

Víctor Ulises Delgadillo Hernández y Laura Virginia Adalid Peralta

Regulación de la respuesta inmune: esperanza para pacientes con Parkinson

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo que provoca alteraciones del movimiento. Los tratamientos actuales son eficaces para controlar los síntomas durante las etapas tempranas; sin embargo, el tratamiento se vuelve menos efectivo con los años, por lo que la búsqueda de alternativas es indispensable. Actualmente se desarrollan estrategias terapéuticas con el objetivo de prevenir la muerte neuronal.

Miguel, de 67 años, comenzó a tener problemas de movimientos involuntarios hace tres años. Los primeros síntomas incluyeron un ligero e intermitente temblor en la pierna derecha, luego siguieron su mano y pie izquierdos. En ese momento Miguel decidió buscar ayuda médica. Después de visitar a varios especialistas le diagnosticaron Parkinson, cuatro meses después de haber empezado con los signos de la enfermedad.

La respuesta durante los primeros años al tratamiento con levodopa fue muy positiva; no obstante, últimamente los médicos han tenido que aumentar las dosis y hay periodos en los que el efecto del tratamiento desaparece y los síntomas se manifiestan con gravedad. Estos eventos se han vuelto una constante en la vida de Miguel, quien es consciente de que la situación empeorará y de que las posibilidades de mejorar son muy reducidas.

■ ¿Qué es la enfermedad de Parkinson?

■ Con más de seis millones de individuos que lo padecen, el Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común en el mundo, sólo después del Alzheimer. Este trastorno progresivo de los movimientos corporales afecta principalmente a las personas adultas mayores (véase la Figura 1). Los síntomas más frecuentes son: bradicinesia (movimientos voluntarios lentos), temblor, rigidez muscular, deterioro cognitivo y pasos lentos (arrastrando los pies); todos estos síntomas en conjunto se llaman parkinsonismo. Su principal causa es la enfermedad de Parkinson; sin em-





Figura 1. Las personas con enfermedad de Parkinson presentan: a) neuroinflamación; b) formación de cuerpos de Lewy; y c) pérdida de neuronas y degeneración. Los pacientes tienen muchos problemas para llevar a cabo actividades comunes.

bargo, hay otros motivos que pueden causarlos, como el consumo de algunas drogas.

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas (véase la Figura 2), las cuales son células del sistema nervioso central

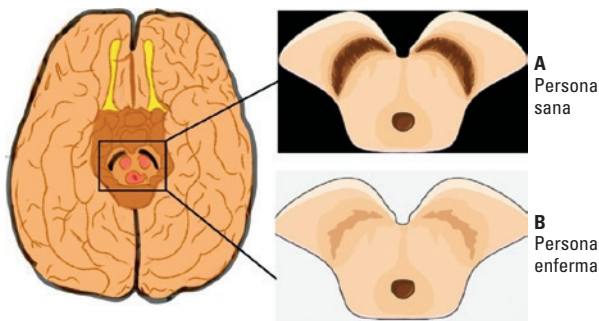


Figura 2. Reducción de la sustancia nigra en el mesencéfalo cerebral como consecuencia de la enfermedad de Parkinson. La sustancia nigra forma parte de los núcleos basales y emite señales hacia otras zonas del cerebro para regular la motricidad; A) región cerebral/sustancia nigra de un individuo sano; y B) región cerebral/sustancia nigra de un paciente con Parkinson.

(SNC) que se encargan de recibir, procesar y transmitir información hacia otras neuronas o a cualquier célula; en conjunto, son como un control remoto que manipula las acciones de nuestro cuerpo. La dopamina es una sustancia que transmite información de una neurona a otra (conocida como neurotransmisor) y es responsable de funciones centrales en el cuerpo; entre ellas, la cognición, el comportamiento, el control del movimiento y la función cardiovascular. Por lo tanto, la pérdida de las neuronas que producen dopamina contribuye en gran medida a la muerte de otras neuronas (neurodegeneración), en un efecto de tipo dominó.

