Szymon Modrzejewski, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Adam Gędek, III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii

Wykorzystanie GDNF w chorobie Parkinsona – przegląd literatury

Streszczenie: Choroba Parkinsona (PD, ang. Parkinson's disease) to postępująca choroba neurodegeneracyjna, prowadząca do utraty neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej (SN, ang. substantia nigra). Obecne możliwości terapeutyczne, takie jak lewodopa i głęboka stymulacja mózgu (DBS, ang. Deep Brain Stimulation), wykorzystywane są jako leczenie objawowe. GDNF (ang. Glial cell line-derived neurotrophic factor), będący czynnikiem neurotroficznym pochodzącym z linii komórek glejowych, wykazuje potencjał neuroprotekcyjny i neuroregeneracyjny, co czyni go obiecującym kandydatem w leczeniu PD. Czynnik ten aktywuje receptor RET na neuronach dopaminergicznych, uruchamiając szlaki sygnałowe wspierające przeżycie komórek, funkcje mitochondriów i redukcję alfa-synukleiny. W dotychczas przeprowadzonych badaniach czynnik ten podawany był na dwa sposoby: bezpośrednio do mózgu lub za pomocą wektorów wirusowych (terapia genowa). Badania przedkliniczne wykazały, że GDNF chroni neurony dopaminergiczne, poprawia funkcje motoryczne oraz zwiększa poziom dopaminy w prążkowiu i SN. Udowodniono również wysoką skuteczność terapii genowej z użyciem wektorów. Wczesne badania kliniczne, koncentrujące się na bezpośrednim podaniu GDNF do mózgu, wykazały poprawę w Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona (UPDRS, ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scale) i dobrą tolerancję tego czynnika, jednak nie potwierdziły istotnych efektów klinicznych mimo wzrostu wychwytu fluorodopy (FDOPA, ang. fluorinated form of levodopa) w skorupie. W kontekście terapii genowej badania kliniczne z użyciem AAV2-GDNF potwierdziły bezpieczeństwo tej terapii, jednak ich wyniki w kontekście skuteczności były niespójne. Rozbieżności między wynikami przedklinicznymi a klinicznymi mogą wynikać z wielu powodów, takich jak niedopracowane modele zwierzęce, sposób podawania czynnika neurotroficznego oraz liczne ograniczenia metodologiczne. GDNF posiada znaczący potencjał terapeutyczny udowodniony w modelach zwierzęcych, jednak niezbędne są dalsze badania wysokiej jakości, które adresują dotychczasowe ograniczenia, aby potwierdzić jego skuteczność w warunkach klinicznych.
Słowa kluczowe: GDNF, czynnik neurotroficzny pochodzący z linii komórek glejowych, choroba Parkinsona.

1. Wprowadzenie

Choroba Parkinsona (PD, ang. Parkinson's disease) jest powszechną chorobą neurodegeneracyjną, która dotyka około 6 milionów osób na całym świecie [1]. Kontrola objawów osiągana jest najczęściej poprzez stosowanie lewodopy oraz – po odpowiedniej kwalifikacji pacjenta – głębokiej stymulacji mózgu (DBS, ang. Deep Brain Stimulation). Obecnie wiele badań klinicznych koncentruje się na znalezieniu sposobu na zatrzymanie postępu choroby, ponieważ dostępne opcje leczenia skupiają się przede wszystkim na leczeniu objawowym. Charakterystyczną cechą PD jest postępująca utrata neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej (SN, ang. substantia nigra). Chociaż istnieją dane z badań przedklinicznych dotyczące neuroprotekcyjnej roli DBS, dotychczasowe badania kliniczne nie były w stanie jednoznacznie potwierdzić tej hipotezy [2, 3]. W tym kontekście interesującym podejściem wydaje się być zastosowanie czynników neurotroficznych, które – z definicji – mogą nie tylko łagodzić objawy choroby, ale także odpowiadać za neuroprotekcję, a nawet neuroregenerację w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Skuteczne i bezpieczne stosowanie tych cząsteczek stanowiłoby ważny kamień milowy w podejściu do leczenia PD. Największym zainteresowaniem wśród nich cieszy się czynnik neurotroficzny pochodzący z komórek glejowych (GDNF, ang. Glial cell line-derived neurotrophic factor), ale istnieją również inne interesujące grupy cząsteczek, takie jak neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF, ang. brain-derived neurotrophic factor), dopaminowy czynnik neurotroficzny (CDNF, ang. cerebral dopamine neurotrophic factor) i czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, ang. vascular endothelial growth factor). Obecnie kilka cząsteczek zostało przebadane w modelach przedklinicznych i chociaż wyniki tych prac są bardzo obiecujące, nie zostały one potwierdzone klinicznie, prawdopodobnie z powodu istnienia

wielu zmiennych utrudniających translację. Wydaje się jednak, że liczne ograniczenia tych badań można rozwiązać za pomocą terapii genowej. Jest to metoda dostarczania substancji do miejsca docelowego za pomocą odpowiedniego wektora wirusowego. Dotychczasowe badania opierały się głównie na adenowirusach (Ad, ang. adenoviruses), wirusach towarzyszących adenowirusom (AAD, ang. adeno-associated virus) i lentiwirusach (LV, ang. lentiviruses) [4]. W tej formie terapii możliwe są dwie metody leczenia, w zależności od charakteru podawanej substancji: objawowe, z wykorzystaniem dekarboksylazy kwasu glutaminowego (GAD, ang. glutamic acid decarboxylase) [5, 6] i dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC, ang. aromatic L-amino acid decarboxylase) [7, 8] oraz neuroregeneracyjne, z wykorzystaniem czynników troficznych.

Celem niniejszego przeglądu jest zbadanie mechanizmów działania czynnika neurotroficznego GDNF oraz ocenienie jego potencjalnej roli w leczeniu choroby Parkinsona, z uwzględnieniem doniesień dotyczących terapii genowej.

2. Materiały i metoda

Metodą poniższego badania jest przegląd literatury przedmiotu. Aby zidentyfikować odpowiednie badania, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie danych Pubmed, używając następujących słów kluczowych: „GDNF, Parkinson ‘s disease”. W obszarze zainteresowania autorów pozostawały te publikacje, które badały skuteczność i bezpieczeństwo terapii za pomocą czynnika neurotroficznego GDNF, zarówno podawanego bezpośrednio, jak i za pomocą wektora. W przeglądzie ponadto uwzględniono prace opublikowane po roku 2000 (drugie kryterium włączenia). Z przeglądu wykluczono publikacje, w których aplikowano GDNF w kombinacji z innymi czynnikami neurotroficznymi. W sumie do analizy włączono 11 badań.

Ponieważ skuteczność terapii była raportowana w odmienny sposób (za pomocą różnych skal klinicznych), a zastosowana metodologia nie była jednorodna, zrezygnowano z ilościowej analizy danych.

3.1. GDNF – odkrycie i mechanizm działania

GDNF należy do rodziny ligandów czynników neurotroficznych pochodzących z linii komórek glejowych (GFL, ang. GDNF family of ligands), która jest największą grupą potencjalnych czynników wzrostu. Można do niej zaliczyć również takie cząsteczki, jak neurturyna (NTN, ang. neurturin), artemina (ARTN, ang. artemin) czy persefina (PSPN, ang. persephin) [9]. GDNF został wyizolowany w 1993 r., a jego potencjalne zastosowanie w PD odkryto dość wcześnie, ze względu na jego pozytywny wpływ na neurony dopaminergiczne i wychwyt dopaminy w hodowlach komórek śródmózgowia [10]. Działanie GDNF opiera się na przywróceniu sygnalizacji neurotroficznej. Mechanizm tej cząsteczki (jak również całej rodziny ligandów GDNF) polega na aktywacji transbłonowego receptora o aktywności kinazy tyrozynowej (RET, ang. Receptor Tyrosine Kinase) obecnego na neuronach dopaminergicznych, który stymuluje kinazę tyrozynową, inicjując szereg procesów ułatwiających przeżycie komórek. Różnica między tymi czynnikami dotyczy sposobu aktywacji RET. GDNF wiąże się głównie z receptorem alfa-1 z rodziny GDNF (GFR alfa 1, ang. GDNF family receptor alpha-1) o wysokim powinowactwie i aktywuje RET jako kompleks ligand-receptor. Połączenie GDNF-RET tworzy złożoną sieć sygnałową, która ostatecznie chroni komórkę przed utratą neuronów dopaminergicznych, poprawia funkcjonowanie i działanie mitochondriów, zmniejsza gromadzenie się alfa-synukleiny oraz wzmacnia rozrost i wzrost aksonów [11, 12, 13]. Chociaż GDNF może działać również w inny sposób,

aktywując alternatywne receptory, takie jak molekuła adhezyjna komórek neuronalnych (NCAM, ang. neural cell adhesion molecule), integryny, N-kadheryna i syndekan-3 [14], brak RET może całkowicie niwelować neuroregeneracyjne i neuroprotekcyjne działanie tego czynnika [15].

