

De los orígenes de la parálisis agitante al desarrollo de un modelo experimental para su estudio

Carlos Diéguez-Campa¹, Iván Pérez-Neri^{2*}

¹Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Av. Plutarco Elías Calles 1210; Fovisste Chamizal. Ciudad Juárez, Chihuahua 32310. México.

²Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877; La Fama, Delegación Tlalpan. Ciudad de México 14269. México.

*Correspondencia: Dr. Iván Pérez Neri. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877; La Fama, Tlalpan. Ciudad de México 14269. México. Email:ivanperezneri@hotmail.com

Resumen

La importancia de mirar al pasado de la enfermedad de Parkinson (EP) radica en entender sus primeras descripciones y clasificación para dirigirnos hacia su tratamiento. En documentos de hace 4,000 años se encuentran signos clínicos de la enfermedad, en 1817 James Parkinson la caracterizó e integró como un trastorno neurológico llamándolo "parálisis agitante"; Martin Charcot completó su espectro sindrómico, en donde identificó la bradicinesia, discriminó los distintos tipos de temblor, signos no motores y sugirió el término "enfermedad de Parkinson". Brissaud propuso que el daño en la substantia nigra es la base anatómica de la EP. A partir de la comprensión de su fisiopatología y el desarrollo de modelos experimentales que logran mimetizar las características de la enfermedad, se ha logrado plantear estrategias de tratamiento. Existen distintos modelos con alcances y limitaciones, como la 6-hidroxidopamina, la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), el paraquat y la rotenona. La MPTP fue descubierta por casualidad en usuarios de drogas intravenosas. Aun cuando ningún modelo reproduce completamente la enfermedad, por su fácil reproducibilidad, de signos motores y no motores, la presencia de cuerpos de Lewy y, sobre todo, por lesionar selectivamente a la substantia nigra, el modelo de la neurotoxina MPTP en monos se considera el estándar de oro, convirtiéndolo en un hallazgo fortuito y en una herramienta científica de gran valor.

Palabras clave: Parkinson, modelos, MPTP, parálisis agitante.

Aceptado 3 noviembre 2017

From the origins of paralysis agitans to the development of its experimental model

Abstract

The importance of looking backwards regarding Parkinson disease (PD) lies in understanding its early description and classification to direct us towards its treatment. Documents from 4,000 years ago include clinical signs of the disease, in 1817 James Parkinson described it as a neurological disorder called "paralysis agitans"; Martin Charcot completed the syndrome description, identifying bradikinesia, different types of tremor, non-motor symptoms and the term "Parkinson disease" was employed. Brissaud proposed that damage in the substantia nigra was the underlying pathology of PD. From the elucidation of its pathophysiology and the development of experimental models mimicking some characteristics of the disease, it has been possible to establish some therapeutic strategies. Several models exist which show both advantages and disadvantages, like 6-hydroxydopamine, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), paraquat and rotenone. MPTP was discovered by serendipity in intravenous drug users. Even though no model replicates the whole disease, due to its high reproducibility, the presence of both motor and non-motor symptoms as well as Lewy bodies, and mainly, because of its selectivity for damaging the substantia nigra, the use of MPTP in monkeys is considered the gold standard; thus, a fortunate finding becomes a valuable experimental tool.

Keywords: Parkinson, models, MPTP, paralysis agitans.

La importancia de mirar al pasado de la enfermedad de Parkinson radica en entender las primeras descripciones y su clasificación, así como la separación de otras entidades que también producen temblor.

En documentos vedas (2000-1500 aC), se describían personas "temblorosas" a quienes se aconsejaba el uso de la planta *mucura pruriens*, que contiene alrededor del 3% de L-Dopa. Incluso Hipócrates (460-370 aC) hizo referencia al temblor en algunas personas cuyas manos estaban inquietas. Más tarde, Claudio Galeno diferenció el temblor en reposo del temblor en movimiento¹.