■ ■ ■ Tratamientos actuales para el Parkinson

A la fecha no contamos con una cura eficaz y directa contra la enfermedad de Parkinson; sin embargo, hay estrategias terapéuticas que disminuyen los síntomas, aunque el progreso de la enfermedad es inevitable. La principal recomendación es comenzar el tratamiento una vez que el paciente presenta las primeras alteraciones del movimiento. El objetivo de administrarlo es solucionar dos aspectos: los síntomas motores (alteraciones del movimiento) y los síntomas no motores (reducción en la capacidad de percibir olores, alteraciones de las funciones mentales, cansancio, alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento).

La combinación de los fármacos levodopa y carbidopa es muy eficaz para el tratamiento al inicio de los síntomas no motores en el Parkinson. Sin embargo, su uso temprano se asocia con el desarrollo prematuro de discinesias (movimientos involuntarios anormales). Entre otros efectos secundarios se encuentran: ausencia de movimiento (acinesia), náuseas, hipotensión, rigidez muscular y psicosis. Además, con el tiempo los pacientes dejan de responder al tratamiento; esto lleva a aumentar las dosis recomendadas constantemente hasta un punto en el que se pierde por completo el efecto.

Otra familia de fármacos usados para el tratamiento son los inhibidores de la MAO-B, los cuales, sin embargo, se asocian con alteraciones del sueño, ansiedad, náuseas, estomatitis, hipotensión ortostá-

tica y alucinaciones. Por ello, es indispensable buscar nuevas estrategias terapéuticas para ofrecer una esperanza a pacientes como Miguel.

■ Agonistas dopaminérgicos en las terapias actuales

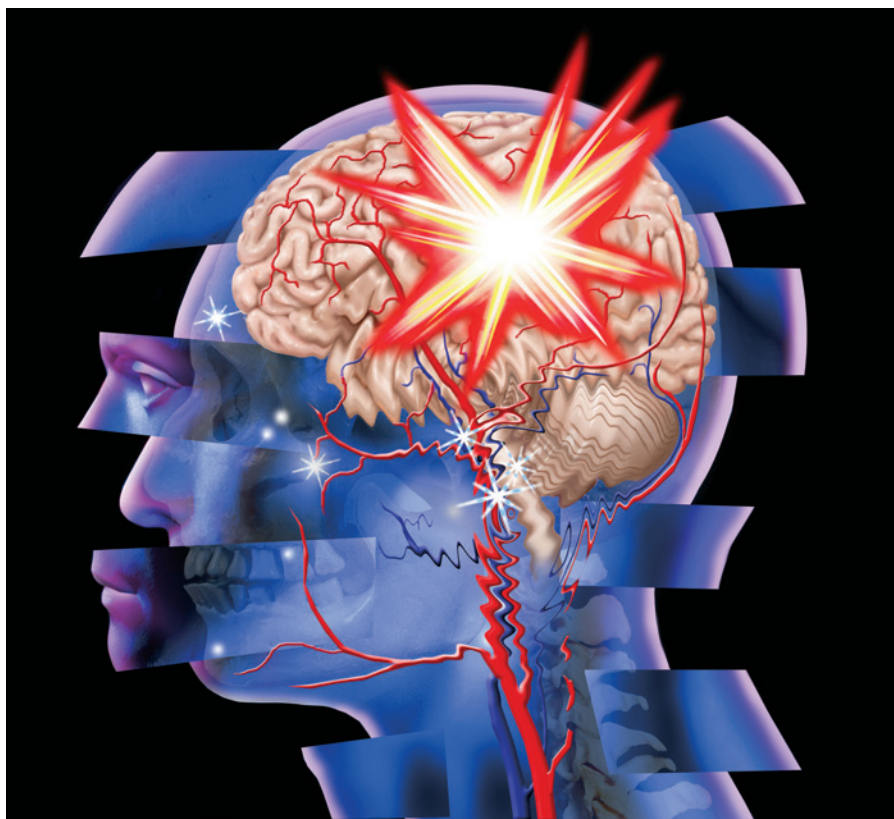
■ En una de las alternativas que han investigado diversos especialistas en el mundo intervienen los agonistas dopaminérgicos, los cuales son fármacos que actualmente también se usan para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson. No obstante, el dar otro enfoque al uso de esta clase de fármacos puede ser la solución a los problemas comunes de los pacientes. A continuación, explicamos a detalle sus mecanismos de acción.

