

Compuestos vegetales con efecto neuroprotector en la enfermedad de Parkinson

Luis Jesús Castillo Pérez¹ y Ángel Josabad Alonso Castro^{2*}

¹ Facultad de Estudios Profesionales Zona Huasteca, Universidad Autónoma de San Luis Potosí

² División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato

* Dirección para correspondencia: angeljosabad@ugto.mx

Se estima que, a escala global, la prevalencia de la enfermedad de Parkinson es del 0.3 % en la población en general, alrededor del 1 % en personas mayores de 60 años y del 3 % en personas mayores de 80 años (Poewe *et al.*, 2017). La enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente en el mundo, en el cual ocurre una disminución del 80 % al 90 % de los niveles de dopamina en el cerebro y hay una pérdida de entre 40 % y 60 % de las neuronas en la sustancia negra del cerebro.

Diversos estudios estiman que la cifra de pacientes con enfermedad de Parkinson se triplicará en el mundo durante las siguientes dos décadas y que, para 2040, será de alrededor de 17 millones (Poewe *et al.*, 2017). Por lo tanto, entre las enfermedades neurodegenerativas, este padecimiento es el de más rápido crecimiento a nivel mundial (Poewe *et al.*, 2017).

La prevalencia de la enfermedad de Parkinson se ha duplicado desde el año 2000. En 2019 se reportaron 8.5 millones de personas en el mundo diagnosticadas con la enfermedad de Parkinson y durante ese mismo año hubo 329,000 muertes debido a esta enfermedad (OMS, 2023). En México, la prevalencia de la enfermedad

de Parkinson varía de 40 a 50 casos por cada 100,000 habitantes por año (Secretaría de Salud, 2018).

La enfermedad de Parkinson causa discapacidad y puede ocasionar demencia. Las personas mayores de 60 años son las más afectadas, pero también hay casos en los que esta enfermedad ocurre en personas de alrededor de 40 años (OMS, 2023). Hasta ahora, las causas de la enfermedad de Parkinson son desconocidas; sin embargo, se han identificado algunos factores como los antecedentes familiares, la contaminación ambiental y ciertos plaguicidas que pueden estar involucrados en el desarrollo de esta enfermedad (OMS, 2023). Investigaciones recientes señalan que las alteraciones en la microbiota intestinal podrían ser uno de los factores desencadenantes de la enfermedad de Parkinson (Tanner y Ostrem, 2024).

La enfermedad de Parkinson

El Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa crónica que causa principalmente trastornos del movimiento. Sus manifestaciones clínicas tienen su origen en la pérdida de células nerviosas en una parte del cerebro llamada sustancia negra. Este trastorno progresivo se manifiesta por signos como temblor, rigidez muscular, lentitud de movimientos, movimientos involuntarios, dificultad para caminar y pérdida de equilibrio. Otras manifestaciones no motoras características

de la enfermedad de Parkinson son la demencia, los trastornos del sueño, el dolor y las alteraciones sensoriales, entre otras (OMS, 2023).

La enfermedad de Parkinson fue dada a conocer en 1817 por James Parkinson, en un estudio donde reportó seis casos, describió el cuadro clínico y estableció el diagnóstico diferencial; él llamó por primera vez a esta condición médica “parálisis temblorosa”.

A lo largo del siglo XX se realizaron importantes descubrimientos en la fisiopatología del Parkinson, identificándose la pérdida de neuronas productoras de dopamina en la sustancia negra del cerebro como una de las principales causas de las manifestaciones clínicas de este trastorno. Dicho hallazgo condujo al desarrollo de tratamientos farmacológicos, como la levodopa, que revolucionaron el manejo de la enfermedad al mejorar significativamente los síntomas motores (Tanner y Ostrem, 2024). La levodopa es usada para mitigar los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, ya que se convierte en dopamina en el cerebro y, por tanto, compensa la deficiencia de este neurotransmisor en los pacientes (Tanner y Ostrem, 2024). Sin embargo, este fármaco ocasiona reacciones adversas como náusea, baja presión arterial, confusión, alucinaciones, estreñimiento, boca seca, diarrea, pérdida del apetito, entre otros (Tanner y Ostrem, 2024). Otro medicamento muy usado para tratar la enfermedad de Parkinson es la combinación de levodopa y carbidopa, que aumenta la cantidad de dopamina en el cerebro (OMS, 2023). Hasta el momento, solo existen tratamientos para reducir los síntomas de esta

enfermedad. Por otra parte, la fisioterapia puede ser de gran ayuda para mejorar la fuerza motora, la movilidad y el equilibrio.