3.2. GDNF – dowody przedkliniczne

Możliwość stosowania GDNF w leczeniu choroby Parkinsona została potwierdzona w licznych badaniach przedklinicznych. Prace z wykorzystaniem różnych modeli zwierzęcych potwierdziły, że GDNF może wpływać na regenerację neuronów dopaminergicznych. Aby wykazać potencjał terapeutyczny tych cząsteczek, naukowcy przetestowali różne modele PD z odmiennymi drogami podawania czynnika. Pozytywny wpływ GDNF został potwierdzony w kilku badaniach na szczurach i naczelnych z wykorzystaniem 6-hydroksydopaminy (6-OHDA) oraz 1-metylo-4-fenylo-1,2,3,6-tetrahydropirydyny (MPTP) poprzez bezpośrednie wstrzyknięcia do komór mózgowych oraz z wykorzystaniem wektorów wirusowych.

Ogólne wnioski z badań na modelu PD u szczurów wywołanym przez podanie dokomorowe 6-OHDA dostarczają dowodów na skuteczność i neuroregeneracyjne działanie GDNF – poprzez wzrost poziomu dopaminy i ochronę przed degeneracją neuronów. Żadna z prac nie zgłasza potencjalnych skutków toksycznych podawania czynnika neurotroficznego [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22]. Efekty te utrzymywały się po podaniu GDNF przed ekspozycją szczurów na toksynę [22], ale także po ciągłych wstrzyknięciach przez 3 tygodnie co 3 dni od dnia podania toksyny [17] i wreszcie 2 tygodnie po jej zastosowaniu [16, 18]. Poprawa zachowania utrzymywała się przez 12 tygodni, a po 13 tygodniach GDNF nadal hamował utratę dopaminy i zmniejszał degenerację neuronów [21]. Co więcej, Kirik i wsp.

zauważyli, że poprawa zachowania utrzymywała się przez 6 tygodni po zaprzestaniu podawania czynnika [18]. Dodatkowo Lapchak i wsp. stwierdzili, że po podaniu GDNF do komór mózgowych może on być skuteczny również u starszych szczurów [20]. Badano także skuteczność GDNF po podaniu do prążkowia. Ponowne wstrzyknięcie cząsteczki przed podaniem toksyny poprawiło funkcje motoryczne u szczurów [23]. Kirik i wsp. wskazują, że oprócz poprawy funkcji nigrostriatalnej GDNF ma działanie ochronne na ciała komórek w SN i unerwienie dopaminowe w prążkowiu [24]. Korzystne działanie GDNF stwierdzono również w przypadku jednorazowego lub ciągłego podania przeprowadzonego 4 tygodnie po wstrzyknięciu toksyny [25, 26, 27]. Smith i wsp. wykazali, że podanie GDNF szczurom skutkowało obniżeniem poziomu markerów stresu oksydacyjnego [28].

3.3. GDNF – dowody kliniczne

Wyniki badań klinicznych z wykorzystaniem GDNF u pacjentów z PD przedstawiono w Tabeli 1. W badaniach otwartych, przeprowadzonych na niewielkiej grupie pacjentów (5 pacjentów włączonych przez Gill i wsp., 5 przez Patel i wsp., 10 przez Selvin i wsp.), potwierdzono bezpieczeństwo i dobrą tolerancję GDNF podawanego do skorupy. Zaobserwowano ponadto znaczne obniżenie wyniku w części motorycznej Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona (UPDRS, ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scale) o 33–57%. Co więcej, wyniki innych podskal UPDRS i całkowitej skali UPDRS również uległy poprawie [29, 30, 31, 32]. Efekty te zaobserwowano w różnych momentach oceny – po 6 [12, 29, 31, 32] i 24 miesiącach [30] od rozpoczęcia infuzji. W czasie prowadzenia tych badań w 2003 r. opublikowano wyniki pierwszego randomizowanego badania klinicznego na grupie 50 pacjentów, w którym nie

zaobserwowano znaczącej poprawy w skali UPDRS po 8 miesiącach podawania GDNF do komór mózgowych. Dodatkowo u 16 z tych pacjentów dokonano oceny po 20 miesiącach i również nie zaobserwowano żadnej istotnej zmiany. Prawdopodobną przyczyną negatywnego wyniku w tym badaniu był sposób podawania cząsteczki. Autorzy, opierając się na wynikach badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych, zwłaszcza na małpach z uszkodzeniem MPTP [33, 34], podawali GDNF bezpośrednio do komór mózgowych, w wyniku czego nie dotarł on do potencjalnych punktów działania: zarówno prążkowia, jak i SN [35]. Potwierdza to ocena pośmiertna jednego z uczestników, który zmarł podczas badania, a u którego stwierdzono minimalną dyfuzję śródmiąższową czynnika troficznego [36]. Kolejne badanie opierało się na podawaniu GDNF bezpośrednio do skorupy, ale mimo to po 6-miesięcznej obustronnej infuzji nie wykazano znaczącej poprawy w skali UPDRS. Zaobserwowano jednak zwiększone wychwytywanie fluorowanego analogu lewodopy (FDOPA, ang. fluorinated form of levodopa) w skorupie, co sugeruje obecność czynnika troficznego w tych obszarach. Autorzy sugerują, że przyczyną rozbieżności między badaniami może być znaczący efekt placebo lub różnice metodologiczne związane z niższą dawką lub gorszym rozkładem GDNF w OUN [37]. Niska biodostępność była prawdopodobnie spowodowana protokołem infuzji i cewnikiem używanym w badaniu [38]. W 2013 r. Patel i wsp. opisali przypadek kliniczny pacjenta, który uczestniczył w ich pionierskich badaniach nad GDNF. Otrzymywał on czynnik przez 39 miesięcy. Po nieudanych badaniach klinicznych lek został wycofany, ale autorzy kontynuowali ocenę kliniczną. Zaobserwowano, że poprawa w skali UPDRS utrzymywała się nawet 36 miesięcy po badaniu, podczas gdy spadek wychwytu FDOPA w skorupie wynosił 10% rocznie [39]. W ostatnich latach przeprowadzono dwa interesujące badania na łącznie 41 pacjentach z PD [40, 41]. Jednakże ich wyniki u pacjentów otrzymujących

infuzje GDNF do skorupy co 4 tygodnie przez 40 tygodni nie wykazały znaczącej poprawy klinicznej w skali UPDRS – pomimo uzyskania znaczącego wychwytu FDOPA w odpowiednich obszarach mózgu. Korzystając z długoterminowego systemu podawania leków, autorzy byli prawdopodobnie pierwszymi, którzy osiągnęli odpowiednie stężenie czynnika troficznego w OUN. Dystrybucja GDNF w poprzednich pracach była ograniczona do 10% całkowitej powierzchni skorupy. W niniejszym badaniu uzyskano znacznie wyższą dystrybucję dzięki użyciu dostarczania wspomaganego konwekcją (CED, ang. convection assisted delivery), co potwierdziła obecność gadolinu w jednej z istotnych części skorupy (67,1–78,5%) oraz w całej skorupie (47,8–55,0%) [40]. W rozszerzeniu tego samego badania nie zaobserwowano poprawy u pacjentów, którzy otrzymywali GDNF przez 80 tygodni (leczenie kontynuacyjne), oraz u tych, którzy rozpoczęli przyjmowanie czynnika (40 tygodni). Innym wnioskiem z tej pracy jest możliwość podawania ambulatoryjnych infuzji do skorupy co 4 tygodnie przez port czaszkowy na przestrzeni 18 miesięcy w taki sposób, aby zaangażować całą skorupę [41].

3.4. GDNF – terapia genowa

W kontekście terapeutycznym opcją bardzo atrakcyjną pod względem przełożenia badań przedklinicznych na kliniczne wydaje się być zastosowanie wektorów wirusowych. W ostatnich latach opracowano trzy główne modele podawania GDNF do ośrodkowego układu nerwowego przy użyciu wektorów tego typu – Ad, AAV i LV [4]. Wykazano, że są one skuteczne w dostarczaniu GDNF i zapewnianiu jego długotrwałego działania. Pozwala to na hamowanie degeneracji neuronów dopaminergicznych i poprawę funkcji motorycznych, a podawanie wirusów do prążkowia wydaje się być szczególnie skuteczne.

Adenowirusy jako wektory dostarczające GDNF do mózgu były badane w wielu modelach zwierzęcych, a jednym z nich było wykorzystanie modelu szczura, któremu podawano toksynę 6-OHDA [42, 43, 44, 45]. Wykazano, że podanie Ad-GDNF na tydzień przed wstrzyknięciem toksyny może chronić neurony dopaminergiczne przed degeneracją [42]. Zaobserwowano ponadto poprawę funkcji motorycznych u szczurów [43], co potwierdzono również w badaniu z udziałem starszych zwierząt [45]. Ochronę komórek i poprawę funkcji motorycznych zaobserwowano również po zastosowaniu modelu PD ze zwiększoną utratą neuronów dopaminergicznych, co lepiej odzwierciedla warunki kliniczne (o 75% zmniejszone barwienie prążkowia i o 70% zmniejszone barwienie SN) [44]. Zastosowanie adenowirusów ma jednak pewną wadę – mogą one wywoływać odpowiedź immunologiczną w OUN [46], chociaż trwają prace nad rozwiązaniem tego problemu [47]. Innym wektorem stosowanym do wprowadzania GDNF do środowiska organizmu może być AAV. W jednym z badań wykazano jego skuteczność poprzez wstrzyknięcie wirusa z cząsteczką troficzną na 3 tygodnie przed podaniem 6-OHDA [48]. W innym badaniu uzyskano podobne efekty, ale poprzez aplikację wektora z czynnikiem po podaniu toksyny [49]. Powyższe badania wykazały skuteczność podawania wirusa z GDNF w ochronie neuronów dopaminergicznych i potwierdziły pełną ekspresję cząsteczki około 10 dni po podaniu [49]. Kirk i wsp. zaobserwowali, że chociaż regeneracja neuronów nastąpiła po aplikacji do prążkowia i SN, poprawa zachowania została zaobserwowana tylko w przypadku pierwszego miejsca podania. Ta sama praca potwierdziła również, że ekspresja GDNF może utrzymywać się przez 6 miesięcy zarówno w prążkowiu, jak i SN [24]. Badanie przeprowadzone przez Kells i wsp. wykazało, że podanie AAV2-GDNF do skorupy za pomocą konwekcji doprowadziło do regeneracji neuronów u naczelnych. Chen i wsp. wykazali, że aplikacja GDNF za pomocą AAV przed podaniem MPTP zapobiegała

utracie dopaminy i zwiększała plastyczność prążkowia u myszy [50]. Sterky i wsp. udowodnili, że podanie GDNF przy użyciu wektora AAV łagodzi objawy motoryczne, chociaż w badaniu nie zaobserwowano wpływu na neurodegenerację. Autorzy wykorzystali genetyczny model myszy z postępującą degeneracją neuronów wywołaną uszkodzeniem mitochondriów [51]. Warto zaznaczyć, że prace na modelu PD z wykorzystaniem alfa-synukleiny dały negatywne wyniki w odniesieniu do skuteczności terapii genowej. Podanie GDNF za pomocą wektora wirusowego AAV na 2–3 tygodnie przed podaniem toksyny nie zapobiegło utracie neuronów dopaminergicznych ani nie poprawiło zaburzeń zachowania [52]. Do wprowadzania GDNF wykorzystano również lentiwirusy, w tym aspekcie najwięcej dowodów dostarczyło badanie Kordowera i wsp. Jednostronne wstrzyknięcie LV-GDNF do ogona jądra ogoniastego, kory i SN spowodowało wzrost liczby komórek tyrozynohydroksylazo (TH)-dodatnich zarówno u zdrowych starzejących się małp, jak i młodych małp, którym podawano MPTP [53]. Palfi i wsp. również uzyskali pozytywny wynik z użyciem tego samego wektora u naczelnych, a ekspresja GDNF utrzymywała się przez 8 miesięcy [54]. Pozytywne efekty zaobserwowano także w modelu przecięcia nożem ipsilateralnego środkowego pęczka przodomózgowia (MFB, ang. medial forebrain bundle) [55]. Podobne wyniki i wzrost poziomu dopaminy zaobserwowano u szczurów, którym podawano toksynę 6-OHDA [56]. Zastosowanie wektorów lentiwirusowych z deficytem integracji (IDLV, ang. integrase-deficient lentivirus) było skutecznym sposobem podawania GDNF u myszy w modelu 6-OHDA z uszkodzonym prążkowiem [57].

Oprócz prac Kordowera i Palfiego również inne badania skupiały się na skuteczności i bezpieczeństwie podawania GDNF za pomocą wektora wirusowego u naczelnych. Poprawę funkcjonalną i strukturalną po podaniu czynnika zaobserwowano u marmozet, którym aplikowano MPTP [34, 58, 59],

[60]. Po podaniu GDNF do komór mózgowych zaobserwowano wzrost poziomu dopaminy w SN (ale nie w skorupie) oraz poprawę deficytów motorycznych u małp rhesus, a także obiecującą poprawę zaburzeń ruchowych u marmozet w modelu MPTP [33, 58, 59, 61]. Po podaniu cząsteczki do prążkowia małpom rhesus, u których stosowano MPTP, zaobserwowano wzrost liczby komórek dopaminergicznych w SN oraz wzrost gęstości włókien w skorupie i innych miejscach. Odnotowano również wzrost poziomu dopaminy i poprawę w skalach oceny PD [62, 63, 64].

Badania kliniczne nad terapią genową skupiały się głównie na jednoczesnym podaniu GDNF – NTN, natomiast w przypadku samego GDNF powstały do tej pory 2 prace, których wyniki pozostają niespójne. Pierwsze badanie tego typu zostało przeprowadzone przez Heissa i wsp. na 13 pacjentach z PD. Zbadali oni możliwość podania AAV2-GDNF za pomocą CED i wykazali, że jest to metoda dobrze tolerowana i bezpieczna. Autorzy potwierdzili również wzrost stężenia GDNF za pomocą koncentracji FDOPA w skorupie [65], jednak nie zaobserwowali żadnych efektów klinicznych. Druga praca na ten temat oferuje bardziej obiecujące rezultaty. Van Laar i wsp. przeprowadzili badanie na 6 pacjentach z lekkim i 5 pacjentach z umiarkowanym nasileniem objawów PD [66]. Terapia z użyciem AAV2-GDNF była dobrze tolerowana, a u pacjentów z umiarkowanym nasileniem objawów zaobserwowano poprawę średnich wyników w skali UPDRS III (−20.4 [±4.5]), motorycznej (−1.7 [±1.1] godzin), Zunifikowanej Skali Oceny Dyskinezy (UDysRS, ang. Unified Dyskinesia Rating Scale) (−2.2 [±1.9]). Dowiedziono również zmniejszenie ekwiwalentu dziennej dawki lewodopy (LEDD, ang. levodopa equivalent daily dose) (−257.6 [±162.2] mg).

