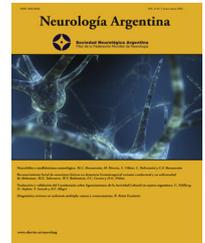




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Editorial

Extensa travesía en la investigación de la enfermedad de Parkinson[☆]



Extensive journey in the investigation of Parkinson's disease

El artículo recientemente publicado por Serge Przedborski¹ destaca los hitos científicos, en esta extensa travesía de 200 años, en el conocimiento de la enfermedad de Parkinson (EP).

El hito que nos convoca es la descripción inicial, en el año 1817, cuando James Parkinson, un cirujano, paleontólogo, farmacéutico, geólogo y activista político, publica su *Ensayo de parálisis agitante*².

Si bien existe mención de cuadros símil-EP, en la literatura antigua (incluyendo alguna mención Bíblica³) es James Parkinson quien describe detalladamente este cuadro como una entidad neurológica, caracterizada por la presencia de una singular asociación de temblor, bradicinesia y ausencia de movimientos voluntarios (acinesia).

Cincuenta años más tarde, la escuela francesa, principalmente con Jean-Martin Charcot, realiza en esos tiempos un singular aporte al conocimiento, resaltando varios aspectos hoy extensamente reconocidos en la EP.

La ocurrencia de rigidez, bradicinesia, con o sin temblor, comprende un extenso número de condiciones que en la actualidad se describen como parkinsonismos, aun cuando en el 80% de los casos esta asociación corresponde a una EP idiopática.

La ocurrencia de diferentes formas clínicas de la enfermedad es ya mencionada en estas etapas tempranas, mencionándose variantes tremorígenas, acineto-rígidas o variantes indicativas de cuadros, en la actualidad, definidos como *parkinsonismo-plus* con hallazgos característicos (por ej., postura erecta camptocormia)³.

La clara observación de estos semiólogos permite identificar manifestaciones no motoras como parte de este cuadro, incluyendo síntomas psiquiátricos y del humor, cognitivos, dolor, fatiga y síntomas disautonómicos.

De esa etapa descriptiva se pasó luego a l intentar correlacionar los síntomas con estructuras anatómicas específicas. Así, Constantin Tretiakoff (1892-1958) es el primero en reportar la presencia de la depigmentación de la sustancia nigra (SN), así como la pérdida microscópica de neuronas, gliosis y describir cuerpos de Lewy^{1,3}.

Este hallazgo contribuyó a comprender que en la EP la afectación no se encuentra restringida a la SN, sino que estructuras como el estriado cobrarían entonces un papel relevante y permitirían identificar una vía dopaminérgica-nigroestriatal y a la dopamina (DA) como un neurotransmisor (Arvid Carlsson, 1957). Estas observaciones condujeron a identificar subregiones de la SN, siendo la pars compacta la más afectada y la que contiene el mayor número de neuronas pigmentadas, hipotetizándose entonces que la neuromelanina conferiría a estas neuronas una vulnerabilidad particular a procesos neurotóxicos⁴.

A mediados del siglo xx la DA pasa a tener un papel relevante, identificándose altas concentraciones de DA en el estriado y a partir de allí los estudios que permiten el empleo de la L-dopa como primer tratamiento efectivo en controlar la sintomatología de los pacientes con EP. En esta etapa deben destacarse las figuras de Birkmayer y Hornykiewicz, que en 1961 fueron los primeros en implementar un tratamiento L-dopa por vía intravenosa y más tarde Cotzias (Cotzias, 1968) con L-dopa por vía oral⁴.

Sin embargo, luego del entusiasmo inicial, el empleo crónico de L-dopa trajo aparejado efectos adversos que incluyen la psicosis por L-dopa, las fluctuaciones motoras y las discinesias, que fueron inicialmente atribuidas exclusivamente a una estimulación no pulsátil.

A partir del interés en identificar las causas de estas discinesias se comienza a destacar el papel de diferentes

[☆] Comentario sobre artículo de Przedborski S. The two-century journey of Parkinson disease research. Nat Rev Neurosci. 2017;18(4):251-259. doi: 10.1038/nrn.2017.25.

receptores dopaminérgicos y la necesidad de una estimulación continua, no pulsátil, desarrollándose nuevas formulaciones de L-dopa y agonistas dopaminérgicos que pudieran reducir o evitar la ocurrencia de estos efectos.

En todos los casos, la posibilidad de contar con un modelo experimental de la EP fue otro de los hitos significativos; la posibilidad de contar con el modelo de 6 hidroxidopamina (6-OHDA) permitió progresar en nuevas estrategias terapéuticas. Ello facilitó el desarrollo de estrategias de trasplante neuronal, incluyendo células pluripotentes, diferenciadas en neuronas dopaminérgicas.

La excelente respuesta a la L-dopa hizo que se abandonaran técnicas ablativas que habían predominado en la década de los 50. Sin embargo, la ocurrencia de fluctuaciones y discinesias severas dieron paso a técnicas de estimulación cerebral profunda (DeLong y Benabid, 2014), destacándose la estimulación subtalámica como diana efectiva⁵. Encaminándose en la actualidad a técnicas menos invasivas, como la cirugía de ultrasonido focalizada guiada por resonancia magnética.

