



Universidad
Zaragoza



“LA ENFERMEDAD DE PARKINSON DESDE UNA NUEVA PERSPECTIVA”

“PARKINSON'S DISEASE FROM A NEW PERSPECTIVE”



DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA E HISTOLOGÍA HUMANAS

ALUMNO: CRISTINA PONCE CARRASCO

TUTOR: M^a CONCEPCIÓN JUNQUERA ESCRIBANO

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	4
MATERIALES Y MÉTODOS	5
RESULTADOS	
1. ENFERMEDAD DE PARKINSON	6
1.1. FISIOPATOLOGÍA EN LA ENFERMEDAD	6
1.2. BASE MOLECULAR Y ANATOMOPATOLÓGICA DE LA EP	7
2. SISTEMA DIGESTIVO: INERVACIÓN	9
2.1. AFECTACIÓN DEL SISTEMA DIGESTIVO EN LA EP	14
3. EJE INTESTINO-CEREBRO: MODELO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	15
4. MODELO DE TRANSMISIÓN: PARKINSON COMO UNA ENFERMEDAD PRION-LIKE	
4.1. MODELO DE LAS ENFERMEDADES PRIONICAS	17
4.2. LA INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA EN EL EJE INTESTINO CEREBRO	20
5. ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPEUTICO	
5.1. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON, ¿DE QUÉ DISPONEMOS A DIA DE HOY?	22
5.2. ¿PODEMOS USAR BIOPSIAS DE TEJIDO PERIFÉRICO PARA DIAGNOSTICAR LA EP?	24
5.3. HACIA LA PREVENCIÓN DE LA EP: TERAPIA NEUROPROTECTORA	25
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXOS	29

RESUMEN.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología neurodegenerativa que cursa clínicamente con síntomas motores. Está producida por una disfunción del sistema de los ganglios de la base (GB) debido a la denervación dopaminérgica de las proyecciones de la Sustancia Nigra pars compacta (SNpc) hacia el cuerpo estriado.

En esta enfermedad el hallazgo anatomopatológico más característico es la aparición de los cuerpos de Lewy, los cuales están formados por proteínas mal plegadas. La proteína mal plegada que en su mayoría forma estas inclusiones es la alfa- sinucleína, una proteína que abunda en el cerebro y que en condiciones normales está en forma soluble, pero cuando se acumula (ya sea por defecto del gen que la codifica o defecto en las vías encargadas de eliminar el exceso de proteína o las formas defectuosas), se produce un mal plegamiento de la misma que derivará en la formación de los cuerpos de Lewy.

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo dar una nueva perspectiva de la enfermedad de Parkinson, considerándola un trastorno sistémico y no solo neurológico ya que además de afectar al sistema nervioso central (SNC), también afecta otras partes del organismo, como al sistema digestivo, más concretamente al sistema nervioso entérico (SNE).

A esta teoría se llega tras estudiar el paralelismo entre neuronas cerebrales y entéricas con respecto a la aparición de los cuerpos de Lewy y de los síntomas derivados del proceso de neurodegeneración que se da en los enfermos de Parkinson, lo que sugiere una disfunción intracelular común que se da en las neuronas afectadas del sistema nervioso central y del sistema nervioso entérico.

Sobre estos hallazgos tiene la base la teoría propuesta por el médico alemán Heiko Braak que propone un modelo nuevo de la EP basado en el eje intestino –cerebro, y que plantea que la enfermedad de Parkinson podría propagarse del intestino al cerebro (o viceversa).

Para explicar la transmisión de la enfermedad en el organismo se estudia el Parkinson como una enfermedad prion-like que sigue los mecanismos de difusión y toxicidad en los que se basa la patogenia de las enfermedades priónicas. Esta transmisión podría verse favorecida por las alteraciones en la microbiota intestinal, pero aún no hay estudios suficientes que lo corroboren.

Un estudio en profundidad en este campo, que investigara las vías comunes de transmisión de la enfermedad y los elementos implicados en la misma supondría un gran avance para el diagnóstico precoz y para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson (EP), neurodegeneración, Sustancia Nigra pars compacta (SNpc), cuerpos de Lewy, Sistema Nervioso Central (SNC), Sistema Nervioso Entérico (SNE), proteínas mal plegadas, alfa- sinucleína, eje intestino- cerebro, enfermedad prion like, microbiota intestinal.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative pathology that presents motor symptoms. It is produced due to a dysfunction of the basal ganglia system (BGS) by the dopaminergic denervation of the projections of the substance Nigra pars compacta (SNpc) towards the striatum.