A pesar de los avances en la medicina moderna, es necesaria la búsqueda de tratamientos eficaces y accesibles. La medicina tradicional ha sido una fuente importante de compuestos bioactivos que actualmente se usan para el tratamiento de diversos padecimientos como diabetes, infecciones microbianas y cáncer, entre otros (OMS, 2023). Es pertinente, por tanto, la búsqueda de compuestos de origen natural que puedan ayudar combatir los síntomas asociados con la enfermedad de Parkinson.

Investigaciones mexicanas sobre compuestos vegetales contra el Parkinson

No existen reportes que agrupen todas las plantas mexicanas utilizadas como potencial tratamiento contra la enfermedad de Parkinson, y no hay registros que comprueben de forma científica este potencial medicinal.

En la medicina tradicional mexicana no existe el término “enfermedad de Parkinson”, solo hay afiliaciones culturales como “susto”, “espanto” o “nervios”, que pueden referirse a enfermedades neurodegenerativas o trastornos mentales. Nuestro grupo de investigación está realizando el aislamiento e identificación química de compuestos derivados de plantas medicinales de México, especialmente de las familias Lamiaceae, Orchidaceae, Papaveraceae y Malvaceae, entre otras, que son usadas en el tratamiento empírico de trastornos

como la ansiedad y la depresión. Anteriormente determinamos que algunos de estos compuestos pueden actuar a través del sistema dopaminérgico, que es un blanco terapéutico en la enfermedad de Alzheimer. Estos compuestos de origen vegetal son conocidos como metabolitos secundarios; se trata de compuestos orgánicos producidos por varios organismos, incluyendo las plantas, como un mecanismo de adaptación al estrés ambiental y de defensa ante depredadores y microorganismos patógenos.

Los modelos preclínicos, que incluyen el uso de animales de experimentación, constituyen una etapa importante en la evaluación farmacológica de nuevos compuestos. Antes de realizar un estudio clínico, es necesario presentar la seguridad de un compuesto, la forma en la que actúa y el tiempo que permanece en el organismo. Existe un modelo de inducción de signos asociados con la enfermedad de Parkinson mediante la administración del neuroquímico 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) en la cepa de ratones C57BL/6, la cual presenta una alta susceptibilidad a desarrollar manifestaciones motoras y neurológicas asociadas con la enfermedad de Parkinson. La inyección intraperitoneal de MPTP durante 5 días consecutivos es un modelo bien caracterizado que simula la enfermedad de Parkinson y que ha sido ampliamente usado para la búsqueda de tratamientos potenciales contra esta enfermedad neurodegenerativa. En este modelo se induce una degeneración bilateral del tracto nigroestriatal, lo cual, en los ratones, se traduce en acinesia, bradiquinesia y catalepsia. Este neuroquímico destruye el 60 % de las neuronas en la sustancia

negra del cerebro y disminuye en un 76 % la producción de dopamina. En todos los estudios que se describen a continuación se empleó la cepa de ratones C57BL/6 y se usó el MPTP como agente inductor de síntomas asociados al Parkinson.

El D-pinitol es un compuesto de tipo poliol que identificamos por cromatografía de gases en la planta *Senna septemtrionalis*, conocida comúnmente como retama o candelilla. Esta especie vegetal es nativa de la América tropical y es usada en la medicina tradicional mexicana para tratar la epilepsia y la ansiedad. Estudios recientes de nuestro grupo de investigación indican que este compuesto, administrado de manera oral por más de 20 días, protegió a ratones de la cepa C57BL/6 de tener síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson como pérdidas de la coordinación motora, el equilibrio y la fuerza en las extremidades. D-pinitol disminuyó estos síntomas al evitar la muerte neuronal ocasionada por el agente neurotóxico MPTP.

Otra investigación realizada en México determinó que la administración de silimarina por más de 10 días protegió a las neuronas del daño y muerte ocasionados por el MPTP (Pérez *et al.*, 2014). La silimarina es una mezcla de varios flavonolignanos y se obtiene principalmente del cardo mariano (*Silybum marianum*), una planta de origen europeo. En una investigación posterior, se determinó que la administración oral por más de 7 días de silibina, el compuesto mayoritario de la silimarina, disminuyó el estrés oxidativo y la inflamación en el cerebro de los ratones (Ramírez-Carreto *et al.*, 2023). Este compuesto mejoró también las actividades locomotoras de los ratones.

