Brazilian Journal of Development

Tratamento com fator neurotrófico derivado da linhagem das células gliais em pacientes com doença de parkinson

Treatment with glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with parkinson disease

DOI:10.34117/bjdv6n6-197

Recebimento dos originais: 02/05/2020
Aceitação para publicação: 08/06/2020

Marco Taneda
Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo – USP
Especialista em Fisioterapia Cardiorrespiratória pela Universidade Cidade de São Paulo – UNICID
Pós-graduando em Fisioterapia Neurofuncional pela Universidade Candido Mendes – UCAM
Graduado em Fisioterapia pela Universidade Paulista - UNIP
E-mail: marcotaneda@gmail.com

RESUMO
Introdução: A doença de Parkinson (DP) é o segundo distúrbio neurodegenerativo progressivo mais comum e afeta a qualidade de vida de milhões de pessoas em todo o mundo. Um possível tratamento é a utilização de fator neurotrófico derivado da linhagem das células gliais (GDNF), que promove a sobrevivência de neurônios dopaminérgicos. Entretanto, essa neurotrofina não é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, o que dificulta o seu uso clínico. Objetivo: Investigar a potencial utilização clínica do GDNF em pacientes com DP. Método: Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que buscou artigos das bases de dados do Medline e Web of Science, publicados no período de 01 de janeiro de 1989 até 31 de dezembro de 2019. Resultados: Nesta pesquisa, foram identificados treze estudos de ensaios clínicos que apresentaram resultados dos mais diversos, os quais foram discutidos neste artigo. Conclusão: Existem muitas divergências nos resultados apresentados pelos autores, sendo necessário a realização de mais estudos clínicos.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Fator neurotrófico derivado da linhagem das células gliais. Ensaio clínico. Neuroproteção. Fatores de crescimento. Família de proteínas GDNF.

ABSTRACT
Introduction: Parkinson´s disease (PD) is the second most common progressive neurodegenerative disorder and affects the quality of life of millions of people worldwide. A possible treatment is the use of a glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), which promotes the survival of dopaminergic neurons. However, this neurotrophin is not able to cross the blood-brain barrier, which makes its clinical use difficult. Objective: To investigate the potential clinical use of GDNF in PD patients. Method: This is a systematic review of the literature that searched for articles from the Medline and Web of Science databases, published between January 1, 1989 and December 31, 2019. Results: In this research, thirteen studies were identified as clinical trials that presented results of the most diverse, which were discussed in this article. Conclusion: There are many divergences in the results presented by the authors, requiring further clinical studies.

Keywords: Parkinson disease. Glial cell line-derived neurotrophic factors. Clinical trial. Neuroprotection. Growth factors. GDNF protein family.

Brazilian Journal of Development

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é o segundo distúrbio neurodegenerativo progressivo mais comum após a doença de Alzheimer, afeta 1-2 a cada 1.000 pessoas e atinge 1% da população acima de 60 anos, acometendo cerca de 7-10 milhões de pessoas em todo o mundo (ANTONY et al., 2013; BEITZ, 2014; STAUDT et al., 2016; TYSNES e STORSTEIN, 2017).

A DP é resultante de uma perda fisiopatológica ou degeneração de neurônios dopaminérgicos na substância negra do mesencéfalo e resulta em um quadro clínico com sintomas motores e não motores, tais como bradicinesia, tremor de repouso, rigidez, depressão e ansiedade (ALEXANDER, 2004; BEITZ, 2014). O congelamento da marcha é uma das características debilitantes na DP que se torna mais prevalente com a progressão da doença, estando presente em aproximadamente 7% após 2 anos da doença e 28% após 5 anos (KIM et al., 2018).

Os sintomas motores surgem, principalmente, pela perda dos neurônios dopaminérgicos da substância negra, embora outros sistemas de neurotransmissores também podem estar afetados, tais como os glutamatérgicos, colinérgicos, triptaminérgicos, noradrenérgicos, adrenérgicos e serotoninérgicos (ANTONY et al., 2013).

Um dos tratamentos é a reposição com dopamina através de medicamentos o qual, apesar de compor o tratamento inicial, demonstra uma eficácia declinante ao longo do tempo e com efeitos colaterais intensificados em estágios posteriores. Quando isto ocorre, as intervenções cirúrgicas são recomendadas (LIMOUSIN et al., 1995).

O fator neurotrófico derivado da linhagem das células gliais (GDNF) promove a sobrevivência de neurônios dopaminérgicos em modelos de estudo in vitro e in vivo (BOWENKAMP et al., 1997).Como a degeneração dos neurônios dopaminérgicos é um dos principais contribuintes para o desenvolvimento dos sinais da DP, o tratamento com GDNF parece ser promissor, entretanto, essa neurotrofina não é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, o que dificulta o seu uso clínico (TORRES et al., 2017). Neste contexto, o objetivo deste trabalho é investigar a potencial utilização clínica do GDNF em pacientes com DP.

2 MÉTODO

A revisão da literatura foi realizada utilizando as bases de dados do Medline/Pubmed e Web of Science. Os artigos buscados foram aqueles publicados no período de 01 de janeiro de 1989 até 31 de dezembro de 2019. Os descritores em inglês (disponíveis em http://decs.bvs.br) utilizados foram: Parkinson disease, glial cell line-derived neurotrophic factors, clinical trial, neuroprotection, growth factors, GDNF protein family.

Brazilian Journal of Development

O presente estudo de revisão procurou atender aos critérios da recomendação PRISMA para revisões sistemáticas de Galvão et al. (2015). Primeiramente, as publicações sobre GDNF e DP foram elegíveis para inclusão, independentemente do desenho do estudo e idioma da publicação. Todas as pesquisas e triagem de títulos e resumos, bem como a seleção dos estudos foi realizada de forma criteriosa. Em seguida, uma lista de referência de estudos relevantes foi produzida para identificar as publicações. Os artigos considerados potencialmente elegíveis foram acessados para revisão em texto completo. Foram inseridos artigos de ensaios clínicos no idioma inglês. A aprovação de ética não foi necessária neste estudo de revisão sistemática.

3 RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou em 4.216 relatos identificados, os quais 482 foram duplicados. Foram selecionados 366 artigos que atendiam aos critérios de inclusão para a análise em texto completo. Após a análise em texto completo, 334 artigos foram excluídos (figura 1).

Brazilian Journal of Development

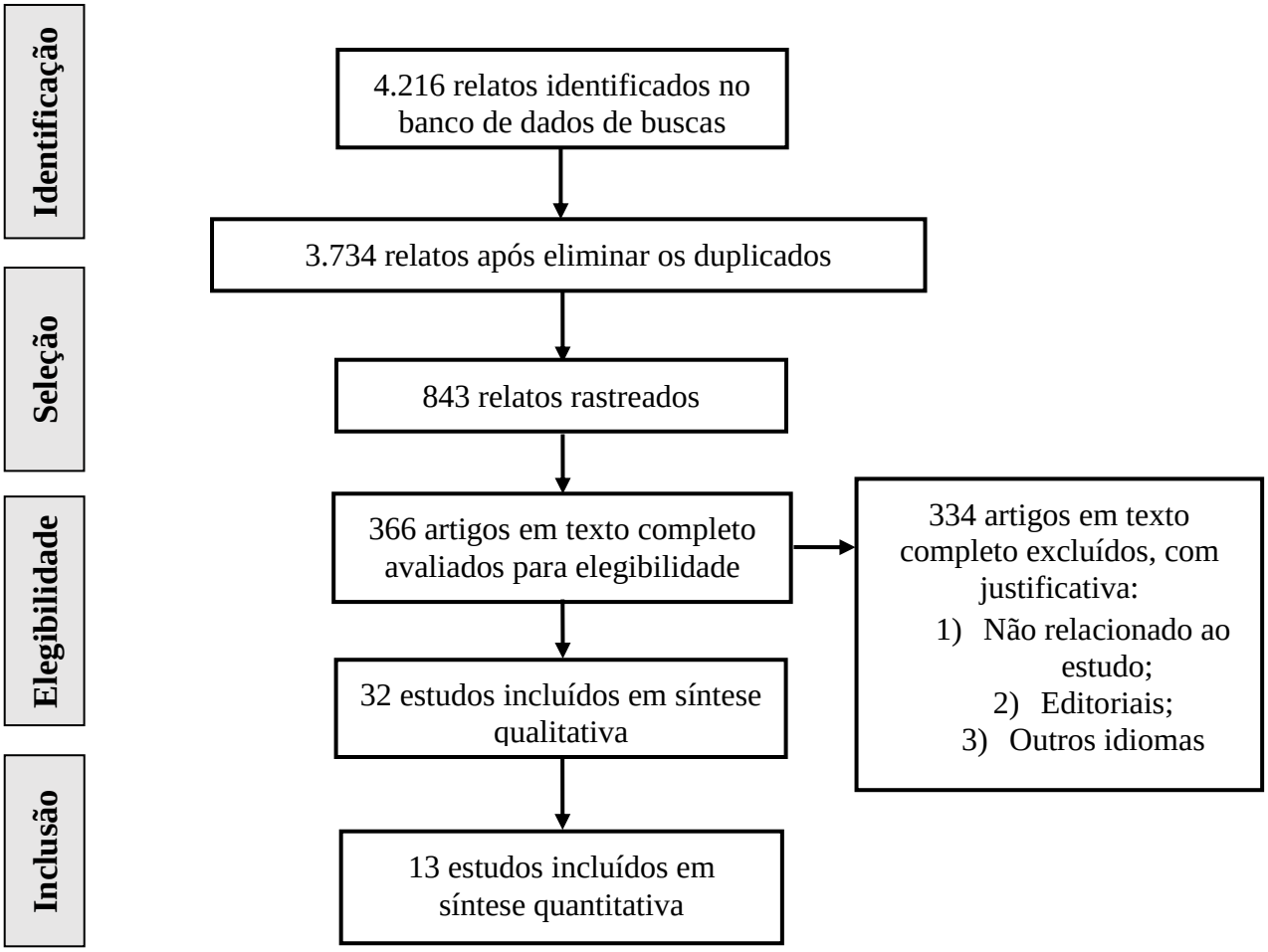


Figura 1: Diagrama de fluxo PRISMA

Este artigo de revisão incluiu 13 estudos de ensaios clínicos publicados no período de período de 01 de janeiro de 1989 até 31 de dezembro de 2019. Dois artigos utilizaram administração intracerebroventricular de GDNF em pacientes com DP: Kordower et al. (1999) e Nutt et al. (2003). Cinco artigos utilizaram administração de neurturina, membro da família do GDNF, enquanto que seis artigos usaram GDNF utilizando administração intraputaminal e/ou via substância negra (tabela 1).

