

El Parkinsonismo experimental y las nuevas perspectivas de tratamiento

Horacio Vanegas

Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas

RESUMEN

Esta breve revisión presenta información reciente sobre las bases fisiopatológicas del parkinsonismo tanto idiopático como experimental. Presenta además nuevos intentos por hallar tratamientos más eficaces y duraderos, tales como la implantación intrastriatal de tejidos productores de dopamina, el uso de bloqueadores de glutamato, y la administración de factores de crecimiento neuronal de gangliósidos.

Palabras claves: Núcleos de la base; striatum; globus pallidus; substantia nigra; núcleo subtalámico; parkinsonismo; MPTP; dopamina; glutamato; trasplantes; factores neurotróficos; gangliósidos.

SUMMARY

This short review presents new information regarding the physiopathological bases of both idiopathic and experimental parkinsonism. It also presents new attempts to find more effective and lasting treatments, such as intrastriatal grafting of dopamine producing tissues, the use of glutamate blocking agents, and the administration of neural growth factors and gangliosides.

Key words: Experimental parkinsonism; brain nuclei; new treatment.

Los ganglios basales constituyen uno de los sistemas más complejos que posee el cerebro, y las alteraciones de su funcionamiento dan lugar a síndromes que han sido caracterizados especialmente como trastornos de la motricidad aunque también incluyen trastornos cognoscitivos (1). Los ganglios

basales reciben información directa de prácticamente toda la corteza cerebral, es decir, de las áreas motoras, sensoriales, asociativas y límbicas. Esta información es procesada por varios circuitos internos de los ganglios basales y luego devuelta a la corteza motora y premotora por vía del tálamo (1,2). De esta manera los ganglios basales elaboran los planes para la producción de movimientos, los cuales son ejecutados por la corteza motora mediante sus múltiples sistemas eferentes, especialmente el sistema piramidal.

La información que proviene de la corteza cerebral entra a los ganglios basales por el núcleo caudado y el putamen, también llamados conjuntamente "neostriatum" o simplemente "striatum". Los axones cortico-striatales son excitatorios, y utilizan el glutamato como neurotransmisor. Una vez procesada internamente, la información sale de los ganglios basales por el segmento interno del globus pallidus y la pars reticulata de la substantia nigra, que proyectan al tálamo mediante axones inhibitorios que utilizan ácido gamma aminobutírico (GABA) como neurotransmisor. Según la magnitud de esa inhibición, el tálamo enviará mayor o menor influjo excitatorio hacia la corteza cerebral, cerrando así el gran circuito. Si el influjo excitatorio tálamo-cortical es excesivamente frenado por los núcleos de la base, se producirán síndromes hipokinéticos, como el parkinsonismo; si, por el contrario, el freno GABAérgico es insuficiente, aparecerán hiperkinesias como la corea de Huntington y el balismo. La magnitud de la inhibición ejercida sobre el tálamo depende, por supuesto, del funcionamiento de los circuitos internos de los ganglios basales (1,2).

El parkinsonismo se debe a un trastorno en el circuito interno que va del striatum a la substantia

Presentado en la Academia Nacional de Medicina el 25 de enero de 1993.

nigra y vuelve al striatum (1,2). El striatum inhibe a la substantia nigra mediante axones que liberan GABA y sustancia P, y los axones nigro striatales a su vez liberan dopamina, que ejerce un efecto complejo sobre las neuronas del striatum. En la enfermedad de Parkinson hay una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la substantia nigra, así como de las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe y las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus en el tallo cerebral (1). La enfermedad de Parkinson aparece en personas "maduras" y, con el aumento de la longevidad promedio, se ha venido convirtiendo casi en un problema de salud pública. El tratamiento de elección es la administración de L-DOPA, que es un precursor de la dopamina capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (1,3). De esta manera se persigue aumentar el aporte de dopamina en las sinapsis nigro-striatales. La eficacia de este tratamiento, sin embargo, decae con su uso prolongado, y por eso se han buscado mejores alternativas. Por ejemplo, se trata de "ayudar" a la dopamina mediante la administración de otros agonistas dopaminérgicos del tipo D_2 (como la bromocriptina (3), o hacer más lenta la utilización no cerebral de la L-DOPA mediante inhibidores de la DOPA (o aminoácido)-descarboxilasa periférica tales como la carbidopa (3). Desde hace algunos años se viene ensayando la implantación quirúrgica intraestriatal de tejidos productores de dopamina y otras catecolaminas, como la substantia nigra fetal o la médula suprarrenal (3-5). De esta manera se persigue aumentar el número y la acción de sinapsis dopaminérgicas, aunque no se descarta la posibilidad de que los implantes funcionen mediante la liberación de factores neurotróficos (vide infra). Este procedimiento ha dado resultados prometedores (4,5), aunque todavía se encuentra en fase experimental.

Uno de los principales problemas para el desarrollo de tratamientos más efectivos es la ausencia de la enfermedad de Parkinson en animales, en los cuales los investigadores podrían dilucidar las alteraciones funcionales y ensayar nuevas posibilidades terapéuticas. Paradójicamente, una esperanza considerable ha surgido a raíz de un accidente que en 1982 costó la vida a varios drogadictos en California. Por andar buscando un derivado de la heroína más potente, estos drogadictos se inyectaron una sustancia que les produjo un síndrome de Parkinson hiperagudo, y que fue luego caracterizada químicamente y denominada MPTP

(1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridina). Cuando el MPTP es inyectado en monos u otros animales, son destruidas las neuronas dopaminérgicas y se desarrolla un parkinsonismo que constituye un modelo animal para estudiar la enfermedad.

