duque, P. (2016). Viral and Nonviral Vectors for In Vivo and Ex Vivo Gene Therapies. En *Translating Regenerative Medicine to the Clinic* (pp. 155-177). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800548-4.00011-5>
 24. Del Avallanal, A. (2023). Enfermedades Neurodegenerativas: Qué son, Tipos y Causas. Blog Alzheimer. <https://alzheimeruniversal.eu/2023/05/14/enfermedades-neurodegenerativas-que-son-tipos-y-causas/>
 25. Duque, Dr. K. (2024). Levodopa | Parkinson’s Foundation. Parkinson’s Foundation. <https://www.parkinson.org/espanol/vivir-con-parkinson/medicamentos-recetados/levodopa>
 26. Elizabeth, H. M. M. (2019). Síntesis y caracterización de vectores no virales para posible uso en terapia génica para desórdenes degenerativos [Tesis,

Universidad Nacional Autónoma de México].
<http://132.248.9.195/ptd2019/mayo/0789572/Index.html>

27. Enfermedad de Parkinson. (2023). Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>
28. Equipo Editorial Etecé. (2021). Neurona—Concepto, funciones, tipos y estructura Concepto.de. Neurona. <https://concepto.de/neurona/>
29. Equipo Editorial Etecé. (2021). Sistema Nervioso—Concepto, partes, funciones y enfermedades Concepto.de. Sistema Nervioso. <https://concepto.de/sistema-nervioso/>
30. Expósito, J., Natera, D., Carrera, L., Armijo, J., Rios, A., Nascimento, A., & Ortez, C. (2023). Terapia Genica: ¿dónde estamos?, ¿a dónde vamos? *Terapia génica*, 83, 13-17.
31. Femaden Federación Enfermedades Neurológicas. (2019). Avances e investigación en la enfermedad de Parkinson. Neuróloga Ana Rodríguez Sanz. <https://www.youtube.com/watch?v=SS8OhuYIBX0>
32. Francia, G. (2021). Células Gliales: Qué son, tipos y funciones. *psicologia-online.com*. <https://www.psicologia-online.com/celulas-gliales-que-son-tipos-y-funciones-5396.html>
33. García-allen, J. (2016). Tipos de neuronas: Características y funciones. *Psicología y mente*. <https://psicologiymente.com/neurociencias/tipos-de-neuronas>
34. GBD Neurology Collaborators. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(5), 459-480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)
35. Ghosh, S., Brown, A. M., Jenkins, C., & Campbell, K. (2020). Viral Vector Systems for Gene Therapy: A Comprehensive Literature Review of Progress

- and Biosafety Challenges. *Applied Biosafety*, 25(1), 7-18.
<https://doi.org/10.1177/1535676019899502>
36. Gonzalez-Usigli, H. A. (2022). Enfermedad de Parkinson—Enfermedades cerebrales, medulares y nerviosas. Manual MSD versión para público general. <https://www.msmanuals.com/es-cl/hogar/enfermedades-cerebrales,-medulares-y-nerviosas/trastornos-del-movimiento/enfermedad-de-parkinson>
37. Goswami, R., Subramanian, G., Silayeva, L., Newkirk, I., Doctor, D., Chawla, K., Chattopadhyay, S., Chandra, D., Chilukuri, N., & Betapudi, V. (2019). Gene Therapy Leaves a Vicious Cycle. *Frontiers in Oncology*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00297>
38. Grudemi, E. (2019). Neurociencia—¿Qué es?, ¿Para qué sirve?, áreas e importancia. Enciclopedia de Biología. <https://enciclopediadebiologia.com/neurociencia/>
39. Hernández Alina Llop, Váldez-Dapena Ma. Margarita Vivanco, & Zuazo Silva Jorge Luis. (2021). Microbiología y Parasitología Médicas (Vol. 1). Ciencias Médicas. <https://utectulancingo.edu.mx/enfermeria/Microbiolog%ECa%20y%20Parasitolog%EDa%20M%E9dicas%20III/microcap59.pdf>
40. Hidalgo, P., Ip, W. H., Dobner, T., & Gonzalez, R. A. (2019). The biology of the adenovirus E1B 55K protein. *FEBS Letters*, 593(24), 3504-3517. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13694>
41. Historia de la Enfermedad de Parkinson. (s. f.). NeuroWikia. <http://www.neurowikia.es/content/historia-de-la-enfermedad-de-parkinson>
42. INEGI. (2023). Comunicado de Prensa Num. 394/23. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2023/ENASEM/ENASEM_21.pdf
43. Jiménez, Á. L. (2022). Cifras globales del párkinson. ConSalud.es. https://www.consalud.es/pacientes/datos-globales-parkinson_116359_102.html

44. Jorge, C. (2018). Vectores No Virales. Know. <https://know.net/es/ciencias-medicas/medicina-es/vectores-no-virales/>
45. Kozłowska M, Kotarba S, Tambor J, Winiarski M, Moczulska H, Pietrusiński M, Borowiec M. (2023). Parkinson's disease gene therapy: a comparative effectiveness review of completed clinical trials in terms of their possible implementation in treatment. *Med Sci Pulse*. 17(1):24–31. DOI: 10.5604/01.3001.0016.2849
46. Kurian, K. M. (2000). Retroviral vectors. *Molecular Pathology*, 53(4), 173-176. <https://doi.org/10.1136/mp.53.4.173>
47. Kurian, K. M., Watson, C. J., & Wyllie, A. H. (2000). Retroviral vectors. *Molecular Pathology*, 53(4), 173-176. <https://doi.org/10.1136/mp.53.4.173>
48. Legorreta-Herrera, M., Martínez-Flores, F., Hernández Sánchez, F., & Zentella-Dehesa, A. (2012). Los vectores virales y la transgénesis. 15(1), 5-14.
49. Lendínez, M. Á., & Izurrategui, C. (2021). Retrorranscripción y Retrovirus. *ChemEvol*. <https://chemevol.web.uah.es/wp/retrotranscripcion-y-retrovirus/>
50. Li, Q., Qin, Z., Wang, Q., Xu, T., Yang, Y., & He, Z. (2019). Applications of Genome Editing Technology in Animal Disease Modeling and Gene Therapy. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 17, 689-698. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.05.006>
51. Maragall, F. P. (2021). ¿Qué son las enfermedades neurodegenerativas?. Blog. Hablemos del Alzheimer. <https://blog.fpmaragall.org/enfermedades-neurodegenerativas>
52. Martínez-Flores, F., Jiménez-Orozco, F. A., & Villegas-Castrejón, H. (2006). Biología molecular de los vectores adenovirales. 75(6), 11.
53. MedlinePlus. (2022). ¿Es segura la terapia genética?: MedlinePlus Genetics. MedlinePlus Genetics. <https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/terapia/seguridad/>

54. MedlinePlus. (2022). Enfermedades neurodegenerativas. MedlinePlus; National Library of Medicine. <https://medlineplus.gov/spanish/degenerativenervediseases.html>
55. MedlinePlus. Enfermedad de Parkinson. (2022). MedlinePlus; National Library of Medicine. <https://medlineplus.gov/spanish/parkinsonsdisease.html>
56. Megía, R. (2022). Historia de la Terapia génica. Genotipia. <https://genotipia.com/historia-de-la-terapia-genica/>
57. Mena-Enriquez, M., Flores-Contreras, L., & Armendáriz-Borunda, J. (2012). Vectores virales adeno-asociados: Métodos de producción, purificación y aplicaciones en terapia génica.
58. Merten, O.-W., & Al-Rubeai, M. (Eds.). (2011). *Viral Vectors for Gene Therapy: Methods and Protocols* (Vol. 737). Humana Press. <https://doi.org/10.1007/978-1-61779-095-9>
59. Merten, O.-W., Gény-Fiamma, C., & Douar, A. M. (2005). Current issues in adeno-associated viral vector production. *Gene Therapy*, 12(S1), S51-S61. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302615>
60. Milone, M. C., & O'Doherty, U. (2018). Clinical use of lentiviral vectors. *Leukemia*, 32(7), Article 7. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0106-0>
61. Mohapatra, A., Hans, A., & Chaudhary, N. (2023). Interfacial properties of α -synuclein's Parkinsonian variants. *Biophysical Chemistry*, 297, 107006. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2023.107006>
62. Musunuru, K., Lagor, W. R., & Miano, J. M. (2017). What Do We Really Think About Human Germline Genome Editing, and What Does It Mean for Medicine? *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 10(5), e001910. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.117.001910>
63. Ng, J., Barral, S., Waddington, S. N., & Kurian, M. A. (2023). Gene Therapy for Dopamine Dyshomeostasis: From Parkinson's to Primary Neurotransmitter