In this disease the most characteristic findings are Lewy's bodies, which are formed by misfolded proteins, specially alpha- synuclein. Alpha-synuclein is a protein that is abundant in the brain and is in a soluble form in normal conditions. When it accumulates, there is a misfolding of this protein which produces the formation of the Lewy's bodies.

This review aims to give a new perspective of Parkinson's disease, considering it as a systemic disorder. Besides affecting the central nervous system, it also affects other parts of the body, such as the digestive system, more specifically the enteric nervous system (ENS).

This theory takes place after studying the parallelism between central nervous system (CNS) and enteric nervous system associated with the appearance of Lewy's bodies and the symptoms derived from the process of neurodegeneration that happens in Parkinson's patients, suggesting a common intracellular dysfunction in the central and enteric damaged neurons.

These findings are the base of the theory exposed by the doctor Heiko Braak, who suggests a new model of PD based on the brain-gut axis and the spread of Parkinson's disease from the intestine to the brain (or vice versa).

To explain the transmission of the disease in the body, Parkinson's disease is studied as a prion-like disease that follows the mechanisms of diffusion and toxicity of prion diseases. This transmission could be helped by alterations in the intestinal microbiota, but there are not studies enough to corroborate this yet.

New studies on this area, investigating the common pathways of transmission of the disease and the elements involved in it, would be a great advance for the early diagnosis and treatment of Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease (PD), neurodegeneration, Substance Nigra pars compacta (SNpc), Lewy's bodies, Central Nervous System (CNS), Enteric Nervous System (ENS), misfolded proteins, alpha- synuclein, brain- gut axis, prion-like disease, intestinal microbiota.

INTRODUCCIÓN.

Para este Trabajo Fin de Grado he realizado una revisión bibliográfica cuyo principal objetivo es dar una nueva perspectiva de la Enfermedad de Parkinson (EP), considerándola un trastorno sistémico y no sólo neurológico, ya que además de afectar al sistema nervioso central (SNC), también afecta otras partes del organismo, como al sistema digestivo, más concretamente al sistema nervioso entérico (SNE), encargado de la inervación intrínseca del mismo. Este nuevo enfoque se basa en la hipótesis propuesta por el médico alemán Heiko Braak (citado en referencia 12) que propone que la EP podría propagarse del intestino al cerebro (o viceversa) actuando como una enfermedad prion-like y por lo tanto, siguiendo los mecanismos de transmisión y toxicidad en los que se basa la patogenia de las enfermedades priónicas.

Este tema aún no está muy desarrollado en la práctica médica, ya que de momento no hay suficientes estudios que dejen claras las vías responsables de desencadenar la enfermedad, los elementos implicados en la transmisión de la misma, ni la dirección que sigue su patogénesis entre los distintos sistemas (SNC-SNE o SNE-SNC). En esta revisión, se intentan recoger las bases que apoyan esta teoría centrada en el eje intestino- cerebro, encontrando una relación entre los hallazgos anatomopatológicos y moleculares con la sintomatología que presentan los pacientes afectados, así como el orden de aparición de los mismos.

He elegido este tema para realizar mi Trabajo Fin de Grado, aparte de por lo novedoso del mismo, por su posible futura implicación en la práctica clínica, ya que de ser esta teoría confirmada supondría un gran avance para el campo de la Neurología y de la Medicina en general. Por un lado se vería facilitado el diagnóstico precoz de la EP, lo que facilitaría iniciar un tratamiento basado en terapias neuroprotectoras, las cuales frenarían el avance de la enfermedad, y por otro lado, un estudio en profundidad de los elementos que desencadenan y favorecen la transmisión de la EP podrían ofrecer una alternativa terapéutica que actuara sobre los mismos, frenando así desarrollo de la enfermedad.

OBJETIVOS.