Comprender los circuitos involucrados y la conceptualización de las vías directas e indirectas permitió, en los inicios de la década del 90, reconocer la participación de otros neurotransmisores y la regulación de los mismos por segundos mensajeros, promoviendo así nuevas vías de abordajes terapéuticos no limitados a la transmisión dopaminérgica exclusivamente.

El descubrimiento accidental, a fines de 1970, de 1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina (MPTP, análogo-opioide de síntesis) en un grupo de adictos que desarrollaron un cuadro parkinsoniano permitió en estudios post mortem identificar una marcada reducción de actividad en el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Entonces, la disfunción mitocondrial se asumió como uno de los mecanismos fisiopatogénicos de la EP, hipotetizándose la EP como una citopatía mitocondrial⁶. Sin embargo, sólo excepcionales casos de mutaciones genéticas mitocondriales fueron identificados como causales de EP.

Si bien la posibilidad de un factor hereditario en la EP fue inicialmente postulado por William Gowers en los inicios del siglo XX, es en 1997, con el descubrimiento de la mutación de alfa sinucleína, cuando se produjo una revolución en la comprensión en los factores causales, así como en los mecanismos fisiopatogénicos de la EP¹.

El advenimiento de nuevas técnicas de secuenciación genética permitió identificar diferentes formas familiares de EP con herencia autosómica dominante y recesiva, así como extender las presentaciones fenotípicas y permitir reconocer nuevos genotipos.

El hallazgo de mutaciones como parkina 2 y pink1 permitieron establecer un claro puente entre factores genéticos y depuración mitocondrial (mitofagia, fusión-fisión mitocondrial).

De igual modo, los hallazgos genéticos permitieron establecer alteraciones en la calidad y el control de proteínas con alteraciones en los sistemas de degradación proteica que envuelven a los sistemas ubiquitina-proteosoma, chaperonas, autofagia, etc.

En efecto, recientemente se reconoce que los individuos heterocigotos para la mutación de glucocerebrosidasa poseen un riesgo incrementado de desarrollar EP, implicando así

mecanismos de disfunción lisosomal y autofagia. Nuevas mutaciones VPS 35 reconocen un nuevo actor en este proceso de degradación proteica, los denominados retrómeros⁷.

Sin embargo, innumerables estudios epidemiológicos hacen mención a factores ambientales modificadores de riesgo de EP; así se mencionan, la exposición a tóxicos como metales, pesticidas, consumo agua de pozo y otros factores que potencialmente podrían reducir el riesgo, como el consumo de café, mate y tabaco.

En los últimos años se ha destacado el papel de la neuroinflamación en la fisiopatogenia de la EP como uno de los mecanismos de perpetuación y progresión de la enfermedad, con activación de la microglía y la astrogliosis.

Otra teoría reciente incluye la transmisión priónica de alfa sinucleína mutada, sus oligómeros, entre neuronas, afectando la funcionalidad neuronal, conectividad y llevando a la muerte neuronal.

Nuevos desafíos plantean a la EP como una afección multisistémica con un posible papel de la microbiota intestinal en el proceso patogénico de la EP.

Entre otros hitos a mencionar, cabe destacar el papel de las neuroimágenes, imagen por resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones y tomografía de emisión por fotón único, con diferentes marcadores.

En los últimos años, la redefinición de la EP a partir de biomarcadores tempranos es uno de los aportes relevantes en el desafío por comprender esta compleja entidad.

Finalmente, el gran desafío a futuro es la identificación de biomarcadores con alto grado de especificidad y sensibilidad, capaces de identificar subtipos de enfermedad y propender al desarrollo de medicina de precisión en EP⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Przedborski S. The two-century journey of Parkinson disease research. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18:251-9, <http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2017.25>.
- Parkinson J. *An essay on the shaking palsy member of the Royal College of Surgeons.* London: Sheewood, Neely and Jones; 1817.
- Goetz CG. The history of Parkinson's disease: Early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1:a008862, <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a008862>.
- Lees AJ, Tolosa E, Olanow CW. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias and Melvin Yahr. *Mov Disord.* 2015;30:19-36, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26120>.
- DeLong MR, Benabid AL. Discovery of high-frequency deep brain stimulation for treatment of Parkinson disease: 2014 Lasker Award. *JAMA.* 2014;312:1093-4, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.11132>.
- Langston JW. MPTP: Insights into the etiology of Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1987;26 Suppl 1:2-10 [review]. PubMed PMID: 3556187.
- Wang W, Ma X, Zhou L, Liu J, Zhu X. A conserved retromer sorting motif is essential for mitochondrial DLP1 recycling by VPS35 in Parkinson's disease model. *Hum Mol Genet.* 2017;26:781-9, <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddw430>. PubMed PMID: 28040727.

-
8. Espay AJ, Brundin P, Lang AE. Precision medicine for disease modification in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:119-26, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.196>.

1853-0028/© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.07.006>

Emilia M. Gatto

Correo electrónico: emiliangatto@gmail.com