El ácido valerénico es un compuesto bioactivo de la planta *Valeriana officinalis* que, aunque no es originaria de México, se usa en diversos medicamentos herbolarios avalados por COFEPRIS. La administración del este compuesto 14 días disminuyó la inflamación en el cerebro de los ratones que recibieron el neuroquímico MPTP. El ácido valerénico actúa disminuyendo la neuroinflamación (Rodríguez-Cruz *et al.*, 2020).

Asimismo, el β -cariofileno, un compuesto de tipo sesquiterpeno obtenido del clavo (*Syzygium aromaticum*), mejoró la coordinación motora en los ratones a través de la disminución del estrés oxidativo y de la cantidad de mediadores inflamatorios en el cerebro (Viveros-Paredes *et al.*, 2017).

Los cinco compuestos mencionados (D-pinitol, silimarina, silibina, ácido valerénico y β -cariofileno) han sido probados en animales de experimentación y se descubrió que tienen efectos neuroprotectores. Es decir, podrían prevenir o retardar el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson. Sin embargo, es necesario realizar más estudios, por ejemplo, pruebas de toxicidad y otras pruebas antes de poder efectuar un estudio clínico en seres humanos. Las investigaciones reseñadas constituyen un punto de partida en la búsqueda de compuestos que pueden ayudar a mejorar la calidad de vida de pacientes con la enfermedad de Parkinson. En estudios posteriores se podría cuantificar los niveles de dopamina en el tejido cerebral de los ratones para determinar si alguno de estos compuestos es capaz de incrementar la concentración de dopamina en el cerebro, efecto deseable para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

También sería interesante evaluar la combinación de alguno de estos compuestos con la L-dopa, con el objetivo de disminuir la dosis de L-dopa de manera que se presenten menos efectos adversos. La combinación es posible debido a que estos compuestos de origen vegetal presentan un mecanismo de acción distinto al de la L-dopa.

Perspectivas

La herbolaria mexicana puede ser una fuente importante de biomoléculas activas que puedan prevenir el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson. Nuestro país cuenta con información muy valiosa sobre el uso de plantas medicinales para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central. Sin embargo, los compuestos activos y los efectos farmacológicos de muchas de especies vegetales aún no se han reportado científicamente. En este trabajo hemos mostrado que diversas plantas usadas en la medicina tradicional mexicana tienen compuestos con efectos neuroprotectores en ratones a los que se les indujeron síntomas asociados con la enfermedad de Parkinson. Estos efectos se deben a la disminución de la inflamación, del estrés oxidativo en el cerebro y a la prevención de la muerte neuronal. Los efectos neuroprotectores no implican que puedan ser empleadas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, solamente indican que, en el modelo empleado para los estudios, disminuye la probabilidad de la aparición y desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Si

bien estos datos aportan conocimiento para el posible aprovechamiento de recursos naturales con fines terapéuticos, se requieren más investigaciones antes pasar a la fase de estudios clínicos en seres humanos. Para llegar a ese punto del trabajo se requiere la participación interdisciplinaria de especialistas en biología, farmacología, toxicología, medicina y fitoquímica, entre otras áreas.

Referencias

Organización Mundial de la Salud (2023). Enfermedad de Parkinson. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>.

Pérez-H J, Carrillo-S C, García E *et al.* (2014). Neuroprotective effect of silymarin in a MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Toxicology* 319: 38–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2014.02.009>.

Poewe W, Seppi K, Tanner C *et al.* (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews in Neurology* 3(6):1-21. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>.

Ramírez-Carreto RJ, Zaldívar-Machorro VJ, Pérez-Ramírez DJ *et al.* (2023). Oral Administration of silybin protects against MPTP-induced neurotoxicity by reducing pro-inflammatory cytokines and preserving BDNF levels in mice. *Molecular Neurobiology* 60(12):6774–6788. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03485-7>.

Rodríguez-Cruz A, Romo-Mancillas A, Mendiola-Precoma J, *et al.* Effect of valerenic acid on neuroinflammation in a MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease. *International Brain Research Organization Reports* 8:28–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ibror.2019.12.002>.

Secretaría de Salud (2018). Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención. Guía de referencia rápida. Recuperado de: <https://www.facmed.unam.mx/sq/css/GPC/SIDSS-GPC/gpc/docs/SSA-305-10-RR.pdf>.

Tanner CM and Ostrem JL (2024). Parkinson's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 391(5):442–452. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2401857>.

Viveros-Paredes JM, González-Castañeda RE, Gertsch J *et al.* (2017). Neuroprotective Effects of β -caryophyllene against dopaminergic neuron injury in a murine model of Parkinson's disease induced by MPTP. *Pharmaceuticals* 10(3):60. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph10030060>.

Manuscrito aceptado