- Diseases. Movement Disorders, 38(6), 924-936.
<https://doi.org/10.1002/mds.29416>
64. NIH. (2021). The HIV Life Cycle. <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle>
65. Nisole, S., & Saïb, A. (2004). Early steps of retrovirus replicative cycle. *Retrovirology*, 1(1), 9. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-1-9>
66. Noticias ONU. (2007). Una de cada seis personas en el mundo sufre trastornos neurológicos, según OMS. Noticias ONU. <https://news.un.org/es/story/2007/02/1098731>
67. Novo Villarde, F. J. (2007). *Genética humana conceptos mecanismos y aplicaciones de la genética en el campo de la biomedicina*. Pearson. https://www.academia.edu/10570658/genetica_humana_conceptos_mecanismos_y_aplicaciones_de_la_genetica_en_el_campo_de_la_biomedicina
68. Oropesa-Nuñez, R., & Jáuregui-Haza, U. J. (2012, octubre). Las nanopartículas como portadores de fármacos: Características y perspectivas Nanoparticles as drug carriers: Characteristics and perspectives. *Revista CENIC ciencias biológicas*, 43(3), 20.
69. Palfi S , Gurruchaga JM , Ralph GS , Lepetit H , Lavisse S , PC mantecoso , Vativos C , Miskin J , Kelleher M , Deeley S , Iwamuro H , Lefaucheur JP , Thiriez C , Fenelon G , Lucas C , Brugieres P , Gabriel I , Abhay K , Drouot X , Tani N , Kas A , Ghaleh B , Le Corvoisier P , Delfín P , Breen DP , Albañil S , Guzmán NV , Mazarakis ND , Radcliffe PA , Harrop R , Kingsman SM , Rascol O , Naylor S , Barker RA , Hantraye P , Remy P , Cesaro P , KA mitrofáneo ((2014) Seguridad y tolerabilidad a largo plazo de ProSavin, una terapia génica basada en vectores lentivirales para la enfermedad de Parkinson: un ensayo de fase 1/2 abierto de escalada de dosis. *Lancet* 383: , 1138-1146
70. Pardo, C. A., & Burgos, E. G. (2019). Nuevas estrategias en el tratamiento del Parkinson. Facultad De Farmacia Universidad Complutense.