Brazilian Journal of Development

Autores	Modelo utilizado	Principais resultados alcançados
Bartus et al. (2013)	Aplicação bilateral de neurturina no putamen e substância negra em 6 pacientes com DP avançada por 2 anos	Sem efeitos adversos graves e sem diferenças significativas
Gill et al. (2003)	Aplicação de GDNF diretamente no putâmen de 5 pacientes	Sem efeitos colaterais clínicos graves. Melhora de 39% na pontuação motora da UPDRS e de 61% nas atividades da pontuação da vida diária
Kordower et al. (1999)	Injeções intracerebroventriculares de GDNF em um paciente	Agravamento contínuo dos sinais de DP. Presença de muitos efeitos colaterais. Nenhuma evidência de regeneração nigroestriatal
Lang et al. (2006)	Infusão bilateral intraputaminal de GDNF em 34 pacientes	Não houve diferenças estatísticas no escore motor dos pacientes tratados e não tratados
Marks et al. (2008)	Injeções intraputaminais bilaterais de neurturina em 12 pacientes	Sem eventos adversos significantes. Houve melhora da pontuação motora na escala UPDRS de 36% e um aumento médio de 2,3 horas no tempo sem discinesia problemática
Marks et al. (2010)	Injeção bilateral intraputaminal com neurturina em 58 pacientes	Sem diferença significativa entre os grupos. Eventos adversos ocorridos em 13 de 38 pacientes tratados e 3 do grupo tratado tiveram tumores
Marks et al. (2016)	Administração de neurturina bilateralmente em 53 pacientes com DP avançada, sendo 47 no putamen e 6 no putamen e substância negra	Nenhum evento adverso relacionado ao tratamento Sem melhoras no status motor
Nutt et al. (2003)	O GDNF foi administrado por um cateter intracerebroventricular em 50 indivíduos com DP avançada	Pontuações motoras pela UPDRS não foram melhoradas pelo GDNF. Náusea, anorexia, vômito eram comuns após as injeções de GDNF, além de parestesias e hiponatremia
Olanow et al. (2015)	Neurturina injetada bilateralmente na substância negra e putamen em 51 pacientes	Sem diferença significativa entre os grupos. Sem efeitos adversos significativos
Slevin et al. (2005)	Infusão intraputaminal unilateral de GDNF por 6 meses em 10 pacientes com DP avançada	Melhora de 34 e 33% na pontuação da escala UPDRS com e sem medicação, respectivamente. Sintomas transitórios de Lhermitte em 2 pacientes
Slevin et al. (2006)	Estudo de extensão de Slevin et al. (2005)	Os efeitos foram mantidos por 9 meses após o encerramento do tratamento
Whone et al. (2019a)	Infusão bilateral intraputaminal de GDNF em 41 pacientes a cada 4 semanas por 40 semanas	Sem melhoras significativas no escore motor da UPDRS. Sem melhoras não motoras ou de qualidade de vida
Whone et al. (2019b)	Estudo de extensão de Whone et al. (2019a): infusão intraputaminal de GDNF por mais 40 semanas em 41 pacientes com DP moderada	Sem efeitos adversos significativos decorrentes do tratamento. Sem diferenças significativas entre os grupos após 80 semanas de tratamento

Tabela 1: Lista dos artigos e suas principais informações incluídos nesta revisão sistemática. Abreviações: GDNF = fator neurotrófico derivado da linhagem das células gliais, DP = doença de Parkinson, UPDRS = Escala de Classificação de Doenças de Parkinson Unificada.

4 DISCUSSÃO

Em ratos lesionados com 6-OHDA, a administração ventricular de GDNF demonstrou recuperação comportamental e histológica, com um aumento no conteúdo de dopamina e aumento nas células dopaminérgicas da parte compacta da substância negra (KIRIK et al., 2001). Já em ratos idosos, houve um aumento na atividade locomotora e dopaminérgica após o GDNF intraventricular (LAPCHAK et al., 1997). Em estudo com macacos, o GDNF também mostrou ser capaz de melhorar a função dopaminérgica na parte compacta da substância negra (GERHARDT et al., 1999; TORRES et al., 2017).

Com relação à administração intraputaminal, os estudos pré-clínicos demonstraram uma restauração comportamental e histológica da funcionalidade da parte compacta da substância negra e no estriado de camundongos, ratos e macacos (TOMAC et al., 1995; OIWA et al., 2006; SMITH e CASS, 2007; TORRES et al., 2017).

Apesar de vários estudos pré-clínicos demonstrarem resultados promissores na utilização do GDNF, alguns estudos clínicos apresentaram resultados controversos e negativos.

O estudo clínico de Kordower et al. (1999) em que foi administrado mensalmente injeções intracerebroventriculares de GDNF em um paciente de 65 anos de idade com DP, os autores relataram

o agravamento contínuo dos sinais de DP, presença de muitos efeitos colaterais, tais como náusea, perda de apetite, formigamento, sinal de Lhermitte, alucinações intermitentes e depressão. Além disso, não houve evidência de regeneração nigroestriatal ou difusão intraparenquimatosa do GDNF ventricular em regiões cerebrais relevantes.

Em um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego com 50 indivíduos com DP avançada, o GDNF foi administrado mensalmente por 8 meses por um cateter intracerebroventricular. Neste trabalho de Nutt et al. (2003), o GDNF não mostrou melhora clínica nos pacientes, apesar do GDNF ser biologicamente ativo, possivelmente porque o GDNF não atingiu o putamen e a substância negra. Alguns efeitos adversos apresentados poderiam estar relacionados às altas doses de GDNF, uma vez que os autores utilizaram doses de 25, 75, 150, 300 e 500 a 4.000 microgramas de GDNF, como, por exemplo, a hiponatremia assintomática que ocorreu em mais da metade dos indivíduos que receberam doses de 75 microgramas ou mais de GDNF.

Kordower et al. (1999) e Nutt et al. (2003), os quais utilizaram a via de administração intracerebroventricular, demonstraram resultados negativos, provavelmente devido ao GDNF não ter alcançado o putamen e a substância negra através desta técnica (PATEL e GILL, 2007) e indicando que o putamen seja o local ideal para a administração de GDNF (ESLAMBOLI, 2005). Novos estudos foram realizados utilizando a via de administração intraputaminal, entretanto, alguns trabalhos também demonstraram resultados negativos.

Lang et al. (2006) em um estudo controlado, randomizado e multicêntrico, com infusão bilateral intraputaminal de GDNF com 34 pacientes, não relataram diferenças estatísticas no escore motor dos pacientes tratados e não tratados. Os eventos adversos graves relacionados ao dispositivo exigiram reposicionamento cirúrgico de cateteres em 2 pacientes e remoção de dispositivos em outro, portanto, a via de administração poderia estar relacionada aos resultados negativos.

Um membro da família do GDNF, neurturina, foi injetado utilizando a entrega de genes via vetor AAV (vírus adeno-associado ao sorotipo 2 neurturina), com injeção bilateral intraputaminal em 58 pacientes com DP avançada em um estudo multicêntrico e duplamente cego de Marks et al. (2010). Não houve diferença significativa entre os pacientes tratados com AAV em comparação com indivíduos controle, com eventos adversos ocorridos em 13 de 38 pacientes tratados com AAV e em 4 de 20 indivíduos controle. Além disso, 3 pacientes do grupo AAV e 2 do grupo de cirurgia simulada desenvolveram tumores. Entretanto, o desenvolvimento de tumores e os eventos adversos não podem ser relacionados ao tratamento, uma vez que o grupo controle também apresentou casos de tumores e eventos adversos. Posteriormente, Marks et al. (2016) administraram neurturina em 53 pacientes com DP avançada, sendo 47 bilateralmente no putamen e 6 bilateralmente no putamen e substância negra e, desta vez, não relataram eventos adversos decorrentes do tratamento em um período de 5

anos, assim como o estudo de Bartus et al. (2013) que aplicaram bilateralmente neurturina no putamen e substância negra em 6 pacientes com DP avançada por 2 anos e não relataram efeitos adversos graves. Em um estudo multicêntrico e duplo-cego de Olanow et al. (2015), os autores injetaram neurturina bilateralmente na substância negra e putamen de 51 pacientes e relataram resultados sem diferença significativa ente os grupos e, apesar de dois indivíduos terem hemorragias cerebrais com sintomas transitórios, também não foram atribuídos eventos adversos clinicamente significantes ao tratamento.

A administração de GDNF mediada por vetores pode fornecer um meio adequado para administração intraputaminal a longo prazo, no entanto, a possibilidade de altos níveis de GDNF, resultando em ampla distribuição de GDNF para outras áreas consideradas como não-alvo, é motivo de preocupação (ESLAMBOLI, 2005).

Entre os estudos clínicos que indicaram resultados positivos na administração de GDNF em pacientes com DP utilizando a administração intraputaminal, está o estudo de Gill et al. (2003), que aplicou GDNF diretamente no putâmen de 5 pacientes e, após um ano, não houve efeitos colaterais clínicos graves e com uma melhora de 39% na pontuação motora sem medicação na Escala de Classificação de Doenças de Parkinson Unificada (UPDRS – *Unified Parkinson´s Disease Rating Scale*) e uma melhora de 61% nas atividades da pontuação da vida diária. Além disso, as discinesias induzidas por medicamentos foram reduzidas em 64%.

No estudo de Slevin et al. (2005) os autores investigaram a infusão intraputaminal unilateral de 6 meses de GDNF em 10 pacientes com DP avançada e relataram melhora de 34 e 33% na pontuação da escala UPDRS com e sem medicação, respectivamente. Além disso, as pontuações motoras melhoraram 30% em 24 semanas em comparação com as pontuações basais. As melhorias ocorreram bilateralmente, medidas pelo equilíbrio e marcha e aumento da velocidade dos movimentos das mãos. Os únicos efeitos colaterais observados foram sintomas transitórios de Lhermitte em 2 pacientes. Segundo os autores, a administração unilateral de GDNF demonstrou segurança e eficácia potencial, resultando em efeitos bilaterais significativos e sustentados. Além disso, a maioria dos benefícios da terapia com GDNF foram perdidos em 9 a 12 meses após a retirada, com as melhoras medidas pela UPDRS diminuindo de 38 a 45% após um ano de tratamento, indicando que os benefícios observados em 6 meses foram mantidos e tendiam a aumentar com o tratamento continuado, mesmo considerando que anticorpos de ligação ao GDNF foram detectados em 7 dos 10 pacientes, o que poderia atenuar as ações normais do fator trófico (SLEVIN et al., 2006).

Em um ensaio clínico aberto com 12 pacientes com diagnóstico de DP por pelo menos 5 anos, Marks et al. (2008) testaram injeções intraputaminais bilaterais do sorotipo 2-neurturina e não relataram eventos adversos significantes clinicamente em um ano. Houve melhora da pontuação

motora sem medicação na escala UPDRS de 36% e um aumento médio de 2,3 horas no tempo sem discinesia problemática. Entretanto, o teste de caminhada, teste de destreza das mãos e escore de atividades da vida diária da UPDRS não demonstraram melhoras significativas. Apesar disto, os autores indicam a terapia como possível tratamento para a DP, ressaltando a segurança, tolerabilidade e eficácia da terapia.

Dentre os estudos que apresentaram resultados positivos, o de Gill et al. (2003) e o de Marks et al. (2008) não relataram efeitos adversos graves e o de Slevin et al. (2005) apontou sintomas transitórios de Lhermitte em apenas 2 pacientes. Estes trabalhos utilizaram a via de administração intraputaminal.

Em um trabalho similar ao presente artigo, o estudo de Torres et al. (2017) identificou sete trabalhos clínicos utilizando GDNF em pacientes com DP: o de Nutt et al. (2003), o de Kordower et al. (1999), Gill et al. (2003), Slevin et al. (2005), Lang et al. (2006), Marks et al. (2008) e o de Marks et al. (2010). Torres et al. (2017) relataram que nos últimos tempos houve preocupação sobre a causa e a difusão de GDNF que possam ter influenciado os resultados de alguns ensaios clínicos. Segundo os autores, alguns pesquisadores estão adotando uma mudança na via de administração a fim de direcionar a infusão intraputaminal, o que poderia gerar resultados positivos.

As discrepâncias observadas nos resultados dos ensaios clínicos poderiam ser devido à exposição insuficiente do GDNF no putamen, uma vez que infusões contínuas de baixa dose permitem apenas distribuição dependente da difusão, irregular e espacialmente restrita, sendo cerca de 2-9% do putamen (SALVATORE et al., 2006). Uma distribuição homogênea mais ampla poderia ser alcançada com a entrega com convecção aprimorada que, por sua vez, exige altas taxas de infusão e administração intermitente (WHONE et al., 2019a). Neste sentido, o estudo duplo-cego de Whone et al. (2019a) avaliou a administração intermitente intraputaminal de GDNF a cada 4 semanas por um período de 40 semanas, entretanto, os autores não relataram nenhuma melhora significativa no escore motor da UPDRS entre o grupo tratado e o grupo placebo, assim como nenhuma melhora não motora ou de qualidade de vida. Eventos adversos emergentes do tratamento ocorreram em 5 dos pacientes tratados e nenhum dos pacientes placebo, entretanto, todos não estavam relacionados ao estudo da medicação, pois eram relacionados ao dispositivo, pielonefrite e complicações após acidente de carro. Sendo assim, os resultados do Whone et al. (2019a) foram similares ao estudo de Lang et al. (2006). A dosagem com a entrega com convecção aprimorada intermitente é complexa e envolve várias dimensões, incluindo taxa de infusão, volume de infusão, concentração de fármaco, intervalo de dosagem e dose total ou cumulativa ao longo do tempo, o que poderia ser relacionado aos resultados negativos do estudo de Whone et al. (2019a).

Considerando a possibilidade de atrasos entre 1) o surgimento de terminais, a formação de sinapses e o restabelecimento do circuito e 2) a melhoria subsequente da função clínica mensurável, utilizando a técnica de convecção (KELLS et al., 2010), Whone et al. (2019b) realizaram um estudo de extensão de Whone et al. (2019a), prolongando o tratamento por mais 40 semanas com o intuito de que o tratamento prolongado surtisse resultados clínicos mensuráveis com melhores efeitos. Entretanto, os resultados continuaram os mesmos, sem eventos adversos significativos e sem diferenças significativas entre os grupos, mesmo após as 80 semanas de tratamento.

A falta de eficácia clínica do GDNF em alguns estudos pode ter sido devido à má biodistribuição no putamen, desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em alguns pacientes e/ou à baixa estabilidade química do GDNF no dispositivo de entrega por tempos prolongados a 37° C (SMITH et al., 2015). Talvez a aplicação clínica de uma versão aprimorada do GDNF como terapia regenerativa para a DP possa superar esses obstáculos.

Uma outra possível teoria para explicar os resultados negativos é que os ensaios clínicos foram realizados em pacientes em estágio avançado, os quais apresentavam degeneração nigroestriatal avançada e, portanto, poderiam não responder a uma terapia fatorial neurotrófica. Estima-se que a quantidade de neurônios e níveis de dopamina estejam diminuídos em torno de 50 e 80%, respectivamente, no momento do diagnóstico, sugerindo que este nível de redução de dopamina seja necessário para produzir sintomas clínicos suficientes para diagnosticar a DP. Essa degeneração gradual continua até estar quase completa em torno de 4 a 5 anos após o diagnóstico (FEARNLEY e LEES, 1991; KORDOWER et al., 2013; HUTTUNEN e SAARMA, 2019). Sendo assim, os ensaios clínicos de GDNF precisam atingir pacientes com DP o mais próximo possível do momento do diagnóstico para que a terapia seja bem-sucedida, pois necessita-se que exista um número suficiente de neurônios restantes para responder à terapia (QUINTINO et al., 2019). Além disso, a análise exploratória dos dados sugere que pacientes em estágio inicial, dentro de 5 anos de diagnóstico, responderam muito melhor clinicamente ao tratamento terapêutico do que aqueles tratados após 10 anos ou mais após o diagnóstico (BLITS e PETRY, 2017).

Futuras pesquisas que possam elucidar o real papel do GDNF em pacientes com DP, utilizando-se de técnicas comprovadamente seguras e eficazes, talvez possam indicar a ideal estratégia terapêutica em pacientes com DP, especialmente em fase mais avançada da doença.

4.1 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo aplicou uma estratégia de busca sistemática e rigorosa a fim de selecionar artigos relevantes de acordo com o objetivo da presente pesquisa. Este estudo resume os fundamentos científicos, identifica lacunas na literatura e sugere algumas evidências para futuras direções de

pesquisa. Este estudo se concentra apenas nos artigos publicados no idioma inglês na base de dados do Medline/Pubmed e Web of Science, no entanto, fornece evidências para futuros estudos neste campo de pesquisa.

5 CONCLUSÃO

Muitos estudos de ensaios clínicos utilizando-se de GDNF em pacientes com DP foram realizados, entretanto, o presente estudo ressalta que existem muitas divergências nos resultados apresentados pelos autores, variando desde efeitos adversos clinicamente graves até melhora clínica motora e de qualidade de vida dos pacientes. Tona-se necessário a realização de mais estudos que apresentem técnicas seguras e que apresentem melhores resultados clínicos para que a administração de GDNF seja uma realidade para pacientes com DP.

REFERÊNCIAS

ALEXANDER, G.E. Biology of Parkinson's disease: Pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder. Dialogues Clin. Neurosci. 2004, 6(3): 259-280. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181806/pdf/DialoguesClinNeurosci-6-259.pdf

ANTONY, P.M.A.; DIEDERICH, N.J.; KRUGER, R.; BALLING, R. The hallmarks of Parkinson´s disease. FEBS J. 2013; 280 (23): 5981-93. DOI: 10.1111/febs.12335.

BARTUS RT, BAUMANN TL, SIFFERT J, HERZOG CD, ALTERMAN R, BOULIS N, TURNER DA, STACY M, LANG AE, LOZANO AM, OLANOW CW. Safety/feasibility of targeting the substantia nigra with AAV2-neurturin in Parkinson's patients. Neurology. 2013; 80(18):1698–1701. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3716474/pdf/WNL204989.pdf

BEITZ, J.M. Parkinson's Disease: A Review. Front Biosci. 2014, 1;6: 65-74. Doi: 10.2741/s415.

BLITS, B.; PETRY, H. Perspective on the Road toward Gene Therapy for Parkinson's Disease. Front Neuroanat. 2017. Jan 9;10:128. doi: 10.3389/fnana.2016.00128

BOWENKAMP, K.E.; LAPCHAK, P.A.; HOFFER, B.J.; MILLER, P.J.; BICKFORD, P.C. Intracerebroventricular glial cell line-derived neurotrophic factor improves motor function and

supports nigrostriatal dopamine neurons in bilaterally 6-hydroxydopamine lesioned rats. Exp. Neurol. 1997, 145, 104–117. doi: 10.1006/exnr.1997.6436.

ESLAMBOLI, A. Assessment of GDNF in Primate Models of Parkinson's Disease: Comparison With Human Studies. Rev Neurosci. 2005. 16(4):303-10. doi: 10.1515/revneuro.2005.16.4.303.

FEARNLEY JM, LEES AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain. 1991; 114 (Pt 5): 2283–2301. doi: 10.1093/brain/114.5.2283

GALVÃO, T.F; PANSANI, T.S.A; HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Epidemiol. Serv. Saúde. 2015. 24(2). doi: 10.5123/S1679-49742015000200017.

GERHARDT, G.A.; CASS, W.A.; HUETTL, P.; BROCK, S.; ZHANG, Z.; GASH, D.M. GDNF improves dopamine function in the substantia nigra but not the putamen of unilateral MPTP-lesioned rhesus monkeys. Brain Res. 1999, 817, 163–171. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)01244-X

GILL, S.S.; PATEL, N.K.; HOTTON, G.R.; O'SULLIVAN, K.; MCCARTER, R.; BUNNAGE, M.; BROOKS, D.J.; SVENDSEN, C.N.; HEYWOOD,P. Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. Nat. Med. 2003, 9, 589–595. doi: 10.1038/nm850.

HUTTUNEN, H.J.; SAARMA, M. CDNF Protein Therapy in Parkinson's Disease. Cell Transplant. 2019. Apr; 28 (4): 349-366. doi: 10.1177/0963689719840290.

KELLS AP, EBERLING J, SU X, PIVIROTTO P, BRINGAS J, HADACZEK P, NARROW WC, BOWERS WJ, FEDEROFF HJ, FORSAYETH J, BANKIEWICZ KS. Regeneration of the MPTP-lesioned dopaminergic system after convection-enhanced delivery of AAV2-GDNF. J Neurosci. 2010. 30, 9567-9577. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2914692/pdf/zns9567.pdf

KIM, S.D.; ALLEN, N.E.; CANNING, C.G.; FUNG, V.S.C. Parkinson Disease. Handb Clin Neurol. 2018; 159: 173-193. doi: 10.1016/B978-0-444-63916-5.00011-2

KIRIK, D.; GEORGIEVSKA, B.; ROSENBLAD, C.; BJÖRKLUND, A. Delayed infusion of GDNF promotes recovery of motor function in the partial lesion model of Parkinson's disease. Eur. J. Neurosci. 2001, 13, 1589–1599. https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01534.x

KORDOWER, J.H.; PALFI, S.; CHEN, E.-Y.; MA, S.Y.; SENDERA, T.; COCHRAN, E.J.; MUFSON, E.J.; PENN, R.; GOETZ, C.G.; COMELLA, C.D. Clinicopathological findings following intraventricular glial-derived neurotrophic factor treatment in a patient with Parkinson's disease. Ann. Neurol. 1999, 46, 419–424. https://doi.org/10.1002/1531-8249(199909)46:3<419::AID-ANA21>3.0.CO;2-Q

KORDOWER JH, OLANOW CW, DODIYA HB, CHU Y, BEACH TG, ADLER CH, HALLIDAY GM, BARTUS RT. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. Brain. 2013; 136 (Pt 8): 2419–2431. doi: 10.1093/brain/awt192

LANG, A.E.; GILL, S.; PATEL, N.K.; LOZANO, A.; NUTT, J.G.; PENN, R.; BROOKS, D.J.; HOTTON, G.; MORO, E.; HEYWOOD, P.; et al. Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. Ann. Neurol. 2006, 59, 459–466. https://doi.org/10.1002/ana.20737

LAPCHAK, P.A.; MILLER, P.J.; JIAO, S. Glial cell line-derived neurotrophic factor induces the dopaminergic and cholinergic phenotype and increases locomotor activity in aged Fischer 344 rats. Neuroscience 1997, 77, 745–752. doi: 10.1016/s0306-4522(96)00492-7.

LIMOUSIN, P.; POLLAK, P.; BENAZZOUZ, A.; HOFFMANN, D.; LE BAS, J.-F.; PERRET, J.E.; BENABID, A.-L.; BROUSSOLLE, E. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. Lancet 1995, 345, 91–95. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)90062-4

MARKS, W.J., JR.; OSTREM, J.L.; VERHAGEN, L.; STARR, P.A.; LARSON, P.S.; BAKAY, R.A.; TAYLOR, R.; CAHN-WEINER, D.A.; STOESSL, A.J.; OLANOW, C.W.; et al. Safety and tolerability of intraputaminal delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: An open-label, phase I trial. Lancet Neurol. 2008, 7, 400–408. DOI: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70065-6

MARKS, W.J.; BARTUS, R.T.; SIFFERT, J.; DAVIS, C.S.; LOZANO, A.; BOULIS, N.; VITEK, J.; STACY, M.; TURNER, D.; VERHAGEN, L.; et al. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: A double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Neurol. 2010, 9, 1164–1172. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70254-4.

MARKS, W.J.; BAUMANN, T.L.; BARTUS, R.T. Long-Term Safety of Patients With Parkinson's Disease Receiving rAAV2-Neurturin (CERE-120) Gene Transfer. Hum Gene Ther. 2016 Jul;27(7):522-7. doi: 10.1089/hum.2015.134.

NUTT, J.G.; BURCHIEL, K.J.; COMELLA, C.L.; JANKOVIC, J.; LANG, A.E.; LAWS, E.R., JR.; LOZANO, A.M.; PENN, R.D.; SIMPSON, R.K., JR.; STACY, M.; et al. Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD. Neurology 2003, 60, 69–73. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.60.1.69.