En el cerebro, los neurotransmisores y sus receptores actúan con el modelo de llave-cerradura: el neurotransmisor es la llave que abrirá la cerradura (el receptor), lo cual provocará un efecto determinado. En este caso, la dopamina actúa sobre los receptores dopaminérgicos D1, D2, D3, D4 y D5. No

obstante, también existen moléculas con una estructura química muy parecida a la de la dopamina, por lo que también pueden interactuar con los mismos receptores para ocasionar un efecto similar. Estos fármacos se llaman agonistas dopaminérgicos, y los más recomendados en estos tratamientos son pramipexol y ropinirol. Sin embargo, una de las desventajas de estos medicamentos es que tienen una vida media más corta y deben tomarse varias veces al día, por lo que recientemente se han desarrollado mecanismos para su liberación controlada.

■ La neuroinflamación

■ Podemos imaginar cualquier proceso de inflamación como cuando se moviliza un ejército que va a contraatacar durante la guerra, pero, a veces, el propio ejército produce daños en su país durante las operaciones, aunque trate de minimizarlos. Cuando este fenómeno ocurre en el cerebro, se denomina neuroinflamación, caracterizada por la presencia de componentes inmunes, que incluyen células, citoci-



nas, quimiocinas y otros factores. Este proceso también participa en la muerte de las neuronas durante la enfermedad de Parkinson y es causado por la microglía activada (una célula inmune residente del SNC que se encarga de la defensa).

Aunque en condiciones normales la microglía protege el SNC, cuando hay un daño neuronal o agregados de proteínas patógenas, la microglía alcanza un estado activado y secreta citocinas que promueven la inflamación. Las citocinas son proteínas que constituyen el “idioma” con el cual se comunican las células del sistema inmunológico; pero la secreción de algunas citocinas por la microglía, como el factor de necrosis tumoral, el interferón- γ y la interleucina-1 β , le indica al sistema inmunológico una respuesta inflamatoria, que a nivel del SNC provoca lesiones o muerte neuronal.

Control de la inflamación

Entre los mecanismos del sistema inmunológico que detienen la inflamación destaca la regulación por linfocitos T reguladores (Tregs), los cuales secretan citocinas que suprimen la inflamación (antiinflamatorias), como la interleucina-10, la interleucina-35 y el factor de crecimiento transformante- β (véase la Figura 3). Estas citocinas envían un mensaje al sistema inmune para que detenga su función. Dado que en la enfermedad de Parkinson la neuroinflamación contribuye a la muerte neuronal, se ha propuesto que toda estrategia que controle la inflamación podría evitar la muerte neuronal.

En estudios recientes realizados con ratones se comprobó que los linfocitos Tregs previenen la pérdida de neuronas, la reducción de dopamina y la disfunción motora (movimientos involuntarios). Estos resultados demuestran que los Tregs ejercen un efecto neuroprotector ante la muerte celular al inhibir la respuesta inflamatoria del SNC de los ratones con enfermedad de Parkinson. En humanos también se ha observado un efecto antiinflamatorio en estadios graves de la enfermedad. Con esta evidencia, la comunidad científica ha propuesto un tratamiento basado en promover Tregs; pero ahora la pregunta es: ¿cómo hacerlo?

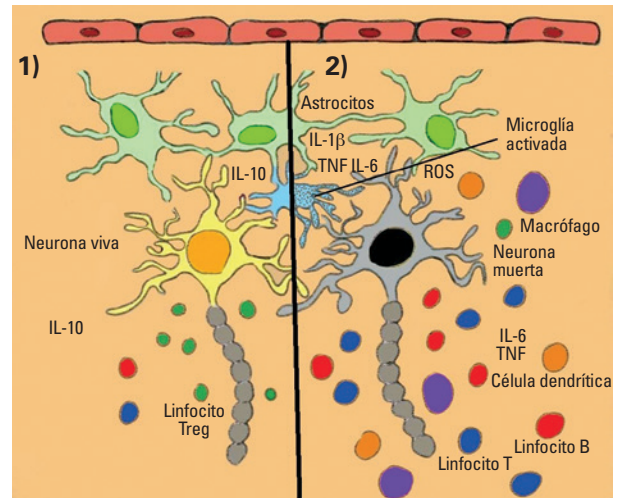


Figura 3. La muerte de neuronas es la principal causa de neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson: 1) una neurona viva debido al tratamiento con agonistas dopaminérgicos, la presencia de linfocitos T reguladores (verdes) estimula la respuesta antiinflamatoria por medio de citocinas antiinflamatorias, así como una microglía en estado “no activado” que no estimula las respuestas inflamatorias; 2) la activación de la microglía por la acumulación de agregados de α -sinucleína desencadena una respuesta inflamatoria, las células del sistema inmunológico como macrófagos (morados), células t efectoras (azules), CD (naranjas) y células B (rosas) se reúnen en la zona y ocurre una tormenta de citocinas inflamatorias (TNF- α , IL-6 o IL-1 β), así como presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS) las cuales son nocivas para las neuronas, hasta ocurrir la muerte celular.

¿Es posible reducir la neuroinflamación con agonistas de dopamina?

Actualmente se sabe que los linfocitos T de nuestro sistema inmunológico también son estimulados por la dopamina. Los estímulos varían dependiendo de la concentración y el tipo de receptor que la dopamina estimule. En específico, las células Tregs tienen cinco receptores de dopamina y su estimulación aumenta su capacidad de suprimir la respuesta inmune.

El hecho de que el tratamiento con agonistas dopaminérgicos tenga un efecto sobre las células que controlan la inflamación es importante, por lo que investigadores del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, en un estudio piloto con pacientes diagnosticados con enfermedad de Parkinson, notaron que el tratamiento con agonistas dopaminérgicos durante un año aumenta de manera significativa las poblaciones de linfocitos Tregs. Las observaciones preliminares de ese estudio permiten abrir una línea de investigación para saber si los agonistas do-

paminérgicos podrían disminuir la neuroinflamación y, por lo tanto, reducir la muerte neuronal. Así, la investigación sobre el efecto del tratamiento en las células reguladoras es prometedora, porque podrían identificarse medicamentos que, además de reducir los síntomas motores y cognitivos, podrían suprimir la neuroinflamación y evitar la muerte neuronal.

Víctor Ulises Delgadillo Hernández

Unidad Periférica para el Estudio de la Neuroinflamación en Patologías Neurológicas del Instituto de Investigaciones Biomédicas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

314086743@quimica.unam.mx

Laura Virginia Adalid Peralta

Unidad Periférica para el Estudio de la Neuroinflamación en Patologías Neurológicas del Instituto de Investigaciones Biomédicas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

adalid.laura@yahoo.com

Referencias recomendadas

- Álvarez-Luquín, D. D. *et al.* (2019), “Regulatory impairment in untreated Parkinson’s disease is not restricted to Tregs: other regulatory populations are also involved”, *Journal of Neuroinflammation*, 16(1):212.
- Arredondo-Blanco, K., R. Zerón-Martínez, M. Rodríguez-Violante y A. Cervantes-Arriaga (2018), “Breve recorrido histórico de la enfermedad de Parkinson a 200 años de su descripción”, *Gaceta Médica de México*, 154(6):719-726. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/GMM.18003702>, consultado el 19 de julio de 2023.
- González Saavedra, I. y L. V. Adalid Peralta (2022), “La importancia del tratamiento de la enfermedad de Parkinson”, *Ciencia*, 73(1):56-63.
- Martínez-Tapia, R. J. *et al.* (2018), “Neuroinflamación: el ying-yang de la neuroinmunología”, *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 61(5):44-53.
- Martínez Ramírez, D. *et al.* (2020), “Incidencia y distribución geográfica de la enfermedad de Parkinson en México”, *Salud Pública de México*, 62(6):873-875. Disponible en: <https://doi.org/10.21149/11750>, consultado el 19 de julio de 2023.