

AREA DE MOVIMIENTOS ANORMALES

SINOPSIS DE ARTICULO

Patogénesis de la enfermedad de Parkinson

Autor: Mario Javier Halfon

Servicio de Neurología. Hospital Británico. Buenos Aires, Argentina

► **Palabras claves:** enfermedad de Parkinson, estrés oxidativo, parkina

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que se caracteriza por presentar temblor, bradicinecia, rigidez y alteración de los reflejos posturales, debido a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la sustancia nigra, y a la presencia de cuerpos de inclusión intracelulares de agregados proteicos llamados *cuerpos de Lewy*, los que en la actualidad se conoce que pueden estar ausentes en algunas formas de EP.

La EP puede ser esporádica en relación a múltiples factores ambientales, o familiar por mutaciones de α -sinucleína y parkina entre otros.

En la patogénesis de la EP esporádica se han implicado numerosos factores: toxinas ambientales, estrés oxidativo, excitotoxicidad, disfunción mitocondrial, factores inflamatorios, y apoptosis.

El primer cambio degenerativo en la EP es la pérdida de terminales nerviosas en el estriado y la acumulación de proteínas en los procesos de las neuronas de la sustancia nigra conocidos como *neuritas de Lewy*. Luego aparece degeneración retrógrada, acumulación de agregados proteicos en los cuerpos neuronales de las neuronas dopaminérgicas (cuerpos de Lewy) y finalmente, gliosis reactiva y muerte celular.

En la forma familiar de la EP ligada a las mutaciones de α -sinucleína, la pérdida de la función normal de esta proteína y el efecto tóxico de la proteína mutante promueven la acumulación de dopamina en el citoplasma. Esto conduciría a estrés oxidativo en los terminales nigroestriados, donde se produce y almacena la mayor parte del neurotransmisor. Además, las mutaciones de los genes que codifican la parkina y la hidrolasa carboxiterminal de la ubiquitina L1 (UCHL1), otras dos proteínas ligadas a formas familiares de la EP, también pueden promover la acumulación citoplasmática de la dopamina al reducir la eliminación de las formas tóxicas de la alfa-sinucleína que pueden permeabilizar las vesículas y así liberar la dopamina en el citoplasma.

Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra están particularmente expuestas al estrés oxidativo, debido a que el metabolismo de la dopamina origina toxinas endógenas como los radicales libres y sus aductos dopamina-quinona. En condiciones normales, el eficiente depósito de la dopamina en vesículas (interior con pH bajo y ausencia de la enzima monoamino-

oxidasa) es la principal forma en que estas neuronas se protegen de los efectos deletéreos de la oxidación de la dopamina.

En la EP, las neuronas dopaminérgicas enfrentan un estrés oxidativo aumentado. Trastornos genéticos o exposición a toxinas ambientales que promueven el estrés oxidativo pueden ser muy dañinos para las neuronas monoaminérgicas, particularmente sensibles a alteraciones en la función antioxidante.

El MPTP, toxina inductora de EP, bloquea el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial disminuyendo los depósitos de ATP intracelular, y puede penetrar en las vesículas dopaminérgicas permitiendo la liberación de la dopamina en el citoplasma y su consiguiente oxidación, además de favorecer la apertura de poros de transición mitocondrial que liberan citocromo activando interleucinas proapoptóticas. Las anfetaminas promueven la acumulación de dopamina en el citoplasma al abolir el ingreso de la dopamina en las vesículas, produciendo neurodegeneración. Los pesticidas pueden inducir degeneración selectiva de neuronas dopaminérgicas, y algunos estudios han encontrado una asociación positiva entre la exposición a pesticidas y la EP. Los pesticidas inhiben el complejo I de la cadena de transporte mitocondrial, similar al efecto del MPTP. En estos casos se menciona el modelo con rotenona que semeja ampliamente la enfermedad de Parkinson humana.

Los cuerpos de Lewy son inclusiones eosinófilas que se encuentran en los somas y axones de las neuronas de la sustancia nigra. Se los puede hallar en la EP, en la enfermedad de Alzheimer y en la demencia con cuerpos de Lewy. Contienen filamentos de α -sinucleína formando protofibrillas, ubiquitina, subunidades de proteosoma, proteínas heat-shock y neurofilamentos. Las protofibrillas de α -sinucleína son deletéreas y constituyen agregosomas que no pueden ser degradados en los proteosomas y terminan acumulándose formando los cuerpos de Lewy.

Aunque la habilidad para secuestrar protofibrillas potencialmente tóxicas puede ser inicialmente beneficiosa para las neuronas dopaminérgicas, cuando las inclusiones ocupan gran parte del citoplasma se tornan perjudiciales. Las moléculas dopamina-quinonas que surgen de la autooxidación de la dopamina pueden mo-



dificar la α -sinucleína formando complejos e inhi-biendo la generación de fibrillas a partir de las proto-fibrillas. Es posible que las protofibrillas aumenten la dopamina citoplasmática al permeabilizar las vesículas sinápticas y entonces se incremente el estrés oxidativo. El estrés oxidativo puede promover el mal plegamiento proteico y exacerbar la agregación de la α -sinucleína en el citoplasma.

Las proteínas mal plegadas o dañadas, incluyendo las que son producto de la acción de los radicales libres, se degradan en el *sistema ubiquitina-proteosoma* (SUP). UCHL1, codificado por PARK5, recicla las moléculas de ubiquitina usadas. La parkina, codificada por PARK2, es una ligasa E3 de ubiquitina que prepara las proteínas para su degradación en el SUP. Su mutación produce una forma juvenil de EP sin cuerpos de Lewy, por lo que se considera que el SUP tiene un rol crucial en la formación de estos agregados proteicos.

La elevación de la concentración de α -sinucleína mal plegada puede superar la capacidad del SUP.

Existe evidencia de que la función del SUP está alterada en la EP esporádica. Los niveles de subunidades

proteosomales en el cuerpo estriado de estos pacientes son normales; sin embargo, habría una pérdida selectiva de la función proteosomal en la sustancia nigra.

Conclusiones

La reducción de la función del SUP puede alterar muchas funciones celulares que descansan en la correcta degradación proteica.

La alteración en la eliminación de la α -sinucleína protofibrilar puede ser directamente tóxica.

La acumulación de α -sinucleína disfuncional puede alterar la homeostasis de la dopamina y aumentar el estrés oxidativo en las neuronas de la sustancia nigra, siendo este la vía final común para la neurodegeneración y desarrollo de las formas esporádicas y familiares de la EP.

Bibliografía sugerida

- Lotharius J, Brundin P. Pathogenesis of Parkinson's disease: Dopamine, vesicles and α -synuclein. Nature 2002, 3:932-942

Esquema que resume las hipótesis actuales en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson

