

Monografía

Estrés oxidativo, metabolitos oxidados de dopamina y enfermedad de ParkinsonSantiago López D,¹ Rivas Arancibia S¹¹ Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM.

La enfermedad de Parkinson (PD) está caracterizada por una degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas y una reducción en la concentración de la dopamina (DA). Así mismo en estudios *post mortem* se ha reportado presencia de inclusiones citoplásmicas compuestas principalmente de α -sinucleína. El estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la respuesta inflamatoria, contribuyen a la progresión de la enfermedad. Por otro lado, se han reportado estudios donde la DA y sus metabolitos oxidados están involucrados en el daño a neuronas dopaminérgicas. Estos metabolitos, se caracterizan por ser deficientes de electrones, por lo que se vuelven especies altamente reactivas e inestables, que son conocidas como quinonas de dopamina (DAQ's), las cuales son moléculas citotóxicas no específicas, cuya formación se incrementa durante el estado de estrés oxidativo crónico, que se produce durante esta enfermedad. Las DAQ's pueden alterar de forma irreversible la función de muchas proteínas, a través de la formación de 5-Cysteinil-dopamina sobre la proteína. Estas moléculas son responsables de la formación del complejo DAQ- α -sinucleína, que incrementa la modificación covalente e irreversible de enzimas funcionales, muchos de estos metabolitos se forman de manera endógena. Por lo tanto, el objetivo principal de este trabajo, es revisar la información que existe acerca de los metabolitos oxidados de DA, ya que éstos incrementan su producción, durante el estado de estrés oxidativo y contribuyen de manera importante a la neurodegeneración dopaminérgica progresiva, que ocurre durante la PD.

Enfermedad de Parkinson (PD)

La PD afecta a una de cada 1,000 personas en el mundo y es un padecimiento neurodegenerativo, que fue descrito por primera vez por James Parkinson en 1917 con el nombre de *parálisis agitante* o «*parálisis temblorosa*». ¹ Las características más importantes son, la pérdida de las neuronas dopaminérgicas pigmentadas de la parte compacta de la sustancia nigra y la aparición de inclusiones intracelulares llamadas cuerpos de Lewy, compuestas de α -sinucleína. ² Los

síntomas incluyen: temblor de reposo, rigidez muscular, bradicinesia y pérdida del reflejo postural. ² Sin embargo, no todos los pacientes cursan con alteraciones de movimiento, también se ha reportado pérdida de células nerviosas e inclusiones de cuerpos de Lewy en sitios distantes del sistema nigroestriatal que incluyen: corteza, tálamo, hipotálamo, bulbo olfatorio y tallo cerebral. ³ Estas observaciones han orientado parte de las investigaciones hacia el metabolismo y la función de la DA en el cerebro, para conocer el efecto que tiene el déficit de este neurotransmisor sobre los ganglios basales de un paciente con PD.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad crónica, progresiva y neurodegenerativa. Es un padecimiento complejo, incluso algunos autores han sugerido que el PD son varios síndromes agrupados en una sola enfermedad. Aunque la etiología no esté aún clara, el estilo de vida, la exposición a tóxicos y el envejecimiento natural, son los factores de riesgo más importantes que favorecen el desarrollo de PD. ⁴ No existe ninguna prueba de laboratorio concluyente que sirva para diagnosticar PD, por lo tanto el diagnóstico se basa en la historia clínica y en la exploración física principalmente.

Biosíntesis de DA

La DA es una monoamina biogénica, la producen las neuronas de sustancia nigra que proyectan a caudado putamen, la cual sólo bajo ciertas condiciones cruza la barrera hemoencefálica. Este neurotransmisor se sintetiza a partir de L-tirosina y a través de la acción secuencial de *tirosina hidroxilasa* (TH) y *L-aminoácido descarboxilasa* (AADC).