Además de los tratamientos ya mencionados, en animales con parkinsonismo experimental se ha ensayado con cierto éxito, por ejemplo, el uso de antagonistas de los receptores sinápticos al glutamato, lo cual afecta la función del núcleo subtalámico. Este núcleo forma parte de uno de los circuitos internos de los ganglios basales, y su función parece ser de excitar, mediante glutamato, las neuronas del globus pallidus que inhiben al tálamo (vide supra); en otras palabras, el núcleo subtalámico tiende a producir hipokinesia y su destrucción produce un síndrome hiperkinético denominado hemibalismo (1,2). Por lo tanto, el bloqueo de la acción del glutamato (i.e., del núcleo subtalámico) mejora los síndromes hipokinéticos como el parkinsonismo (3).

La destrucción de las neuronas dopaminérgicas puede ser en cierta medida evitada mediante la administración de factores neurotróficos (6), como por ejemplo el factor de crecimiento neural (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor neurotrófico ciliar (CNTF) y las neurofinas NT-3, NT-4 y NT-5, así como de otros, como los factores de crecimiento de los fibroblastos, el factor de crecimiento epitelial, el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Estas sustancias actúan como "protectoras" y promotoras del desarrollo y la diferenciación neuronal, y su posible uso en enfermedades como la de Parkinson, la de Huntington y la de Alzheimer espera por el éxito de numerosos proyectos de investigación que están actualmente en curso.

Asimismo, la utilización de gangliósidos ha cobrado mucho interés como posible herramienta antiparkinsoniana. Por ejemplo, el gangliósido G_{m1} es una sustancia promotora del crecimiento y diferenciación neuronal, la fosforilación de proteínas y la función sináptica, y se ha demostrado que acelera la recuperación después de ciertas lesiones experimentales del cerebro. Schneider y col. (7) produjeron parkinsonismo experimental en monos mediante la inyección de MPTP, y luego los trataron con gangliósidos G_{m1} . Comparados con los controles, que recibieron suero fisiológico, los monos tratados con G_{m1} se recuperaron casi completamente del

parkinsonismo en 5-6 semanas. Tanto el daño inicial como la recuperación fueron evaluados en términos de actividad general, habilidad para trepar, locomoción y postura, movimientos de miembros superiores e inferiores, habilidad para movimientos finos, bradikinesias, diskinesias, distonía, temblor intencional y de reposo, equilibrio, habilidad para asearse, detención involuntaria de movimientos, rapidez para iniciar movimientos, habilidad para comer, expresión facial, y reacciones de defensa. Post mortem también se comprobaron diferencias marcadas entre los animales tratados y los controles con respecto a contenido cerebral de dopamina y sus metabolitos y enzimas biosintéticas. Los resultados de este trabajo sin duda alguna ofrecen nuevas esperanzas para los pacientes con Parkinson o enfermedades similares.

REFERENCIAS

1. Coté L, Crutcher MD. The basal ganglia. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science, 3a Ed., New York, Elsevier, 1991:647-659.
2. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends in Neurosci 1989;12:366-375.
3. Nutt J G. Therapy of Parkinson's disease. Neurosci Facts 1992;3:85-86.
4. Lindvall O. Neural grafting in Parkinson's disease. Neurosci Facts 1992;3:86-87.
5. Thompson L. Fetal transplants show promise. Science 1992;257:868-870.
6. Fuxe K, Agnati LF. Neurotrophic factors and central dopamine neurons. Neurosci Facts 1992;3:81.
7. Schneider JS, Pope A, Simposon K, Taggart J, Smith MG, DiStefano L. Recovery from experimental parkinsonism in primates with G_{m1} ganglioside treatment. Science 1992;256:843-846.

La Gaceta Médica de Caracas hace 100 años (1893;1:76)

"Los periódicos de Washington del 4 y 5 de mayo próximo pasado, dan cuenta de resultado de los exámenes del Departamento de Medicina de la "Columbian University" de la expresada ciudad. Con tal motivo, hacen mención muy especial del Doctor David Lobo, Secretario de la Legación de Venezuela, quien, sin previa preparación, y después de presentar 18 exámenes consecutivos, ha adquirido, con honor, el grado de Doctor en Medicina de los Estados Unidos de América.

El día 5 de mayo se efectuó á las 2 y 15 p. en el "Albaugh's Opera House, el acto de la repartición de los diplomas; acto á que acudió numerosa concurrencia y que revistió gran solemnidad.

También relatan los citados periódicos detalles

de los banquetes ofrecidos por la Facultad de Medicina á los nuevos graduados y por éstos á aquella en galante retribucción. En ambos fué obligado el Doctor Lobo á tomar la palabra en inglés y en español: con motivo de lo cual un miembro de la Facultad manifestó que, en ésta, había producido general asombro el examen presentado por el Doctor Lobo, pues no tenía idea de que la ciencia estuviera tan adelantada en Sur América.

The Evening News de Washington al hacer la crónica de estos banquetes dice: ((Entre los comensales estaba el Doctor David Lobo, Secretario de la Legación de Venezuela y Profesor de fisiología de la Universidad Central de Caracas quien ha pasado recientemente un brillante examen en la *Columbian University*))✓.