Pero fue hasta 1817 que el médico Alemán James Parkinson describió la enfermedad como parte de un síndrome neurológico, de la que reportó 6 casos caracterizados por "movimiento de temblor involuntario, con disminución de la fuerza muscular, en la movilidad pasiva y activa, con propensión a encorvar el tronco hacia adelante"².

Cincuenta años después, Jean-Martin Charcot³ fue más específico en las descripciones de la enfermedad y enfatizó en la presencia de bradicinesia como parte del síndrome. Charcot y sus alumnos describieron el espectro clínico de la enfermedad, una variante con temblor y otra rígida/acinética.

Charcot fue el primero en sugerir el término "Enfermedad de Parkinson" (EP) e eliminó el de "parálisis agitante" propuesto por el mismo Parkinson, argumentando que los pacientes con la enfermedad no necesariamente presentaban debilidad y no todos tenían temblor, además de tener una variedad de síntomas no motores. Estudiando pacientes en el hospital de Salpêtrière, en París, Charcot desarrollo un protocolo para diferenciar los distintos tipos de temblores, de manera importante en reposo y en acción, así como la descripción de variantes atípicas de la EP, ahora conocidas como parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y atrofia multisistémica.

Gowers, haciendo tributo a Parkinson, habló de la enfermedad en su "Manual de enfermedades del sistema nervioso", describiendo su experiencia con más de 80 pacientes en la década de 1880. Este autor identificó la predominancia masculina de la enfermedad y las deformidades en las articulaciones. En 1888, la describió como "el movimiento de los dedos y las articulaciones metacarpofalángicas [que] es similar al movimiento de los orientales tocando sus pequeños tambores"⁴.

Santiago Ramon y Cajal (1852-1934) junto con Charles Sherrington (1857-1952) distinguieron a la substantia nigra, globo pálido, tálamo y otros núcleos cerebrales, agrupándolos con el nombre de ganglios basales. El primero en proponer al daño en la substantia nigra como base anatómica de la EP fue Brissaud, deducción que hizo por la correlación clínica con un tuberculoma presente en esa área⁵.

El estudio de la enfermedad de Parkinson

Las estrategias para crear nuevos tratamientos para la EP dependen de la investigación con base en modelos experimentales que sirvan como un prototipo de la enfermedad, tratando de reproducirla, incluyendo el daño en la substantia nigra pars compacta, la presencia de agregados citoplasmáticos conocidos como cuerpos de Lewy⁶, síntomas motores y no motores como depresión, anosmia, problemas del sueño, constipación, incontinencia y disfunciones autonómicas, además de ser reproducible en distintos laboratorios. Ninguno de los modelos de EP actuales cuenta con todas las características; sin embargo, los ya existentes han contribuido a entender la fisiopatología de la enfermedad y los blancos terapéuticos⁷.

Un modelo que ha sido empleado por más de 50 años utiliza 6-hidroxidopamina (6-OHDA), un análogo hidroxilado de la dopamina, que en su inicio fue reportado como un agente que causaba disminución de la noradrenalina en el corazón⁸, ahora se sabe que causa una lesión nigroestriatal. Su vía de entrada a las neuronas dopaminérgicas es el transportador de dopamina, el cual tiene alta afinidad por la molécula. Una vez en el citosol, induce la generación de especies reactivas de oxígeno causando citotoxicidad. La neurotoxina se administra por inyección estereotáxica en la substantia nigra o en el estriado. El modelo actual de 6-OHDA carece de los efectos progresivos de la EP, así como la ausencia de formación de cuerpos de Lewy⁷.

En la búsqueda de contaminantes ambientales que produjeran un síndrome parecido a la EP se encuentra el herbicida paraquat, un catión divalente con alto potencial para cruzar la barrera

hematoencefálica, cuya toxicidad se relaciona con el ciclo redox de diaforasas celulares como la oxidasa de NADPH y la sintasa del óxido nítrico, generando superóxido; no obstante, no causa un efecto significativo en la dopamina estriatal.

Por su parte, la rotenona, un pesticida altamente lipofílico, causa toxicidad en especial por la inhibición del complejo I mitocondrial, pero la variabilidad de resultados entre laboratorios con respecto al uso de esta sustancia la hace poco adecuada para utilizarla como estándar. Por último, a principios los 80s en California, varios pacientes jóvenes acudieron a los hospitales presentaban un síndrome muy parecido al de la EP. Lo que tenían en común era el uso de drogas intravenosas, en este caso, la meperidina, contaminada con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Los problemas motores en estos pacientes mejoraban con la administración de L-dopa, y los estudios posmortem confirmaron la pérdida de las estructuras nigroestriatales. El MPTP es altamente lipofílico, por lo cual puede cruzar con rapidez la barrera hematoencefálica,

al estar en contacto con la monoamino oxidasa B, es convertido en 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+), el cual entra a las neuronas dopaminérgicas de la sustantia nigra por el transportador de dopamina. Una vez dentro, bloquea el complejo I de la cadena de transporte de electrones mitocondrial provocando una disminución del ATP, que termina ocasionando citotoxicidad en la célula. El MPTP causa daño en la vía dopaminérgica^{6,9,10} y tiene la ventaja de generar un efecto con facilidad reproducible, además de que, al ser administrado en infusión en un periodo de 30 días, puede inducir la formación de inclusiones de ubiquitina y α -sinucleína¹¹. Aunado a esto, también se ha encontrado que la pérdida de neuronas causada por MPTP no ocurre sólo en la sustantia nigra, sino que en el sistema nervioso entérico puede alterar la motilidad, asemejando otro síntoma de la EP¹².

Por estas razones, ahora el estándar de oro en modelos de EP para el desarrollo de estrategias terapéuticas es el modelo de MPTP/MPP+ en monos, convirtiendo a un hallazgo fortuito en una herramienta científica de gran valor^{7,13,14}.

Referencias

1. García S, López B, Meza EG, Villagómez AJ, Vázquez RC. Breve reseña histórica de la enfermedad de Parkinson. De la descripción precipitada de la enfermedad en el siglo XIX, a los avances en Biología Molecular del padecimiento. *Med int Mex* 2010; 26(4): 350-73.
2. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Whittingham and rowland for sherwood, Needly and Jones 1817.
3. Charcot JM. Leçons sur les maladies du système nerveux 1872.
4. Gowers WR. A manual of diseases of the nervous system 1888.
5. Brissaud E. Leçons sur les maladies nerveuses 1925.
6. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889-909.
7. Tieu K. A Guide to neurotoxic animal models of parkinson's disease. *Cold spring harb perspect med* 2011; 1(1): a009316-a009316.
8. Porter CC, Totaro JA, Burcin A. The relationship between radioactivity and norepinephrine concentrations in the brains and hearts of mice following administration of labeled methyl dopa or 6-hydroxydopamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 150:17-22.

9. Forno LS, DeLanney LE, Irwin I, Langston JW. Similarities and differences between MPTP-induced parkinsonism and Parkinson's disease: Neuropathologic considerations. *Adv Neurol* 1993; 60: 600-8.
10. Fox SH, Brotchie JM. The MPTP-lesioned non-human primate models of Parkinson's disease. Past, present, and future. *Prog Brain Res* 2010; 184: 133-57.
11. Fornai F, Schluter OM, Lenzi P, Gesi M, Ruffoli R, Ferrucci M, et al. Parkinson-like syndrome induced by continuous MPTP infusion: Convergent roles of the ubiquitin-proteasome system and alpha synuclein. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:3413-18.
12. Anderson G, Noorian AR, Taylor G, Annitha M, Bernhard D, Srinivasan S, et al. Loss of enteric dopaminergic neurons and associated changes in colon motility in an MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2007; 207: 4-12.
13. Bezdard E, Przedborski S. Parkinson's disease: animal models-primates. *Park. Mov Disord* 2011; 26: 993-1002.
14. Goetz CG. The history of parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; 1: a008862.

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias