

MPTP: TOXINA QUE REPRODUCE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Diana Jasso López

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

Los padecimientos neurodegenerativos asociados a la vejez en humanos son tema de constante investigación en el área de neurociencias. Entre estos desórdenes destacan la enfermedad de Alzheimer, que se caracteriza por alteraciones cognitivas, y la enfermedad de Parkinson, que es un desorden de tipo motor.

Enfermedad de Parkinson

Este padecimiento fue descrito por el médico inglés James Parkinson, en 1817, en un escrito titulado *Essay on the Shaking Palsy* (Ensayo sobre la Parálisis agitante). Se clasifica entre los llamados desórdenes del movimiento, ya que altera el sistema motor de los individuos. Es una enfermedad progresiva que afecta al 1% de la población mundial mayor de 60 años, y no parece tener un componente genético o racial importante. Se manifiesta inicialmente por un temblor constante de las manos, a lo que le sigue una dificultad para la ejecución de movimientos y lentitud generalizada. Posteriormente se presenta rigidez que, en las últimas etapas del padecimiento, llega a ser total¹. Así, las personas que la padecen llegan a un estado final de inmovilidad completa (véase la figura 1).

Etiología de la enfermedad de Parkinson y del parkinsonismo

La etiología de la enfermedad de Parkinson no se conoce, la hipótesis más aceptada es atribuirla al resultado de

una combinación de pérdida neuronal por envejecimiento y factores tóxicos ambientales. Es pertinente aclarar que el término "parkinsonismo" se refiere al desarrollo de síntomas similares (temblor, acinesia, rigidez, acatisia) que siguen a la administración de neurolepticos (fenotiacinas o butirofenonas, por ejemplo) usados para el tratamiento de psicosis, así como a los producidos por intoxicación con monóxido de carbono o disulfuros de carbono y manganeso. Hay también una forma postencefalítica de este síndrome.

Lesión cerebral

Al realizar el análisis *post mortem* de individuos que padecían la enfermedad de Parkinson, se observó que la característica principal y más constante de ésta, es un daño muy notable en una estructura que se encuentra en la base del cerebro denominada sustancia nigra² (se llama así porque que presenta un pigmento llamado neuromelanina de color oscuro). La sustancia nigra, morfológica y neuroquímicamente, se divide en dos partes: una compacta que tiene neuronas dopaminérgicas y otra reticulada que tiene neuronas GABAérgicas.

Alternativas de tratamiento

En la enfermedad de Parkinson hay una degeneración neuronal en la parte compacta de la sustancia nigra. Debido a que estas neuronas presentan dopamina como neurotransmisor, a la gente

FIGURA 1



Ejemplo de un enfermo parkinsoniano. Nótese la postura flexionada debido a la rigidez muscular característica de esta enfermedad.

que padece la enfermedad se le ha dado un precursor de la dopamina llamado L-dihidroxifenilalanina (L-dopa), para que de alguna manera reemplace a la dopamina que se perdió. Cuando comienza el tratamiento con la L-dopa los síntomas del parkinsonismo se reducen notablemente, sin embargo, después de algunos años los parkinsonianos empiezan a presentar síntomas motores colaterales que se caracterizan por movimientos de tipo involuntario (distonía facial-lingual-faringe, corea y atetosis)³. Otro tratamiento que se ha venido desarrollando, y que aún está en fase de investigación, es el uso de trasplantes al cerebro, con el fin de recuperar el tejido de la sustancia nigra que está dañado. Los trasplantes se hacen de tejido cerebral embrionario o de médula adrenal, principalmente, y en algunos casos sí se ha visto una clara disminución de los síntomas⁴, aunque también hay reportes de que sólo un bajo porcentaje de pacientes se benefician con esta intervención. Estos datos nos indican que aún no se ha encontra-

do una alternativa que cure totalmente la enfermedad en la mayoría de los pacientes.

Otra manera de enfocar el problema, ha sido el tratar de conocer las causas del parkinsonismo, para poder realizar tratamientos preventivos. En este contexto, se ha visto que no es una enfermedad de tipo genético, no parece tener alguna preferencia racial, y se ha especulado en la posibilidad de que sustancias ambientales o endógenas la provoquen. Es por esto que se ha despertado un gran interés por estudiar una sustancia llamada 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP).

MPTP como modelo de la Enfermedad de Parkinson

William Langston, en 1983⁵, reportó la existencia de varios jóvenes parkinsonianos; esto llamó mucho la atención, ya que el parkinsonismo rara vez se presenta en jóvenes, además todos ellos tenían características comunes como la de ser farmacodependientes y habían consumido heroína. A raíz de esto, Langston y su grupo investigaron el tipo de heroína sintética que habían estado consumiendo estas personas, y descubrieron que estaba contaminada con nuevas sustancias alucinógenas, una de las cuales era el MPTP.

Posteriormente se probó el efecto que tenía el MPTP en otras especies de primates y se vio que provocaba déficits motores muy importantes, similares a los del Parkinson idiopático (véase la figura 2A), además de que también tenían una lesión importante en la parte compacta de la sustancia nigra, decremento en la concentración de dopamina y respondían al tratamiento con L-dopa (véase la figura 2B)⁶. Este tipo de pruebas se hicieron en roedores y se encontró que la cepa de ratones C57/BL era particularmente susceptible a los efectos del MPTP; los animales presentaron déficits motores muy pronunciados y daño en la sustancia nigra⁷.

Estos hallazgos llevaron a proponer al MPTP como la neurotoxina que mejor reproduce la sintomatología de la enfermedad de Parkinson en animales.

Mecanismo de acción del MPTP

Se han realizado muchos estudios en primates y roedores, para dilucidar el mecanismo de toxicidad del MPTP. Actualmente se sabe que el MPTP cuando se inyecta sistémicamente en el organismo, puede penetrar al cerebro, ya que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Una vez dentro del cerebro, se distribuye en varios sitios, sin embargo, se retiene por mayor tiempo en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. Cuando el MPTP se encuentra en el cerebro, en las células gliales, la monoamino oxidasa tipo B lo transforma a otro metabolito 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridina (MPDP+) el cual se oxida y se forma el ion 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+) (véase la figura 3). Este último, causa la muerte de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, ya que puede penetrar a dichas neuronas por medio del acarreador de dopamina. Una vez en el interior de las neuronas, pasa a las mitocondrias por un mecanismo dependiente de energía e inhibe a una enzima de la cadena respiratoria (dinucleótido de nicotinamida y de adenina), con lo que se pierde el metabolismo energético y se produce la muerte neuronal⁸.

Algunos aspectos importantes de las investigaciones realizadas con el MPTP

Con el desarrollo de modelos animales de la enfermedad de Parkinson en primates y roedores con el MPTP y MPP+, se han podido estudiar sus efectos

en la coordinación motora y los mecanismos por los que se producen. De este modo se sabe qué núcleos del cerebro se alteran o cambian de funcionamiento con estas neurotoxinas, lo que ayuda a entender mejor algunas de las alteraciones de este padecimiento. Al respecto, se ha visto que un conjunto de núcleos denominados ganglios basales, donde se encuentra la sustancia nigra, tienen una participación muy importante en el desarrollo de deficiencias motoras. De hecho, esto se empezó a conocer desde que se realizaron experimentos en varias especies de animales, provocando lesiones o ablaciones de núcleos particulares de los ganglios basales.

