Teoría del Estrés oxidativo en la Etiología de la Enfermedad de Parkinson

ESTRÉS OXIDATIVO

Los Radicales Libres (RL) actúan sobre el DNA mitocondrial, que es muy susceptible al estrés oxidativo, y existe evidencia de que este mecanismo está implicado en procesos carcinogénicos. También los RL producen oxidación de las proteínas, con la consiguiente desconfiguración estructural de las mismas. A nivel de los lípidos, inducen peroxidación lipídica que conlleva la alteración de la permeabilidad de la membrana celular y el correspondiente daño y muerte celular[9]. Los peróxidos lipídicos generados en estas reacciones en cadena representan un índice del daño celular por RL, y pueden medirse, por ejemplo el malonildialdehído (MDA).

En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre los factores que promueven la oxidación y los factores protectores que regulan la formación de RL.

La hipótesis del estrés oxidativo en la patogenia de distintas enfermedades se refiere a un disbalance entre la formación de radicales libres, como el radical superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH^-), y los procesos de defensa antioxidante. El daño oxidativo está involucrado directamente en diversas afecciones del sistema nervioso central tales como la isquemia cerebral, el traumatismo craneoencefálico y enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la EP, la enfermedad de Alzheimer o la Esclerosis Lateral Amiotrófica.

La hipótesis de que los RL y el estrés oxidativo contribuyen de manera sustancial en la patogénesis de la Enfermedad del Parkinson (EP) deriva fundamentalmente de los datos bioquímicos e histopatológicos puestos en evidencia en tejido de pacientes parkinsonianos y se apoya en hallazgos de estudios in vitro y de la experimentación animal, como el modelo de parkinsonismo inducido por el 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) o el potencial efecto neurotóxico de la L-Dopa.

-Efecto tóxico del MPTP

Es conocido que el MPTP, a través de su metabolito, el 1-metil-4-fenilpiridina (MPP^+), produce una disfunción mitocondrial por inhibición directa del Complejo I mitocondrial. Esta disfunción mitocondrial puede por sí misma dar lugar a una formación excesiva de RL. Pero también se ha descrito que la interacción de MPP^+ con ciertas moléculas como el NADH dehidrogenasa mitocondrial, provoca un aumento de peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo. Chiueh y col.han demostrado además que el efecto tóxico inducido por el MPTP está relacionado con un exceso de producción de radicales libres, secundario a la liberación de dopamina inducida por la administración del tóxico. Sin embargo, Luquin y col. tras un estudio

en ratas pretratadas con desferoxamina a las que se inyectó intraestriatalmente MPP^+, concluyen que la producción de radicales libres no es el principal mecanismo de toxicidad neuronal ligado al MPTP.

-Metabolismo de la dopamina y estrés oxidativo

La dopamina, y las aminas en general, son la fuente más importante de radicales libres del organismo. Por cada mol de amina oxidado, se forma un mol de peróxido de hidrógeno. En la EP, en que existe un aumento del turnover de dopamina, a lo que se suma el tratamiento adicional con L-Dopa, la producción de radicales libres tóxicos estaría muy aumentada.

La autoxidación de la dopamina conduce a la producción de semiquinonas que son por sí mismas tóxicas y pueden además generar RL[15]. Pero es aún más decisivo el metabolismo enzimático de la dopamina, que conduce no sólo a la producción de metabolitos deaminados como el ácido homovanílico o el 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC), sino también a la formación de potentes oxidantes celulares como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el OH^- . En los estadíos iniciales de la EP, debido al aumento del turnover de dopamina y con el efecto añadido del tratamiento con L-Dopa, podría producirse un exceso de H_2O_2 . En condiciones normales, el H_2O_2 es inactivado por el glutatión (GSH) en una reacción catalizada por el enzima glutatión peroxidasa. Pero si este sistema del GSH no funciona bien, el H_2O_2 puede transformarse en el radical OH^-, desencadenándose así la peroxidación lipídica de la membrana y la muerte celular.

Aunque los resultados sobre la acción neurotóxica de la L-Dopa in vivo son contradictorios, se ha demostrado su acción neurotóxica en cultivos de células dopaminérgicas. En cualquier caso, el efecto tóxico de la dopamina no sería el origen de la neurodegeneración en la EP.