Tabela 1. Badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GDNF u pacjentów cierpiących na chorobę Parkinsona

Autorzy, rok publikacji, typ badania	Zastosowany czynnik neurotroficzny	Typ wektora wirusowego i miejsce podania	Liczba pacjentów	Efekt terapeutyczny
Gill SS i wsp., 2003 – faza I	GDNF	Bezpośrednie podanie do skorupy, ocena po 12 miesiącach.	5 pacjentów z PD	Leczenie dobrze tolerowane. Poprawa o 39% w skali UPDRS III OFF i 61% w UPDRS II OFF (48% UPDRS OFF, 45% UPDRS ON).
Patel i wsp., 2005 – faza I	GDNF	Bezpośrednie podanie do skorupy, ocena po 2 latach od infuzji.	5 pacjentów z PD	UPDRS III OFF 57%, UPDRS II OFF 63%. Leczenie dobrze tolerowane.
Slevin i wsp., 2005 – faza I	GDNF	6-miesięczna jednostronna infuzja do skorupy.	10 pacjentów z zaawansowaną PD	Poprawa całkowitego wyniku UPDRS o 34% ON i 33% OFF po 24 tygodniach. Wyniki motoryczne ON i OFF o 30%. Leczenie bezpieczne.
Slevin i wsp., 2007	GDNF	Ocena po roku stosowania (przedłużenie badania) i rok po odstawieniu.	10 pacjentów z zaawansowaną PD	Poprawa w skali UPDRS: 42% OFF, 28% ON (motoryka: 45% i 39%). Efekt utracony po 9 miesiącach od odstawienia. Powstanie przeciwciał (7 przypadków) bez skutków klinicznych.

Autorzy, rok publikacji, typ badania	Zastosowany czynnik neurotroficzny	Typ wektora wirusowego i miejsce podania	Liczba pacjentów	Efekt terapeutyczny
Lang i wsp., 2006 – faza II	GDNF	Obustronne wstrzyknięcie do skorupy, ocena po 6 miesiącach.	34 pacjentów z PD	Poprawa w skali UPDRS OFF nieistotna względem placebo. Poważne komplikacje związane z cewnikami u 3 osób z grupy leczonej.
Nutt i wsp., 2003	GDNF	Miesięczne podania do komór mózgu przez 8 miesięcy różnych dawek GDNF lub placebo. Przedłużone badanie u 16 pacjentów do 20 miesięcy.	50 pacjentów z PD	Brak poprawy w UPDRS niezależnie od dawki.
Patel i wsp., 2013 – studium przypadku	GDNF	Infuzja przez 39 miesięcy do skorupy, ocena przez 36 miesięcy po odstawieniu.	1 pacjent z PD	Efekty kliniczne utrzymane 36 miesięcy po odstawieniu GDNF. Poprawa o 74% (w 39. miesiącu leczenia) w UPDRS III i 76% (86% w 39. miesiącu) w UPDRS II.

Autorzy, rok publikacji, typ badania	Zastosowany czynnik neurotroficzny	Typ wektora wirusowego i miejsce podania	Liczba pacjentów	Efekt terapeutyczny
Whone i wsp., 2019	GDNF	Obustronne infuzje do skorupy lub placebo co 4 tygodnie przez 40 tygodni.	6 pacjentów w fazie pilotażowej i 35 w fazie głównej	Poprawa w skali UPDRS OFF nieistotna względem placebo. Leczenie dobrze tolerowane. Wzrost FDOPA w skorupie.
Whone i wsp., 2019 – kontynuacja badania powyżej	GDNF	Kontynuacja powyższego badania. Wszyscy pacjenci otrzymali lek.	41 pacjentów z PD	Poprawa UPDRS OFF u pacjentów leczonych przez 80 tygodni nieistotna względem tych leczonych przez 40 tygodni. Leczenie bezpieczne.
Heiss i wsp., 2019	GDNF	Zastosowanie wirusa AAV jako wektora, obustronnie do skorupy, ocena GDNF i FDOPA (AAV2-GDNF).	13 pacjentów z PD	Leczenie bezpieczne i dobrze tolerowane. Zwiększone wychwytywanie FDOPA.

Autorzy, rok publikacji, typ badania	Zastosowany czynnik neurotroficzny	Typ wektora wirusowego i miejsce podania	Liczba pacjentów	Efekt terapeutyczny
Van Laar i wsp., 2025	GDNF	Zastosowanie wirusa AAV jako wektora, obustronnie do skorupy, ocena po 18 miesiącach od zakończenia terapii (AAV2-GDNF).	11 pacjentów z PD (pacjenci podzieleni byli na 2 grupy: 6 osób z łagodnym nasileniem objawów oraz 5 z umiarkowanym)	W grupie pacjentów z umiarkowanym nasileniem objawów odnotowano poprawę średnich wyników w skalach UPDRS III OFF (−20.4 [±4.5]), motorycznej (−1.7 [±1.1] godzin) oraz UDysRS (−2.2 [±1.9]) i zmniejszony LEDD (−257.6 [±162.2] mg). W grupie pacjentów z łagodnym nasileniem objawów nie zaobserwowano poprawy. W obu grupach terapia była dobrze tolerowana.

Legenda: GDNF – czynnik neurotroficzny pochodzący z komórek glejowych, FDOPA – fluorowany analog lewodopy, PD – choroba Parkinsona, UPDRS – Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona, AAV – wirus towarzyszący adenowirusom, UDysRS – Zunifikowana Skala Oceny Dyskinezy, LEDD – ekwiwalent dziennej dawki lewodopy.

4. Wnioski

Zaobserwowane rozbieżności w wynikach badań przedklinicznych i klinicznych można interpretować na wiele sposobów. Być może potencjał terapeutyczny GDNF został przeszacowany, a pozytywne wyniki obserwowane w modelach zwierzęcych nie mają przełożenia na warunki kliniczne. Warto jednak zauważyć, że niejasne wyniki mogą być następstwem zastosowania nieoptymalnego modelu badania zarówno w pracach przedklinicznych, jak i klinicznych. Obecnie wydaje się, że istnieje możliwość poprawy powyższych problemów metodologicznych.

Najbardziej oczywistą przyczyną rozbieżności może być wadliwość zastosowanych modeli zwierzęcych. Chociaż skuteczność GDNF została wielokrotnie udowodniona w modelach związanych z toksynami (6-OHDA i MPTP), nie udało się ostatecznie potwierdzić tych wyników w modelach wykorzystujących nadekspresję alfa-synukleiny [52]. Być może przyczyną negatywnego wyniku była zmniejszona ekspresja czynnika transkrypcyjnego Nurr1 (ang. Nuclear receptor related 1 protein), co doprowadziło do zmniejszenia ekspresji RET i braku odpowiedzi na czynniki troficzne w neuronach dopaminergicznych [67]. Należy jednak pamiętać, że alfa-synukleinopatia w modelach zwierzęcych jest około 4–10 razy poważniejsza niż u ludzi, co również wymaga zachowania ostrożności w interpretacji wyników. Niemniej jednak w niektórych badaniach GDNF zmniejszał tworzenie agregatów, co przypisywano aktywacji makrofagów M2 [68]. Wyniki powyższych badań pozostają niejasne, a sam potencjalny mechanizm działania budzi wiele wątpliwości. W związku z tym konieczne są dalsze badania, aby zrozumieć te zależności [69]. W przyszłości pomocne może okazać się podanie agonisty Nurr-1, ponieważ jego nadekspresja chroni przed toksycznym działaniem alfa-synukleiny.