71. Patel, D. H., & Misra, A. (2011). Gene Delivery Using Viral Vectors. En Challenges in Delivery of Therapeutic Genomics and Proteomics (pp. 207-270). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384964-9.00005-0>
72. Pérez López, H. (2022). VIH: Estructura, mecanismos de acción y proyectos de vacunas – ChemEvol. <https://chemevol.web.uah.es/wp/vih-estructura-mecanismos-de-accion-y-proyectos-de-vacunas/>
73. Pérez S., L. (2000). Biología molecular del virus de la inmunodeficiencia humana y los recientes progresos en el tratamiento del SIDA. Revista chilena de pediatría, 71(2), 83-88. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062000000200002>
74. Ren, X., Zhang, T., Gong, X., Hu, G., Ding, W., & Wang, X. (2013). AAV2-mediated striatum delivery of human CDNF prevents the deterioration of midbrain dopamine neurons in a 6-hydroxydopamine induced parkinsonian rat model. 248, 148-156. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.06.002>
75. Ricardo, R. (2023). ¿Qué son las células gliales? Tipos, funciones y ejemplos. Estudiando. <https://estudiando.com/que-son-las-celulas-gliales-tipos-funciones-y-ejemplos/>
76. Rodríguez Yunta, E. (2003). Terapia génica y principios éticos. Acta bioethica, 9(1), 69-79. <https://doi.org/10.4067/S1726-569X2003000100007>
77. Rodríguez, A. S. S., Montes, A. M. S., & Armendáriz-Borunda, J. (2005). Vectores virales en terapia génica. Ventajas de los vectores adenoasociados. Rev Gastroenterol Mex, 70.
78. Rosenberg, S.A., Packard, B.S., Aebbersold, P.M., Solomon, D., Topalian, S.L., Toy, S.T., 599 Simon, P., Lotze, M.T., Yang, J.C., Seipp, C.A. (1988). Use of tumor-infiltrating 600 lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic 601 melanoma. A preliminary report. N. Engl. J. Med. 319, 1676–1680
79. Roshaidie Abdul Rashid & Ravindran Ankathil. (2020). Gene therapy: An updated overview on the promising success stories. 42(2), 171-185.

80. Salazar Montes, A. M., Rodríguez, A. S. S., & Armendáriz Borunda, J. S. (2013). *Biología Molecular. Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud.* (1era edición). McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. De C. V.
81. Sánchez-Valle, Dra. R., & Borrego, Dr. S. (2023). Terapia génica: ¿El futuro tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas? | PortalCLÍNICA. Clínic Barcelona. <https://www.clinicbarcelona.org/noticias/terapia-genica-el-futuro-tratamiento-de-las-enfermedades-neurodegenerativas>
82. Serva, S. N., Bernstein, J., Thompson, J. A., Kern, D. S., & Ojemann, S. G. (2022). An update on advanced therapies for Parkinson's disease: From gene therapy to neuromodulation. *Frontiers in Surgery*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsurg.2022.863921>
83. Silva, G. E. (2022). Avances en terapia génica en humanos: Algunos conceptos básicos y un recorrido histórico. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 33(2), 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.03.001>
84. Silva, S., Defendi, J., Fabro, G., & Del Valle, M. (2013). *Disculpe... ¿Cómo dice? El abc del Sistema Nervioso (1 era).* ENS Maestros Argentinos.
85. UNAM. (2019). Padecen Parkinson más de 7 millones de personas en el mundo. *Gaceta UNAM*. <https://www.gaceta.unam.mx/padecen-parkinson-mas-de-7-millones-de-personas-en-el-mundo/>
86. UNIR. (2021). ¿Qué es la terapia génica? Objetivos, tipos y ventajas. UNIR. <https://www.unir.net/salud/revista/terapia-genica/>
87. Van Laar, A., Christine, C., Merola, A., Phielipp, N., Elder, B., Larson, P., Sebastian, W. S., Fiandaca, M., Kells, A., & Bankiewicz, K. (2024). Phase 1b Safety and Preliminary Efficacy of Bilateral Intraputaminial Delivery of AAV2 GDNF (AB-1005) in Participants With Mild or Moderate Parkinson's Disease (N2.001). *Neurology*, 102(17_supplement_1), 6786. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000206690>

88. Vélez, J. (2023). Sistema nervioso. Kenhub.
<https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/sistema-nervioso>
89. Wirth, T., Ylä-Herttua, S., History of gene therapy, *Gene* (2013),
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.137>
90. World Health Organization. (2022). Parkinson disease: a public health approach. Technical brief. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
91. Yin, H., Kanasty, R. L., Eltoukhy, A. A., Vegas, A. J., Dorkin, J. R., & Anderson, D. G. (2014). Non-viral vectors for gene-based therapy. *Nature Reviews Genetics*, 15(8), 541-555. <https://doi.org/10.1038/nrg3763>