Los objetivos de este trabajo fin de grado se resumen en:

1. Revisar la enfermedad de Parkinson como un trastorno sistémico, en el que también participaría el SNE.
2. Recopilar los datos existentes en los que se pone de manifiesto la implicación del eje intestino-cerebro en la enfermedad de Parkinson, valorando el paralelismo que existe entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico.
3. Analizar los datos bibliográficos que sugieren una implicación de la microbiota intestinal en la regulación de la propagación de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Para este trabajo de fin de grado se realizó una revisión sistemática de artículos científicos, libros de Anatomía y Fisiología humana y de Neurología. La base del trabajo radica en los artículos citados en las referencias bibliográficas 3, 11 y 12 proporcionados por la Dra. Junquera. Para formar unos pilares sólidos de esta revisión, el siguiente paso que se hizo fue la búsqueda de información en libros de Anatomía y Fisiología humana así como de Neurología Médica en la Biblioteca Unizar (referencias 2, 10 y 15). Tras esto y una vez decidida la estructura a seguir se llevó a cabo una búsqueda en Google en español con las palabras clave [Enfermedad de Parkinson], [Inervación sistema digestivo], [Tratamiento neuroprotector de la enfermedad de parkinson] (referencias 1, 9 y 18 respectivamente). Además se buscó información en Google en inglés con la palabra clave [alpha synuclein] (referencias 4,5, 6, 7 y 8). Como siguiente fuente de información se utilizó la base de datos Pubmed, realizándose una revisión de artículos mediante las palabras clave en inglés [Parkinson's Disease] and [peripheral tissue biopsies], [Parkinson's Disease] and [stem cell therapy], [Parkinson's Disease] and [brain-gut- microbiota axis], [Parkinson Disease] and [neuroprotection]and [MAO-B inhibitor] , usando como filtros: información publicada en los últimos 5 años (2012- 2017) *Free full text* y *abstract* y trabajos publicados en inglés, obteniéndose un total 105 resultados de los cuales, fueron seleccionados los artículos de las referencias 18,17,15, 20 y 21 respectivamente, por considerarse relevantes para la realización de esta revisión bibliográfica. Tras la lectura de la referencia 15, realicé otra búsqueda en Google en español con las palabras clave: [Microbiota intestinal] y [Enfermedad de Parkinson], de la cual seleccioné la referencia 14, por ser la publicación más reciente.

Otra fuente de información usada fue la proporcionada por la Dra. Monzón en su charla de Máster de Investigación que se imparte en la Universidad de Zaragoza y la referencia bibliográfica que me proporcionó la misma para la realización de este trabajo en la cual baso su exposición (referencia 13).

RESULTADOS.

1. ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso neurodegenerativo complejo que se da en la edad adulta y que constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente por detrás del Alzheimer. La prevalencia de esta enfermedad se estima en 0,3% de la población general y siendo aproximadamente del 1% en mayores de 60 años. Casi todos los estudios epidemiológicos han mostrado que tanto la incidencia como la prevalencia de la EP es de 1,5 a 2 veces mayor en hombres que en mujeres. Su etiología es desconocida, la causa subyacente sería la combinación de factores ambientales y genéticos.

La EP se caracteriza clínicamente por la presencia de la tríada motora acinesia o lentitud de movimientos, temblor de reposo y rigidez. Sin embargo, también se dan síntomas no motores como la apatía, el deterioro cognitivo o los síntomas digestivos.

A pesar de que no existe tratamiento curativo, el tratamiento sintomático permite un buen control de la enfermedad así como una mejora en la calidad de vida de estos pacientes. [1].

1.1. FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD

La base fisiológica de la enfermedad de Parkinson es la disfunción del sistema de los ganglios de la base (GB) debido a la denervación dopaminérgica de las proyecciones de la Sustancia Nigra pars compacta (SNpc) hacia el cuerpo estriado. Para entender bien este concepto primero hay que entender el mecanismo fisiológico de las principales vías de los neurotransmisores y sus efectos en los circuitos corteza- núcleos basales- tálamo. Basándonos en la Figura 1: (las líneas azules indican neuronas con efectos excitadores y las líneas negras indican un efecto inhibitor). Las neuronas dopaminérgicas (DA), que provienen de la parte compacta de la sustancia nigra (SNpc), ejercen influencia excitadora en las fibras estriatopálidas a través de los receptores D1 y una influencia inhibitoria en las fibras estriatopálidas indirectas (receptores D2) que envían proyecciones a los núcleos de la porción lateral del globo pálido (LGP) y al núcleo subtalámico (STN). El segmento interno o medial del globo pálido (MGP) que recibe estimulación inhibitoria desde el cuerpo estriado mediante GABA y estimulación excitadora desde el STN mediante el glutamato, junto con la zona reticular de la sustancia nigra (SNpr) envían proyecciones a través de las neuronas con GABA al tálamo (núcleos ventrolateral y ventroanterior) y de ahí mandan estímulos que excitan a la corteza y le permite generar los impulsos motores. Las líneas discontinuas de la Figura 2 indican una disminución de la actividad de la vía. Por lo tanto, en la EP, la hipocinesia, resulta de la disminución de dopamina de la SNpc hacia el cuerpo estriado a través de la vía directa, bloqueando la actividad inhibitoria sobre el globo pálido y aumentando así el impulso inhibitorio a los núcleos talámicos, disminuyendo los estímulos que llegan al sistema motor de la corteza y los impulsos motores. [2].