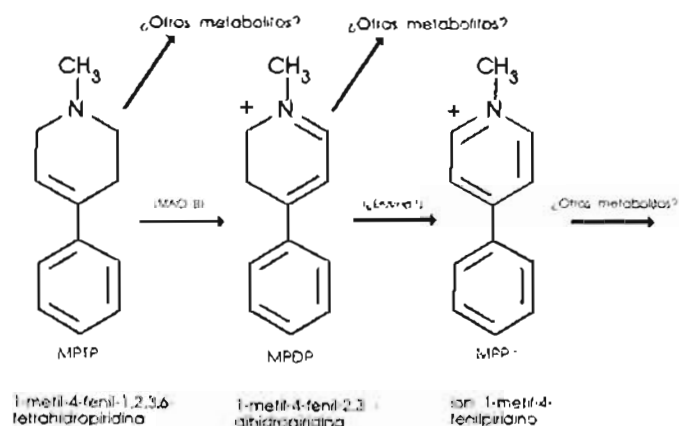
El hecho de que una neurotoxina como el MPTP reproduzca los síntomas del parkinsonismo en humanos, ha llevado a la idea de que algunas sustancias relacionadas estructuralmente con esta neurotoxina producen el Parkinson idiopático. Se ha dado particular importancia al *paraquat*, un herbicida que es análogo estructuralmente al MPP+, ya que se ha observado una cierta relación entre la incidencia de parkinsonismo en las regiones en donde se utiliza, sin embargo, la relación

FIGURA 2



Primate al que se le administró MPTP por vía sistémica. Se puede observar la rigidez que se produce y que conlleva a una postura flexionada similar a la de un humano enfermo de Parkinson. B) Efecto de la L-dopa en el mismo primate al que se le aplicó MPTP. El animal recobra su postura normal, mejorando de los síntomas parkinsonianos.

FIGURA 3



Conversión del 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) a 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridina por medio de la monoaminoxidasa B (MAOB), y luego de este último al ion 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP⁺).

no está muy clara. También se ha postulado que algunas sustancias endógenas del humano con semejanza estructural al MPP⁺ podrían causar la enfermedad.

El descubrimiento del MPTP ha llevado a desarrollar modelos más precisos de la enfermedad de Parkinson sobre todo en primates, lo que ha permitido realizar investigaciones del tipo de déficits motores que se presentan en el parkinsonismo, las posibles estructuras involucradas para que éstos se den, y los núcleos que se lesionan. Además de estudiar los enfoques mencionados, en los que se conoce mejor una enfermedad y el funcionamiento de un sistema, es importante hacer notar que una ventaja de tener modelos animales experimentales adecuados es que permite la búsqueda de compuestos farmacológicos, en este caso relacionados con la dopamina, que de alguna manera puedan mejorar las alteraciones que se presentan en una enfermedad ya declarada.

Agradecimiento

La autora desea expresar su agradecimiento a la Maestra Clorinda Arias Álvarez por la revisión del presente trabajo.

Bibliografía

1. Albin, R., Young, A. B. y Penney, J. B., "The functional anatomy of basal ganglia disorders", *Trends in Neurosciences*, Vol. 12, 1989, pp. 366-375.
2. Jankovic, J., "Pathophysiology and clinical assesment of motor symptoms in Parkinson's disease", en *Handbook of Parkinson's disease*, Editor Koller, W. C., Marcell Dekker, USA, 1987, pp. 99-126.
3. Zigmond, M. J. y Stricker, E. M., "Animals models of Parkinsonism using selective neurotoxins: Clinical and basic applications", *International Review of Neurobiology*, Vol. 31, 1989, pp. 2-79.
4. Madrazo, I., Drucker-Colín, R., Díaz, V., Martínez-Mata, J., Torres, C. y Becerril, J. J., "Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease", *New England Journal of Medicine*, Vol. 316, 1987, pp. 831-834.
5. Langston, J. W., Tetrad, J. W. e Irwin, I., "Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine analog synthesis", *Science*, Vol. 218, 1983, pp. 979-980.
6. Burns, R. S., Chuang, C. C., Sanford, P. M., Ebert, M. H., Jacobowitz, D. M. y Kopin, I. J., "A primate model of Parkinsonism: Selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 80, 1983, pp. 4546-4550.
7. Hoskins, J. A. y Davis, L. J., "The acute effect on levels on catecholamines and metabolites in brain, of a single dose of MPTP in 8 strains of mice", *Neuropharmacology*, Vol. 28, 1989, pp. 1389-1397.
8. Langston, J. W., "MPTP and Parkinson's disease", *Trends in Neurosciences*, Vol. 8, 1985, pp. 79-83.