Kolejnym problemem związanym z wykorzystaniem modeli PD w badaniach przedklinicznych jest pominięcie udziału

wieku. To bardzo ważny aspekt, który wpływa na sygnalizację przy użyciu wektora wirusowego oraz na fizjologię i środowisko w OUN. Być może jest to kluczowa zmienna, która wyjaśnia zaburzenia sygnalizacji w starszym mózgu [70]. Z drugiej strony prowadzi to do konkluzji, że młodzi pacjenci powinni odnosić większe korzyści z terapii genowej. Budzi to dalsze wątpliwości w projektowaniu badań klinicznych, związane z inwazyjnymi metodami podawania cząsteczek troficznych. Rozwiązaniem byłoby opracowanie mniej inwazyjnych metod i wektorów w celu ewaluacji potencjału terapeutycznego u młodych pacjentów [71]. W przyszłości można spodziewać się takiego kierunku badań, zwłaszcza biorąc pod uwagę postępujący rozwój wektorów np. w zakresie modyfikacji kapsydu [72] lub opracowywania technik podawania wspomaganych ultradźwiękami [73, 74]. Problemem może być również etap, w którym podawany jest czynnik troficzny. Zwykle następowało to wkrótce po podaniu toksyny, co nie prowadziło do tak dużego uszkodzenia układu nigrostriatalnego, jaki obserwuje się w warunkach klinicznych. Wydaje się, że podanie GDNF może przynieść korzyści pacjentom w mniej zaawansowanym stadium PD, którzy mają wystarczającą ilość niezdegenerowanych komórek.

Badania kliniczne dostarczają niejasnych danych na temat działania czynnika GDNF w PD. Większość prac nie wykazała istotnych pozytywnych rezultatów, chociaż niektórzy pacjenci odnieśli korzyści z podawania tego czynnika. Nie wiadomo, czy transport wsteczny do SN jest wystarczający, aby aplikacja do prążkowia przyniosła korzyści terapeutyczne. Wydaje się jednak, że podawanie GDNF powoduje wzrost stężenia dopaminy w prążkowiu i wzrost poziomu TH. Konieczne są dalsze badania nad dystrybucją tego czynnika troficznego w OUN. W obliczu złożoności interwencji chirurgicznej wymaganej do podania infuzji, stresu i potencjalnych działań niepożądanych, terapia genowa wydaje się być obiecującą metodą,

zwłaszcza że w jednym z badań udało się osiągnąć efekty terapeutyczne. Niezbędne są również dalsze badania z wykorzystaniem wyższych dawek czynnika troficznego.

Podsumowując, GDNF posiada znaczący potencjał terapeutyczny, który został udowodniony w modelach zwierzęcych, ale jak dotąd nie przełożono go na warunki kliniczne. Konieczne jest udoskonalenie metodologii i prowadzenie dalszych badań, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości terapii genowej, aby potwierdzić skuteczność tego czynnika w terapii PD.

5. Bibliografia

[1] Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013, *Lancet*, vol. 386, no. 9995, s. 743–800, Aug. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.

[2] McKinnon C., Gros P., Lee D.J., Hamani C., Lozano A.M., Kalia L.V, Kalia S.K., Deep brain stimulation: potential for neuroprotection, *Ann Clin Transl Neurol*, vol. 6, no. 1, s. 174–185, Jan. 2019, doi: 10.1002/acn3.682.

[3] Szlufik S., Duszynska-Lysak K., Przybyszewski A., Laskowska-Levy I., Drzewinska A., Dutkiewicz J., Mandat T., Habela P., Koziorowski D., The potential neuromodulatory impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation on Parkinson's disease progression, *J Clin Neurosci*, vol. 73, s. 150–154, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.jocn.2019.12.059.

[4] Björklund A., Kirik D., Rosenblad C., Georgievska B., Lundberg C., and Mandel R.J., Towards a neuroprotective gene therapy for Parkinson's disease: use of adenovirus, AAV and lentivirus vectors for gene transfer of

GDNF to the nigrostriatal system in the rat Parkinson model, *Brain Res*, vol. 886, no. 1–2, s. 82–98, Dec. 2000, doi: 10.1016/s0006-8993(00)02915-2.

[5] Niethammer M., Tang C.C., LeWitt P.A., Rezai A.R., Leehey M.A., Ojemann S.G., Flaherty A.W., Eskandar E.N., Kostyk S.K., Sarkar A., Siddiqui M.S., Tatter S.B., Schwalb J.M., Poston K.L., Henderson J.M., Kurlan R.M., Richard I.H., Sapan C.V, Eidelberg D., Feigin A., Long--term follow-up of a randomized AAV2-GAD gene therapy trial for Parkinson's disease, *JCI Insight*, vol. 2, no. 7, p. e90133, Apr. 2017, doi: 10.1172/jci.insight.90133.

[6] LeWitt P.A., Rezai A.R., Leehey M.A., Ojemann S.G., Flaherty A.W., Eskandar E.N., Kostyk S.K., Thomas K., Sarkar A., Siddiqui M.S., Tatter S.B., Schwalb J.M., Poston K.L., Henderson J.M., Kurlan R.M., Richard I.H., Van Meter L., Sapan C. V, During M.J., Feigin, A., AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial, *Lancet Neurol*, vol. 10, no. 4, pp. 309–319, Apr. 2011, doi: 10.1016/S1474-4422(11)70039-4.

[7] Nutt J.G., Curtze C., Hiller A., Anderson S., Larson P.S., Van Laar A.D., Richardson R.M., Thompson M.E., Sedkov A., Leinonen M., Ravina B., Bankiewicz K.S., Christine C.W., Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Gene Therapy Enhances Levodopa Response in Parkinson's Disease, *Mov Disord*, vol. 35, no. 5, s. 851–858, May 2020, doi: 10.1002/mds.27993.

[8] 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., Magnetic resonance imaging-guided phase 1 trial of putaminal AADC gene therapy for Parkinson's diseas, *Ann Neurol*, vol. 85, no. 5, s. 704–714, May 2019, doi: 10.1002/ana.25450.

[9] Axelsen T.M. and Woldbye D.P.D., Gene Therapy for Parkinson's Disease, An Update, *J Parkinsons Dis*, vol. 8, no. 2, s. 195–215, 2018, doi: 10.3233/JPD-181331.

[10] Lin L.F., Doherty D.H., Lile J.D., Bektesh S., and Collins F., GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons, *Science*, vol. 260, no. 5111, s. 1130–1132, May 1993, doi: 10.1126/science.8493557.

[11] Van Laar A.D., Van Laar V.S., San Sebastian W., Merola A., Elder J.B., Lonser R.R., Bankiewicz K.S., An Update on Gene Therapy Approaches for Parkinson's Disease: Restoration of Dopaminergic Function, *J Parkinsons Dis*, vol. 11, no. s2, s. S173–S182, 2021, doi: 10.3233/JPD-212724.

[12] Cintron-Colon A.F., Almeida-Alves G., VanGyseghem J.M., and Spitsbergen J.M., GDNF to the rescue: GDNF delivery effects on motor neurons and nerves, and muscle re-innervation after peripheral nerve injuries, *Neural Regen Res*, vol. 17, no. 4, s. 748–753, Apr. 2022, doi: 10.4103/1673-5374.322446.

[13] Chmielarz P., Er Ş., Konovalova J., Bandres L., Hlushchuk I., Albert K., Panhelainen A., Luk K., Airavaara M., Domanskyi A., GDNF/RET Signaling Pathway Activation Eliminates Lewy Body Pathology in Midbrain Dopamine Neurons, *Mov Disord*, vol. 35, no. 12, s. 2279–2289, Dec. 2020, doi: 10.1002/mds.28258.

[14] Conway J.A. and Kramer E.R., Is activation of GDNF/RET signaling the answer for successful treatment of Parkinson's disease? A discussion of data from the culture dish to the clinic, *Neural Regen Res*, vol. 17, no. 7, s. 1462–1467, Jul. 2022, doi: 10.4103/1673-5374.327330.

[15] Drinkut A., Tillack K., Meka D.P., Schulz J.B., Kügler S., and Kramer E.R., Ret is essential to mediate GDNF's neuroprotective and neuroregenerative effect in a Parkinson

disease mouse model, *Cell Death Dis*, vol. 7, no. 9, s. e2359, Sep. 2016, doi: 10.1038/cddis.2016.263.

[16] Bowenkamp K.E., Lapchak P.A., Hoffer B.J., Miller P.J., and 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*, vol. 145, no. 1, s. 104–117, May 1997, doi: 10.1006/exnr.1997.6436.

[17] Rosenblad C., Kirik D., Devaux B., Moffat B., Phillips H.S., and Björklund A., Protection and regeneration of nigral dopaminergic neurons by neurturin or GDNF in a partial lesion model of Parkinson's disease after administration into the striatum or the lateral ventricle, *Eur J Neurosci*, vol. 11, no. 5, s. 1554–1566, May 1999, doi: 10.1046/j.1460-9568.1999.00566.x.

[18] Kirik D., Georgievska B., Rosenblad C., and Björklund A., Delayed infusion of GDNF promotes recovery of motor function in the partial lesion model of Parkinson's disease, *Eur J Neurosci*, vol. 13, no. 8, s. 1589–1599, Apr. 2001, doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01534.x.

[19] Aoi M., Date I., Tomita S., and Ohmoto T., GDNF induces recovery of the nigrostriatal dopaminergic system in the rat brain following intracerebroventricular or intraparenchymal administration, *Acta Neurochir (Wien)*, vol. 142, no. 7, s. 805–810, 2000, doi: 10.1007/s007010070096.

[20] Lapchak P.A., Miller P.J., and Jiao S., Glial cell line-derived neurotrophic factor induces the dopaminergic and cholinergic phenotype and increases locomotor activity in aged Fischer 344 rats, *Neuroscience*, vol. 77, no. 3, s. 745–752, Apr. 1997, doi: 10.1016/s0306-4522(96)00492-7.

[21] Sullivan A.M., Opacka-Juffry J., and Blunt S.B., Long-term protection of the rat nigrostriatal dopaminergic system by glial cell line-derived neurotrophic factor against

6-hydroxydopamine in vivo, *Eur J Neurosci*, vol. 10, no. 1, s. 57–63, Jan. 1998, doi: 10.1046/j.1460-9568.1998.00016.x.

[22] Opacka-Juffry J., Ashworth S., Hume S.P., Martin D., Brooks D.J., and Blunt S.B., GDNF protects against 6-OHDA nigrostriatal lesion: in vivo study with microdialysis and PET, *Neuroreport*, vol. 7, no. 1, s. 348–352, Dec. 1995.

[23] Shults C.W., Kimber T., and Martin D., Intrastriatal injection of GDNF attenuates the effects of 6-hydroxydopamine, *Neuroreport*, vol. 7, no. 2, s. 627–631, Jan. 1996, doi: 10.1097/00001756-199601310-00060.

[24] Kirik D., Rosenblad C., and Björklund A., Preservation of a functional nigrostriatal dopamine pathway by GDNF in the intrastriatal 6-OHDA lesion model depends on the site of administration of the trophic factor, *Eur J Neurosci*, vol. 12, no. 11, s. 3871–3882, Nov. 2000, doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00274.x.

[25] Rosenblad C., Martinez-Serrano A., and Björklund A., Intrastriatal glial cell line-derived neurotrophic factor promotes sprouting of spared nigrostriatal dopaminergic afferents and induces recovery of function in a rat model of Parkinson's disease, *Neuroscience*, vol. 82, no. 1, s. 129–137, Jan. 1998, doi: 10.1016/s0306-4522(97)00269-8.

[26] Aoi M., Date I., Tomita S., and Ohmoto T., Single or continuous injection of glial cell line-derived neurotrophic factor in the striatum induces recovery of the nigrostriatal dopaminergic system, *Neurol Res*, vol. 22, no. 8, s. 832–836, Dec. 2000, doi: 10.1080/01616412.2000.11740761.

[27] Aoi M., Date I., Tomita S., and Ohmoto T., The effect of intrastriatal single injection of GDNF on the nigrostriatal dopaminergic system in hemiparkinsonian rats: behavioral and histological studies using two different dosages, *Neurosci Res*, vol. 36, no. 4, s. 319–325, Apr. 2000, doi: 10.1016/s0168-0102(00)00097-3.

[28] Smith M.P. and Cass W.A., GDNF reduces oxidative stress in a 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease, *Neurosci Lett*, vol. 412, no. 3, s. 259–263, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.neulet.2006.11.017.

[29] 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*, vol. 9, no. 5, s. 589–595, May 2003, doi: 10.1038/nm850.

[30] Patel N.K., Bunnage M., Plaha P., Svendsen C.N., Heywood P., and Gill S.S., Intraputamenal infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in PD: a two-year outcome study, *Ann Neurol*, vol. 57, no. 2, s. 298–302, Feb. 2005, doi: 10.1002/ana.20374.

[31] Slevin J.T., Gerhardt G.A., Smith C.D., Gash D.M., Kryscio R., and 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*, vol. 102, no. 2, s. 216–222, Feb. 2005, doi: 10.3171/jns.2005.102.2.0216.

[32] Slevin J.T., Gash D.M., Smith C.D., Gerhardt G.A., Kryscio R., Chebrolu H., Walton A., Wagner R., Young A.B., Unilateral intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson disease: response to 1 year of treatment and 1 year of withdrawal, *J Neurosurg*, vol. 106, no. 4, s. 614–620, Apr. 2007, doi: 10.3171/jns.2007.106.4.614.

[33] Zhang Z., Miyoshi Y., Lapchak P.A., Collins F., Hilt D., Lebel C., Kryscio R., Gash D.M., Dose response to intraventricular glial cell line-derived neurotrophic factor administration in parkinsonian monkeys, *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 282, no. 3, s. 1396–1401, Sep. 1997.

[34] Gash D.M., Zhang Z., Ovadia A., Cass W.A., Yi A., Simmerman L., Russell D., Martin D., Lapchak P.A.,

Collins F., Hoffer B.J., Gerhardt G.A., Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF, *Nature*, vol. 380, no. 6571, s. 252–255, Mar. 1996, doi: 10.1038/380252a0.

[35] Nutt J.G., Burchiel K.J., Comella C.L., Jankovic J., Lang A.E., Laws E.R.J., Lozano A.M., Penn R.D., Simpson R.K.J., Stacy M., Wooten G.F., Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD, *Neurology*, vol. 60, no. 1, s. 69–73, Jan. 2003, doi: 10.1212/wnl.60.1.69.

[36] Kordower J.H., Palfi S., Chen E.Y., Ma S.Y., Sendera T., Cochran E.J., 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*, vol. 46, no. 3, s. 419–424, Sep. 1999, doi: 10.1002/1531-8249(199909)46:3<419::aid-ana21>3.0.co;2-q.

[37] Lang A.E., Gill S., Patel N.K., Lozano A., Nutt J.G., Penn R., Brooks D.J., Hotton G., Moro E., Heywood P., Brodsky M.A., Burchiel K., Kelly P., Dalvi A., Scott B., Stacy M., Turner D., Wooten V.G.F., Elias W.J., Traub M., Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease, *Ann Neurol*, vol. 59, no. 3, s. 459–466, Mar. 2006, doi: 10.1002/ana.20737.

[38] Salvatore M.F., Ai, Y., Fischer B., Zhang A.M., Grondin R.C., Zhang Z., Gerhardt G.A., Gash D.M., Point source concentration of GDNF may explain failure of phase II clinical trial, *Exp Neurol*, vol. 202, no. 2, s. 497–505, Dec. 2006, doi: 10.1016/j.expneurol.2006.07.015.

[39] Patel N.K., Pavese N., Javed S., Hotton G.R., Brooks D.J., and Gill S.S., Benefits of putaminal GDNF infusion in Parkinson disease are maintained after GDNF

cessation, *Neurology*, vol. 81, no. 13, s. 1176–1178, Sep. 2013, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a55ea5.

[40] Whone A., Luz M., Boca M., Woolley M., Mooney L., Dharia S., Broadfoot J., Cronin D., Schroers C., Barua N.U., Longpre L., Barclay C.L., Boiko C., Johnson G.A., Fibiger H.C., Harrison R., Lewis O., Pritchard G., Howell M., Gill, S.S., Randomized trial of intermittent intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease, *Brain*, vol. 142, no. 3, s. 512–525, Mar. 2019, doi: 10.1093/brain/awz023.

[41] Whone A., Luz M., Boca M., Woolley M., Mooney L., Dharia S., Broadfoot J., Cronin D., Schroers C., Barua N.U., Longpre L., Barclay C.L., Boiko C., Johnson G.A., Fibiger H.C., Harrison R., Lewis O., Pritchard G., Howell M., Gill S.S., Extended Treatment with Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Parkinson's Disease, *J Parkinsons Dis*, vol. 9, no. 2, s. 301–313, 2019, doi: 10.3233/JPD-191576.

[42] Choi-Lundberg D.L., Lin Q., Chang Y.N., Chiang Y.L., Hay C.M., Mohajeri H., Davidson B.L., Bohn M.C., Dopaminergic neurons protected from degeneration by GDNF gene therapy, *Science*, vol. 275, no. 5301, s. 838–841, Feb. 1997, doi: 10.1126/science.275.5301.838.

[43] Choi-Lundberg D.L., Lin Q., Schallert T., Crippens D., Davidson B.L., Chang Y.N., Chiang Y.L., Qian J., Bardwaj L., Bohn M.C., Behavioral and cellular protection of rat dopaminergic neurons by an adenoviral vector encoding glial cell line-derived neurotrophic factor, *Exp Neurol*, vol. 154, no. 2, s. 261–275, Dec. 1998, doi: 10.1006/exnr.1998.6887.

[44] Bilang-Bleuel A., Revah F., Colin P., Locquet I., Robert J.J., Mallet J., Horellou P., Intrastriatal injection of an adenoviral vector expressing glial-cell-line-derived neurotrophic factor prevents dopaminergic neuron degeneration

and behavioral impairment in a rat model of Parkinson disease, *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 94, no. 16, s. 8818–8823, Aug. 1997, doi: 10.1073/pnas.94.16.8818.

[45] Connor B., Kozlowski D.A., Schallert T., Tillerson J.L., Davidson B.L., and Bohn M.C., Differential effects of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in the striatum and substantia nigra of the aged Parkinsonian rat, *Gene Ther*, vol. 6, no. 12, s. 1936–1951, Dec. 1999, doi: 10.1038/sj.gt.3301033.

[46] Wood M.J., Charlton H.M., Wood K.J., Kajiwara K., and Byrnes A.P., Immune responses to adenovirus vectors in the nervous system, *Trends Neurosci*, vol. 19, no. 11, s. 497–501, Nov. 1996, doi: 10.1016/S0166-2236(96)10060-6.

[47] Sandig V., Youil R., Bett A.J., Franlin L.L., Oshima M., Maione D., Wang F., Metzker M.L., Savino R., Caskey C.T., Optimization of the helper-dependent adenovirus system for production and potency *in vivo*, *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 97, no. 3, s. 1002–1007, Feb. 2000, doi: 10.1073/pnas.97.3.1002.

[48] Mandel R.J., Spratt S.K., Snyder R.O., and Leff S.E., Midbrain injection of recombinant adeno-associated virus encoding rat glial cell line-derived neurotrophic factor protects nigral neurons in a progressive 6-hydroxydopamine-induced degeneration model of Parkinson's disease in rats, *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 94, no. 25, s. 14083–14088, Dec. 1997, doi: 10.1073/pnas.94.25.14083.

[49] Mandel R.J., Snyder R.O., and Leff S.E., Recombinant adeno-associated viral vector-mediated glial cell line-derived neurotrophic factor gene transfer protects nigral dopamine neurons after onset of progressive degeneration in a rat model of Parkinson's disease, *Exp Neurol*, vol. 160, no. 1, s. 205–214, Nov. 1999, doi: 10.1006/exnr.1999.7203.

[50] Chen Y.-H., Harvey B.K., Hoffman A.F., Wang Y., Chiang Y.-H., and Lupica C.R., MPTP-induced deficits in striatal synaptic plasticity are prevented by glial cell line-derived neurotrophic factor expressed via an adeno-associated viral vector, *FASEB J*, vol. 22, no. 1, s. 261–275, Jan. 2008, doi: 10.1096/fj.07-8797com.

[51] Sterky F.H., Pernold K., Harvey B.K., Lindqvist E., Hoffer B.J., and Olson L., Glial cell line-derived neurotrophic factor partially ameliorates motor symptoms without slowing neurodegeneration in mice with respiratory chain--deficient dopamine neurons, *Cell Transplant*, vol. 22, no. 9, s. 1529–1539, 2013, doi: 10.3727/096368912X657693.

[52] Decressac M., Ulusoy A., Mattsson B., Georgievska B., Romero-Ramos M., Kirik D., Björklund A., GDNF fails to exert neuroprotection in a rat α-synuclein model of Parkinson's disease, *Brain*, vol. 134, no. Pt 8, s. 2302–2311, Aug. 2011, doi: 10.1093/brain/awr149.

[53] Kordower J.H., Emborg M.E., Bloch J., Ma S.Y., Chu Y., Leventhal L., McBride J., Chen E.Y., Palfi S., Roitberg B.Z., Brown W.D., Holden J.E., Pyzalski R., Taylor M.D., Carvey P., Ling Z., Trono D., Hantraye P., Déglon N., Aebischer P., Neurodegeneration prevented by lentiviral vector delivery of GDNF in primate models of Parkinson's disease, *Science*, vol. 290, no. 5492, s. 767–773, Oct. 2000, doi: 10.1126/science.290.5492.767.

[54] Palfi S., Leventhal L., Chu Y., Ma S.Y., Emborg M., Bakay R., Déglon N., Hantraye P., Aebischer P., Kordower J.H. (2002)., Lentivirally delivered glial cell line-derived neurotrophic factor increases the number of striatal dopaminergic neurons in primate models of nigrostriatal degeneration, *J Neurosci*, vol. 22, no. 12, s. 4942–4954, Jun. 2002, doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-12-04942.2002.

[55] Déglon N., Tseng J.L., Bensadoun J.C., Zurn A.D., Arsenijevic Y., Pereira de Almeida L., Zufferey R., Trono D.,

Aebischer P., Self-inactivating lentiviral vectors with enhanced transgene expression as potential gene transfer system in Parkinson's disease, *Hum Gene Ther*, vol. 11, no. 1, s. 179–190, Jan. 2000, doi: 10.1089/10430340050016256.

[56] Bensadoun J.C., Déglon N., Tseng J.L., Ridet J.L., Zurn A.D., and Aebischer P., Lentiviral vectors as a gene delivery system in the mouse midbrain: cellular and behavioral improvements in a 6-OHDA model of Parkinson's disease using GDNF, *Exp Neurol*, vol. 164, no. 1, s. 15–24, Jul. 2000, doi: 10.1006/exnr.2000.7409.

[57] Lu-Nguyen N.B., Broadstock M., Schliesser M.G., Bartholomae C.C., von Kalle C., Schmidt M., Yáñez-Muñoz R.J., Transgenic expression of human glial cell line-derived neurotrophic factor from integration-deficient lentiviral vectors is neuroprotective in a rodent model of Parkinson's disease, *Hum Gene Ther*, vol. 25, no. 7, s. 631–641, Jul. 2014, doi: 10.1089/hum.2014.003.

[58] Gerhardt G.A., Cass W.A., Huettl P., Brock S., Zhang Z., and Gash D.M., GDNF improves dopamine function in the substantia nigra but not the putamen of unilateral MPTP-lesioned rhesus monkeys, *Brain Res*, vol. 817, no. 1–2, s. 163–171, Jan. 1999, doi: 10.1016/s0006-8993(98)01244-x.

[59] Iravani M.M., Costa S., Jackson M.J., Tel B.C., Cannizzaro C., Pearce R.K., Jenner P., GDNF reverses priming for dyskinesia in MPTP-treated, L-DOPA-primed common marmosets, *Eur J Neurosci*, vol. 13, no. 3, s. 597–608, Feb. 2001, doi: 10.1046/j.1460-9568.2001.01408.x.

