

RESEÑA

EFFECTO DE LA INACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS D₂ Y DE LA MANIPULACIÓN DEL NÚCLEO SUBTALÁMICO SOBRE LA CONDUCTA MOTORA EN MODELOS DE HEMIPARKINSONISMO EN ROEDORES

D.M. Nancy Pavón Fuentes

Dpto Neuroinmunoquímica, Centro Internacional de Restauración Neurológica, Avenida 25, No. 15805, entre 158 y 160, Playa, Código Postal 11300, Ciudad de La Habana, Cuba.

E-mail: nancy@neuro.ciren.cu

Diciembre de 2006.

TRABAJO PRESENTADO EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE DOCTORA EN CIENCIAS MÉDICAS.

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza clínicamente por: temblor durante el reposo, rigidez muscular, disminución en la cantidad de movimientos voluntarios (hipocinesia), así como reducción de la velocidad y amplitud de estos (bradicinesia). Actualmente, la EP es considerada como un trastorno del sistema nervioso central que afecta a los ganglios basales, término acuñado por el uso para referirse a los núcleos grises de la base del encéfalo. Estos núcleos conforman una unidad compleja que tiene múltiples conexiones aferentes y eferentes con regiones de la corteza cerebral, cerebelo, tálamo motor y varias estructuras subcorticales.

Los signos cardinales de la EP, derivan de la deficiencia de dopamina estriatal y constituyen el objeto principal de todas las aproximaciones terapéuticas que existen actualmente. De manera que el tratamiento actual de la EP se basa en la utilización de fármacos que intentan compensar el déficit dopaminérgico nigroestriatal. La levodopa constituye el tratamiento sintomático más eficaz, sin embargo, con el uso prolongado de este medicamento aparecen complicaciones motoras como los movimientos involuntarios (disquinesias) y las fluctuaciones en la respuesta motora. Consecuentemente después de 5 años de tratamiento los efectos beneficiosos de la levodopa disminuyen y aparecen complicaciones motoras de difícil tratamiento. Todos estos hechos han contribuido a que el énfasis de las investigaciones fisiopatológicas con intervenciones terapéuticas en la EP, se haya centrado en los últimos años, en entender el origen de las disquinesias y en buscar nuevas alternativas terapéuticas para la enfermedad.

Los propósitos del presente trabajo estuvieron centrados en desarrollar un modelo experimental de parkinsonismo con disquinesias inducidas por levodopa, evaluar la participación de los receptores dopaminérgicos D₂ en el origen de ellas, así como analizar el efecto del trasplante de células dopaminérgicas dentro de algunos núcleos de los ganglios basales, sobre la conducta motora parkinsoniana.

En la última década se han producido importantes avances en el entendimiento de la fisiopatología de los ganglios basales, la función dopaminérgica y el origen de las disquinesias. Los resultados presentados en este trabajo demuestran la participación de cambios que tienen lugar en la actividad de los núcleos que forman parte de la vía indirecta del circuito motor, en la génesis de las complicaciones motoras asociadas al tratamiento con levodopa en el estado parkinsoniano y en el impacto de la reinervación dopaminérgica del núcleo subtalámico sobre la conducta motora en el modelo experimental de hemiparkinsonismo en ratas.

Se reporta, por primera vez, la caracterización morfológica, conductual y molecular de un modelo de disquinesias en ratones salvajes y mutantes que carecen del receptor dopaminérgico D₂, lo cual constituye una de sus principales novedades científicas de la tesis. En el trabajo se describe un modelo experimental de disquinesias inducidas por la administración crónica e intermitente de una dosis fija (20 mg/kg de peso) de levodopa en ratones, previamente parkinsonizados por inyección de la neurotóxica con 6-OHDA en la sustancia negra. La levodopa en ratones hemiparkinsonizados indujo la aparición, de manera progresiva, de movimientos anormales involuntarios similares a las disquinesias presentes en el humano y modificó la expresión de neuropéptidos (encefalina y dinorfina) en las neuronas estriatales. Todos estos cambios hicieron posible considerar este modelo experimental como adecuado para el estudio de las bases etiopatogénicas de esta importante complicación. Por otro lado, la tesis aporta evidencias sobre la participación decisiva de los receptores dopaminérgicos D₂ en la génesis y fisiopatología de las disquinesias de la porción axial del cuerpo y de las extremidades. Se muestra cómo la administración de levodopa es capaz de inducir la aparición de movimientos involuntarios anormales en ratones con delección genética de los receptores dopaminérgicos D₂ hemiparkinsonizados, aunque la distribución somatotópica, la frecuencia e intensidad con que se presentan estos movimientos varían en comparación con los que se observan en ratones de cepas salvajes.