Como se observa en la figura 1 la conversión de L-tyr a L-DOPA requiere hidroxilarse, esto lo logra a partir de la enzima TH y requiere como cofactor a las tetrahidrobiopteridinas (BH₄). La TH es la enzima limitante de la reacción en la síntesis de DA y es una enzima soluble compuesta de 4 subunidades de aproximadamente 60 KDa c/u. La cual está localizada en las terminales nerviosas dopaminérgicas. La actividad de TH está controlada principalmente por inhibición de productos finales, ⁵ por ejemplo, una alta

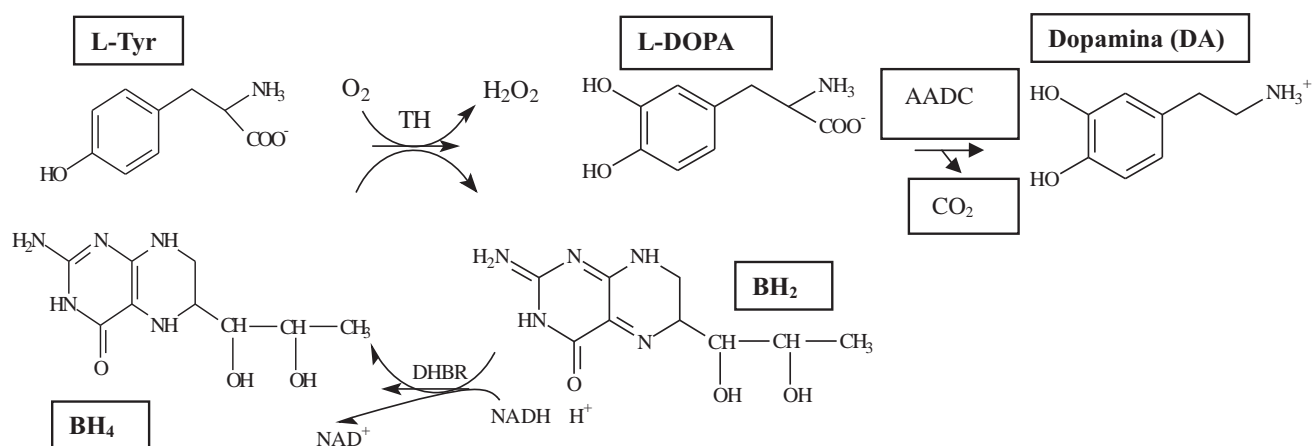


Figura 1. Síntesis de DA.

concentración citoplasmática de DA inhibe la actividad de TH y la disminución de la actividad neuronal de los niveles de DA reactivan la TH.

Almacenamiento, liberación y recaptura de DA

Una vez que es sintetizada la DA en el citoplasma, es incorporada a las vesículas sinápticas a través de la acción de los *transportadores de monoaminas vesiculares de tipo 2* (VMAT2), los cuales concentran DA dentro de las vesículas a través de una bomba ATP-protón dependiente, que además de generar un gradiente ácido, produce a la forma activa de DA (DA^+). En dichas vesículas se alcanzan concentraciones de 500 mM aproximadamente.

La liberación de DA de las vesículas sinápticas es un proceso mediado por la acción de canales de calcio sensibles a voltaje, el cual promueve la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana neuronal que resulta en la liberación de DA^+ al espacio sináptico. Después de la acción de la DA sobre el receptor postsináptico, el neurotransmisor es recapturado por transportadores de DA (DAT), una proteína que está presente en la membrana plasmática de neuronas dopaminérgicas en forma de dímero. Este transportador es dependiente de sodio y cloro.⁵ La recaptura es inhibida por antidepresivos tricíclicos y cocaína pero no por reserpina.

Degradación enzimática de DA

El metabolismo de DA involucra tres enzimas principales, monoaminoxidasa (MAO), aldehído-deshidrogenasa (ADH) y catecol-orto-metiltransferasa (COMT), estas enzimas actúan por medio de procesos de oxidación y de desaminación cuyos productos finales son DOPAC y ácido homovanílico.

DA como fuente de neurotoxinas dopaminérgicas

El metabolismo de DA, en condiciones de homeostasis es en sí mismo oxidativo. La MAO oxida la vía catabólica primaria de DA hasta DOPAC (3,4-dihidroxi-fenilacético), generando peróxido de hidrógeno. Éste en presencia de ion ferroso, que es relativamente abundante en los ganglios basales, puede generar radicales libres hidroxilo ($OH\cdot$), en una reacción llamada Fenton.⁶ Sin embargo, en un equilibrio redox, los radicales libres son contrarrestados por los sistemas antioxidantes cerebrales; cuando los mecanismos protectores antioxidantes son insuficientes y no alcanzan a contrarrestar el incremento de radicales libres, se produce un estado de estrés oxidativo, el cual induce daño y muerte en neuronas dopaminérgicas.

Por otro lado se ha reportado, que la DA puede formar metabolitos reactivos a través de una vía secundaria de reacción, cuyos compuestos también son tóxicos directamente sobre la célula. Debido a la naturaleza inestable del anillo fenólico de la DA, ésta puede ser oxidada a moléculas reactivas llamadas quinonas de DA (DAQ's), que una vez formadas pueden reaccionar con la cisteína y producir residuos de cisteinil, estas estructuras son capaces de inhibir la función de muchas proteínas, y producir disminución de ATP por bloqueo de la cadena respiratoria.⁷ Sin embargo, parte de las especies reactivas que se generan son neutralizadas principalmente por la *neuromelanina*, la cual es un polímero con hierro como centro quelante.⁸ Paradójicamente la neuromelanina se forma a partir de DAQ's (La DA-p-quinona imina). Adicionalmente a ello, el metabolismo de DA tiende a formar colateralmente otras especies tóxicas que pueden dañar neuronas dopaminérgicas de modo no específico.^{9,10}

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es un fenómeno biológico, que se presenta cuando se incrementa excesivamente la producción de radicales libres o especies reactivas y disminuyen los sistemas antioxidantes endógenos. Esta pérdida del balance óxido-reducción en el organismo produce daño celular severo que puede llevar a la muerte celular.¹¹

El estrés oxidativo desempeña un papel importante en muchos padecimientos y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson (PD), la esclerosis lateral amiotrófica, Alzheimer (AD) y Huntington (HD).^{12,13} Así como en los procesos de envejecimiento.¹⁴

Oxidación de catecolaminas

En el SNC las catecolaminas son una importante fuente de radicales libres, por ejemplo el paso que está catalizado por la MAO, durante la ruptura metabólica de la DA, serotonina y noradrenalina (NA) produce peróxidos (H_2O_2),¹⁵ o las mismas catecolaminas pueden incluso autooxidarse y formar quinonas de DA, NA y adrenalina.¹⁶ Se ha demostrado que adicional a la generación de H_2O_2 o anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) por productos de quinona (dopaquinona y dopacromo), las proteínas pueden dañarse vía ataques nucleofílicos sobre esa zona de la cadena.¹⁷

Quinonas

Las quinonas en general, son productos de la oxidación de los grupos alcoholes (-OH) que presentan los fenoles, (un catecol es un fenol, es decir es un anillo bencénico con grupos -OH). Un aspecto importante que caracteriza a las quinonas, es su deficiencia de electrones, por lo tanto estas especies sufren reacciones de transferencia electrónica reversible, ello produce que se autooxiden o se autoprotonen de manera casi simultánea.¹⁷ Dependiendo en qué posición se encuentra el alcohol que se ha oxidado respecto del grupo principal, se forman dos tipos de quinonas, las -orto- y las -para- quinonas, de las cuales debido al acercamiento de los orbitales moleculares de los grupos involucrados, las -para-quinonas (-p-quinonas) son considerablemente más estables que las orto-quinonas (-o-quinonas).

Síntesis de quinonas de dopamina

Las quinonas de DA, son principalmente orto-quinonas (DA-o-Q), por lo tanto son más reactivas o menos estables que otras quinonas que se forman en tejido vivo y que son del tipo -p-quinonas.

La síntesis de la neuromelanina es a partir de DA, el primer compuesto que se sintetiza es la DA-o-semiquinona para

luego formar DA-o-quinona, como subproducto de reacción, a continuación se sintetiza Dopaminocromo, 5,6-Dihidroindol y finalmente DA-p-quinona; a partir de este último compuesto, se sintetiza el DA-p-quinona, que es el monómero de la neuromelanina (polímero pigmentado de color negro que le da la característica a la *sustancia nigra*). Durante esta reacción se genera radical superóxido. En condiciones de homeostasis redox todos estos compuestos reactivos se están generando constantemente. Por lo tanto las DAQ'S, son especies inestables que se forman de manera natural e inevitable en el tejido nervioso. Sin embargo, durante el estado de estrés oxidativo aumenta la generación de estos compuestos, los cuales no pueden ser reducidos por las defensas antioxidantes para mantener el equilibrio de óxido-reducción en la *sustancia nigra*.

Consecuencias de la oxidación de la DA

Existen evidencias tanto en estudios *post mortem* y por estudios experimentales, que demuestran que la presencia de un estado de estrés oxidativo está involucrado en la neurodegeneración progresiva de la *sustancia nigra*,¹⁴ que se presenta en la enfermedad de Parkinson.

Esta evidencia apoya la idea de que hay altos niveles de especies reactivas en la *sustancia nigra* parte compacta en condiciones homeostáticas y que éstas se incrementan notablemente en PD, el incremento excesivo de especies reactivas produce una respuesta inflamatoria crónica, excitotoxicidad por los metabolitos generados, acciones tóxicas producidas por óxido nítrico y disfunción mitocondrial.^{18,19} Asimismo, existen evidencias que sugieren alteraciones en la ubiquitinación y degradación de proteína por el proteosoma 26S que juega un papel fundamental en la patogénesis de PD.²⁰ Las especies reactivas de oxígeno (ROS) derivados de la oxidación de DA oxidan componentes celulares, como lípidos, proteínas.²¹ La deficiencia de electrones que caracteriza a una quinona puede también reaccionar con los sitios nucleofílicos celulares y llevar a la citotoxicidad.²² Se ha propuesto que estas modificaciones covalentes producen un daño irreversible a la funcionalidad de las proteínas con efectos nocivos sobre la célula.²³ Además de producir una disminución en la formación de ATP por bloqueo de la cadena respiratoria.²³

En resumen, el aumento de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que inducen un estado de estrés oxidativo, el cual provoca un aumento en la oxidación de la DA, autooxidación de catecolaminas en sistema nervioso central, formación del radical superóxido, producción de quinonas de DA, liberación y oxidación de metales de transición (Fe, Cu), peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo, así como también, daño a proteínas vía ataques nucleofílicos sobre sus cadenas expuestas,¹⁷ las DAQ's pueden reaccionar

con la cisteína y producir residuos de cisteinil, estos residuos son capaces de inhibir la función de muchas proteínas, y producir disminución de ATP por bloqueo de la cadena respiratoria.⁸

Otros compuestos de reciente estudio son las tetrahidroisquinolinas (TIQ) involucradas en la etiología del PD. Las TIQ debido principalmente a que son análogas de MPP⁺ y que además de ser endógenas, son también derivados metabólicos de la DA. Estos derivados producen acciones inhibitorias sobre los complejos enzimáticos mitocondriales, semejantes a los producidos por modelos de PD.⁵

Existe otra vía alternativa que puede producir daño neuronal, la cual está relacionada con la descarboxilación oxidativa de la DA, esta descarboxilación es seguida por una condensación, dando como resultado la formación de R-Salsolinol, compuesto que al sufrir otras reacciones que se producen en tejido cerebral, dan origen a la formación del ion 1,2-dimetil-6,7-dihidroisquinolina (DMDHIQ⁺); se ha demostrado que esta estructura induce necrosis, como consecuencia de una disminución de ATP, causado también por la inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial.⁵

Por lo tanto, es importante considerar que el metabolismo de la dopamina en presencia de un estado crónico de estrés oxidativo, es una notable fuente de compuestos oxidados, los cuales favorecen y mantienen el estado de estrés oxidativo que induce un proceso neurodegenerativo crónico, como el que se presenta en la enfermedad de Parkinson.

Referencias

1. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin* 1996; 14: 317-335.
2. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
3. Braak H, Ghebremedhim E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 121-134.
4. Giroux ML. Parkinson disease: Managing a complex, progressive disease at all stages. *Cleav Clin J Med* 2007; 74: 313-328.
5. Méndez-Álvarez E, Soto-Otero R. Dopamine: A double-edged sword for the human brain. *Recent Res Devel Life Sci* 2004; 2: 219-220.
6. Roland GW, Staal, Sonsalla PK. Inhibition of brain vesicular monoamine transporter (VMAT2) enhances 1-Methy-4phenylpyridinium neurotoxicity *in vivo* in rat striatal. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 74: 313-328.
7. Olanow CA. A radical hypothesis for neurodegeneration. *TINS* 1993; 6, 439-444.
8. Ramsden DB, Parsons RB, Ho SL, Waring RH. The etiology of idiopathic Parkinson's disease. *Mol Pathol* 2001; 54(6): 369-380.
9. Enochs WS, Sarna T, Zecca L, Riley PA, Swartz HM. The roles of neuromelanin, binding of metal ions, and oxidative cytotoxicity in the pathogenesis of Parkinson's disease: a hypothesis. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1994; 7(2): 83-100.
10. Zecca L, Zucca FA, Albertini A, Rizzio E, Fariello RG. A proposed dual role of neuromelanin in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 67(7 Suppl. 2): S8-11.
11. Bisaglia M, Mammi S, Bubacco L. Kinetic and structural analysis of the early oxidation products of dopamine: Analysis of the interactions with {alpha}-synuclein. *J Biol Chem* 2007; 282(21): 15597-605.
12. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem* 2006; 97(6): 1634-1658.
13. Ischiropoulos H, Beckman JS. Oxidative stress and nitration in neurodegeneration: cause, effect, or association? *J Clin Invest* 2003; 111 (2): 163-169.
14. Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease *Ann Neurol* 2003; 53: S26-36; discussion S36-8.
15. Barja C, Herrero A. Oxidative damage to mitochondrial DNA is inversely related to maximum life span in the heart and brain of mammals. *FASEB* 2000; 14, 312-318.
16. Cohen G. Monoamine oxidase, hydrogen peroxide, and Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987; 45, 119-125.
17. Graham DG. Oxidative pathways for catecholamines in the genesis of neuromelanin and cytotoxic quinones. *Mol Pharmacol* 1978; 14, 133-643.
18. KanKaanpää Aino, Esa Meririnne, Kari Ariniemi, Timo Sépala. Oxalic acid stabilizes dopamine, serotonin, and their metabolites in automated liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatography B* 2001; 53: 413-419.
19. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1990; 54: 823-827.
20. Beal F. Excitotoxicity and nitric oxide in Parkinson's disease pathogenesis. *Ann Neurol* 1998; 44: 110-114.
21. Olanow CW, McNaught KS. Ubiquitin-proteasome system and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(11): 1806-1823.
22. Lotharius J, Brundin P. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and alpha-synuclein. *Nat Rev Neurosc* 2002; 3: 932-942.
23. LaVoie MJ, Ostaszewski BL, Weihofen A, Schlossmacher MG, Selkoe DJ. Dopamine covalently modifies and functionally inactivates parkin. *Nat Med* 2005; 11: 1214-1221.

Disponible en versión completa en:

www.medigraphic.com/fac-med