[60] Grondin R., Zhang Z., Yi A., Cass W.A., Maswood N., Andersen A.H., Elsberry D.D., Klein M.C., Gerhardt G.A., Gash D.M., Chronic, controlled GDNF infusion promotes structural and functional recovery in advanced parkinsonian monkeys, *Brain*, vol. 125, no. Pt 10, s. 2191–2201, Oct. 2002, doi: 10.1093/brain/awf234.

[61] Costa S., Iravani M.M., Pearce R.K., and Jenner P., Glial cell line-derived neurotrophic factor concentration dependently improves disability and motor activity in MPTP-treated common marmosets, *Eur J Pharmacol*, vol. 412, no. 1, s. 45–50, Jan. 2001, doi: 10.1016/s0014-2999(00)00933-x.

[62] Grondin R., Cass W.A., Zhang Z., Stanford J.A., Gash D.M., and Gerhardt G.A., Glial cell line-derived neurotrophic factor increases stimulus-evoked dopamine release and motor speed in aged rhesus monkeys, *J Neurosci*, vol. 23, no. 5, s. 1974–1980, Mar. 2003, doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-05-01974.2003.

[63] Ai Y., Markesbery W., Zhang Z., Grondin R., Elseberry D., Gerhardt G.A., Gash D.M., Intraputamenal infusion of GDNF in aged rhesus monkeys: distribution and dopaminergic effects, *J Comp Neurol*, vol. 461, no. 2, s. 250–261, Jun. 2003, doi: 10.1002/cne.10689.

[64] Maswood N., Grondin R., Zhang Z., Stanford J.A., Surgener S.P., Gash D.M., Gerhardt G.A., Effects of chronic intraputamenal infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in aged Rhesus monkeys, *Neurobiol Aging*, vol. 23, no. 5, s. 881–889, 2002, doi: 10.1016/s0197-4580(02)00022-2.

[65] Heiss J.D., Lungu C., Hammoud D.A., Herscovitch P., Ehrlich D.J., Argersinger D.P., Sinharay S., Scott G., Wu T., Federoff H.J., Zaghloul K.A., Hallett M., Lonser R.R., Bankiewicz K.S., Trial of magnetic resonance-guided putaminal gene therapy for advanced Parkinson's disease, *Mov Disord*, vol. 34, no. 7, s. 1073–1078, Jul. 2019, doi: 10.1002/mds.27724.

[66] Van Laar A.D., Christine C.W., Phielipp N., Larson P.S., Elder J.B., Merola A., San Sebastian W., Fiandaca M.S., Kells A.P., Wisniewski M.E., Bankiewicz K.S., Intraputaminal Delivery of Adeno-Associated Virus Serotype

2-Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Mild or Moderate Parkinson's Disease, *Mov Disord*, vol. 40, no. 7, s. 1297–1306, Jul. 2025, doi: 10.1002/mds.30193.

[67] Decressac M., Kadkhodaei B., Mattsson B., Laguna A., Perlmann T., and Björklund A., α-Synuclein-induced down-regulation of Nurr1 disrupts GDNF signaling in nigral dopamine neurons, *Sci Transl Med*, vol. 4, no. 163, s. 163ra156, Dec. 2012, doi: 10.1126/scitranslmed.3004676.

[68] Zhao Y., Haney M.J., Jin Y.S., Uvarov O., Vinod N., Lee Y.Z., Langworthy B., Fine J.P., Rodriguez M., El-Hage N., Kabanov A.V, Batrakova E.V., GDNF-expressing macrophages restore motor functions at a severe late--stage, and produce long-term neuroprotective effects at an early-stage of Parkinson's disease in transgenic Parkin Q311X(A) mice, *J Control Release*, vol. 315, s. 139–149, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.jconrel.2019.10.027.

[69] Delgado-Minjares K.M., Martinez-Fong D., Martínez-Dávila I.A., Bañuelos C., Gutierrez-Castillo M.E., Blanco-Alvarez V.M., Cardenas-Aguayo M.-D.-C., Luna-Muñoz J., Pacheco-Herrero M., Soto-Rojas L.O., Mechanistic Insight from Preclinical Models of Parkinson's Disease Could Help Redirect Clinical Trial Efforts in GDNF Therapy, *Int J Mol Sci*, vol. 22, no. 21, Oct. 2021, doi: 10.3390/ijms222111702.

[70] Polinski N.K., Manfredsson F.P., Benskey M.J., Fischer D.L., Kemp C.J., Steece-Collier K., Sandoval I.M., Paumier K.L., Sortwell C.E., Impact of age and vector construct on striatal and nigral transgene expression, *Mol Ther Methods Clin Dev*, vol. 3, s. 16082, 2016, doi: 10.1038/mtm.2016.82.

[71] Manfredsson F.P., Polinski N.K., Subramanian T., Boulis N., Wakeman D.R., and Mandel R.J., The Future of GDNF in Parkinson's Disease, *Front Aging Neurosci*, vol. 12, s. 593572, 2020, doi: 10.3389/fnagi.2020.593572.

[72] Davidsson M., Wang G., Aldrin-Kirk P., Cardoso T., Nolbrant S., Hartnor M., Mudannayake J., Parmar M., Björklund T., A systematic capsid evolution approach performed in vivo for the design of AAV vectors with tailored properties and tropism, *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 116, no. 52, s. 27053–27062, Dec. 2019, doi: 10.1073/pnas.1910061116.

[73] Noroozian Z., Xhima K., Huang Y., Kaspar B.K., Kügler S., Hynynen K., Aubert I., MRI-Guided Focused Ultrasound for Targeted Delivery of rAAV to the Brain, *Methods Mol Biol*, vol. 1950, s. 177–197, 2019, doi: 10.1007/978-1-4939-9139-6_10.

[74] Weber-Adrian D., Kofoed R.H., Silburt J., Noroozian Z., Shah K., Burgess A., Rideout S., Kügler S., Hynynen K., Aubert I., Systemic AAV6-synapsin-GFP administration results in lower liver biodistribution, compared to AAV1&2 and AAV9, with neuronal expression following ultrasound-mediated brain delivery, *Sci Rep*, vol. 11, no. 1, s. 1934, Jan. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-81046-5.

Potential use of GDNF in Parkinson's disease – a literature review

Summary: Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder that leads to the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra (SN). Current therapeutic options, such as levodopa and deep brain stimulation (DBS), are used as symptomatic treatments. GDNF, a neurotrophic factor derived from glial cell lines, exhibits neuroprotective and neuroregenerative potential, making it a promising candidate for the treatment of PD. This factor activates the RET receptor on dopaminergic neurons, triggering signaling pathways that support cell survival, mitochondrial function, and alpha-synuclein reduction. In studies conducted to date, this factor has been administered in two ways: directly into the brain or via viral vectors (gene therapy). Preclinical studies have shown that GDNF protects dopaminergic neurons, improves motor function, and increases dopamine levels in the striatum and SN. The high efficacy of gene therapy using vectors has also been proven. Early clinical trials focusing on direct administration of GDNF

to the brain showed improvement in the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and good tolerance of this agent, but did not confirm significant clinical effects, despite an increase in fluorodopa (FDOPA) uptake in the shell. In the context of gene therapy, clinical trials using AAV2-GDNF confirmed the safety of this therapy, but their results in terms of efficacy were inconsistent. Discrepancies between preclinical and clinical results may be due to a number of reasons, such as underdeveloped animal models, the method of administration of the neurotrophic factor, and numerous methodological limitations. GDNF has significant therapeutic potential proven in animal models, but further high-quality research is needed to address existing limitations in order to confirm its efficacy in clinical settings.
Keywords: GDNF, neurotrophic factor derived from glial cell lines, Parkinson's disease

Tytuł rozdziału i streszczenie w języku angielskim w tłumaczeniu własnym Autorów.

Status wydawniczy publikacji: artykuł w trakcie wydania **(preprint)**.
© Copyright by Szymon Modrzejewski 2025, © Copyright by Adam Gędek 2025,
© Copyright by Exante Wydawnictwo Naukowe 2025