También se abordan en el documento otros resultados novedosos tales como la caracterización conductual de la lesión neurotóxica por 6-OHDA de las terminales dopaminérgicas que llegan en el núcleo subtalámico y el efecto de la reinervación dopaminérgica de dicho núcleo por trasplante de células mesencefálicas fetales. Se evidencia que la actividad motora del animal puede ser alterada, no solo por la inyección unilateral de 6-OHDA en la porción compacta de la sustancia negra; sino que la inyección unilateral de esta neurotoxina en el núcleo subtalámico también induce cambios significativos en la conducta de giro inducida por agonistas dopaminérgicos. Estos cambios conductuales se corresponden con una pérdida selectiva de las neuronas dopaminérgicas que inervan al núcleo subtalámico. Adicionalmente, se demuestra que las células dopaminérgicas fetales trasplantadas son capaces de sobrevivir e integrarse cuando son trasplantadas dentro del cuerpo estriado y el núcleo subtalámico de animales adultos; aunque muestran una mejor supervivencia en el cuerpo estriado que en el núcleo subtalámico debido, posiblemente, a la existencia de condiciones ambientales locales en el NST que no favorecen extensos crecimientos de estas células. Sin embargo, la reinervación dopaminérgica de este núcleo mediante el trasplante acentúa la asimetría conductual que se registra en la actividad rotatoria inducida tanto por D-anfetamina como por apomorfin. Estos resultados permitieron concluir que el núcleo subtalámico no parece ser un blanco útil para la ubicación de células dopaminérgicas con fines terapéuticos. La liberación de dopamina en este núcleo por parte de las células trasplantadas, puede inducir importantes modificaciones mediadas por varios tipos de receptores en la actividad de las neuronas de este núcleo.

El documento original está formado por 11 secciones (Introducción, Revisión Bibliográfica, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Conclusiones, Recomendaciones, Anexos, Referencias Bibliográficas, Autobiografía y Agradecimientos). Consta de 139 páginas que incluyen 33 figuras y siete tablas.

La Revisión Bibliográfica brinda un marco teórico donde encontrar información previa sobre la enfermedad de Parkinson, el funcionamiento de los ganglios basales en condiciones normales y en el estado parkinsoniano; los sistemas dopaminérgicos del cerebro medio; modelos experimentales de EP con énfasis en los modelos de roedores; las complicaciones motoras del tratamiento con levodopa y el trasplante como alternativa terapéutica para la enfermedad. La sección de Materiales y Métodos aborda tanto los métodos utilizados en cada modelo experimental estudiado como las técnicas de evaluación respectivas desde el punto de vista conductual, morfológico y molecular. En las secciones Resultados y Discusión, se realiza una detallada descripción de los aspectos siguientes: lesión con 6-OHDA, tratamiento crónico con L-DOPA y evaluación conductual en modelos experimentales de hemiparkinsonismo diseñados en ratones; tratamiento crónico con L-DOPA en ratones hemiparkinsonizados que carecen de receptores dopaminérgicos D_2 y evaluación conductual; métodos de lesión y técnicas neurorestaurativas en modelos experimentales de hemiparkinsonismo diseñados en ratas.

Al final de la discusión se incluye un subcapítulo de consideraciones finales en el que después de una mirada integrada y crítica de la discusión de los resultados, se puntualizan algunos aspectos. Se plantea que la aparición de disquinesias inducidas por L-DOPA, puede ser el resultado de poderosos mecanismos compensatorios, por medio de los cuales, las neuronas del cuerpo estriado se adaptan a una disminución en la entrada de impulsos dopaminérgicos, tales como aumento de la liberación presináptica de DA o cambios en la sensibilidad de receptores postsinápticos dopaminérgicos de las neuronas estriatales. Los receptores dopaminérgicos D_2 , especialmente, los que se encuentran sobre neuronas estriatales gabaérgicas espinosas de mediano calibre (origen de la vía indirecta del circuito motor de los ganglios basales) participan de manera decisiva en la génesis y fisiopatología de las disquinesias. La liberación de dopamina en el núcleo subtalámico, a través de células mesencefálicas fetales trasplantadas, es capaz de inducir importantes modificaciones en la actividad de las neuronas de este núcleo que se traducen en modificaciones en la conducta motora del animal hemiparkinsoniano. De manera que en sentido general, los hallazgos encontrados en este trabajo de tesis confirman y aportan nuevas evidencias experimentales sobre la importancia de la participación de las estructuras que forman la vía indirecta del circuito de los ganglios basales en la conducta motora del modelo de hemiparkinsonismo en roedores. Y a su vez, muestran sitios potencialmente manipulables dentro de esta vía y su impacto sobre la modulación de la conducta del animal.

El trabajo está sustentado por 331 citas bibliográficas, de las cuales, el 80 % corresponde a los últimos 10 años. Los resultados que forman parte del trabajo han sido objeto de siete publicaciones en revistas internacionales y han sido presentados en 36 encuentros científicos. Por otra parte, algunos datos aquí presentados han sido premiados en el Concurso Premio Anual de Salud en forma de resultados parciales y la tesis fue seleccionada para ser presentada a la convocatoria del Premio Anual de la Salud que otorga el Ministerio de Salud Pública de Cuba.