OIWA, Y.; NAKAI, K.; ITAKURA, T. Histological effects of intraputaminal infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease model macaque monkeys. Neurol. Med. Chir. 2006, 46, 267–275. https://doi.org/10.2176/nmc.46.267

OLANOW, C.W.; BARTUS, R.T.; BAUMANN, T.L.; FACTOR, S.; BOULIS, N.; STACY, M.; TURNER, D.A.; MARKS, W.; LARSON, P.; STARR, P.A.; et al. Gene Delivery of Neurturin to Putamen and Substantia Nigra in Parkinson Disease: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. Ann Neurol. 2015 Aug;78(2):248-57. doi: 10.1002/ana.24436.

PATEL, N.K.; GILL, S.S. GDNF Delivery for Parkinson's Disease. Acta Neurochir Suppl. 2007. 97(Pt 2):135-54. doi: 10.1007/978-3-211-33081-4_16

QUINTINO, L.; AVALLONE, M.; BRANNSTROM, E.; KAVANAGH, P.; LOCKOWANDT, M.; JARENO, P.G.; BREGER, L.S.; LUNDBERG, C. GDNF-mediated Rescue of the Nigrostriatal System Depends on the Degree of Degeneration. Gene Ther. 2019. Feb;26(1-2):57-64. doi: 10.1038/s41434-018-0049-0.

SALVATORE MF, AI Y, FISCHER B, ZHANG AM, GRONDIN RC, ZHANG Z, et al. Point source concentration of GDNF may explain failure of phase II clinical trial. Exp Neurol 2006; 202: 497–505. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.07.015

SLEVIN, J.T.; GERHARDT, G.A.; SMITH, C.D.; GASH, D.M.; KRYSCIO, R.; YOUNG, B. Improvement of bilateral motor functions in patients with Parkinson disease through the unilateral intraputaminal infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor. J. Neurosurg. 2005, 102, 216–222. doi: 10.3171/jns.2005.102.2.0216.

SLEVIN, J.T.; GASH, D.M.; SMITH, C.D.; GERHARDT, G.A.; KRYSCIO, R.; CHEBROLU, H.; WALTON, A.; WAGNER, R.; YOUNG, A.B. Unilateral intraputaminal glial cell line–derived neurotrophic factor in patients with Parkinson disease: response to 1 year each of treatment and withdrawal. Neurosurg Focus. 2006. May 15; 20(5): E1. doi: 10.3171/foc.2006.20.5.2.

SMITH, M.P.; CASS, W.A. GDNF reduces oxidative stress in a 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. Neurosci. Lett. 2007, 412, 259–263. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1847408/pdf/nihms-17420.pdf

SMITH. R.C.; BRYAN, L.M.; MITCHELL, P.J.; LEUNG, D.; GHANEM, M.; WILSON, J.M.; HANSON, J.C.; SOSSICK, S.; COOPER, J.; HUANG, L.; MERCHANT, K.M.; LU, J.; NEIL, M.J.O. Increased Brain Bio-Distribution and Chemical Stability and Decreased Immunogenicity of an Engineered Variant of GDNF. Exp Neurol. 2015 May; 267: 165-76. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.03.002.

STAUDT, M.D.; SEBASTIANO, A.R.D.; XU, H.; JOG, M.; SCHMID, S.; FOSTER, P.; HEBB, M.O. Advances in Neurotrophic Factor and Cell-Based Therapies for Parkinson's Disease: A Mini-Review. Gerontology. 2016; 62(3): 371-80. doi: 10.1159/000438701.

TOMAC, A.; LINDQVIST, E.; LIN, L.F.; OGREN, S.O.; YOUNG, D.; HOFFER, B.J.; OLSON, L. Protection and repair of the nigrostriatal dopaminergic system by GDNF in vivo. Nature 1995, 373, 335–339. doi: 10.1038/373335a0.

TORRES, N., MOLET, J., MORO, C., MITROFANIS, J., BENABID, A.L. Neuroprotective Surgical Strategies in Parkinson's Disease: Role of Preclinical Data. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 2190. Doi:10.3390/ijms18102190.

TYSNES, O.B.; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson´s disease. J Neural Transm. 2017; 124(8): 901-905. DOI: 10.1007/s00702-017-1686-y

WHONE, A.; LUZ, M.; BOCA, M.; WOOLLEY, M.; MOONEY, L.; DHARIA, S.; BROADFOOT, J.; CRONIN, D.; SCHROERS, C.; BARUA, N.U.; LONGPRE, L. et al. Randomized Trial of Intermittent Intraputamenal Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Parkinson's Disease. Brain. 2019a. Mar 1; 142(3): 512-525. doi: 10.1093/brain/awz023.

WHONE, A.L.; BOCA, M.; LUZ, M.; WOOLLEY, M.; MOONEY, L.; DHARIA, S.; BROADFOOT, J.; CRONIN, D.; SCHROERS, C.; BARUA, N.U.; LONGPRE, L.; BARCLAY, C.L.; BOIKO, C.; et al. Extended Treatment With Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis. 2019b; 9(2): 301-313. doi: 10.3233/JPD-191576.