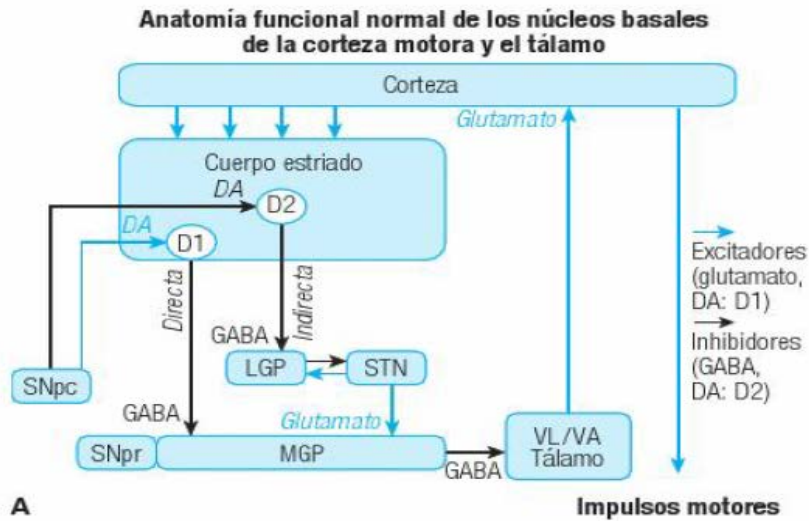


Fig. 1. - Esquema de la anatomía funcional normal de los núcleos de la base de la corteza motora y el tálamo.

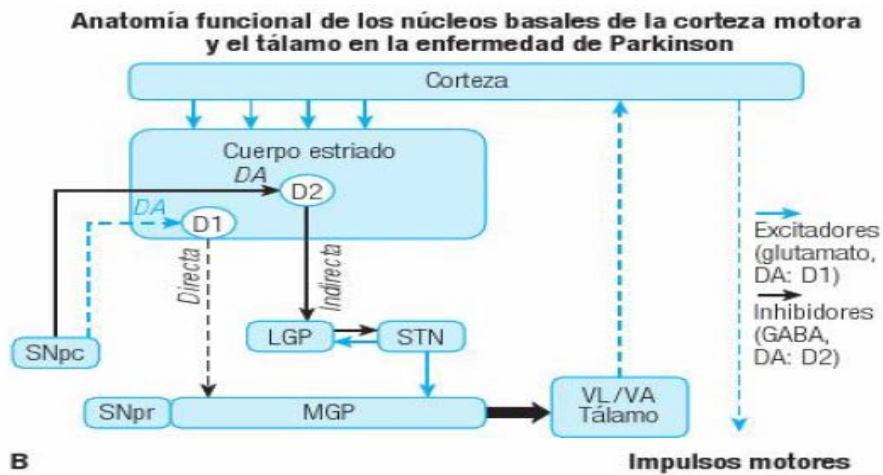


Fig. 2.- Esquema de la anatomía funcional de los núcleos de la base de la corteza motora y el tálamo en la enfermedad de Parkinson.

1.2. BASE MOLECULAR Y ANATOMOPATOLÓGICA DE LA EP

En la anatomía patológica de esta enfermedad podemos destacar la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta (SNpc) del mesencéfalo, y la presencia de los cuerpos de Lewy (Figura 3.), los cuales se localizan en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra y región tegmental ventral, neuronas noradrenérgicas del Locus coeruleus, células catecolaminas del bulbo raquídeo, neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe y neuronas colinérgicas específicas. [3].

Los cuerpos de lewy están formados por proteínas mal plegadas, entre las cuales predomina la alfa- sinucleína, (el Parkinson es la sinucleinopatía más representativa, pero no la única) la cual representa el “gold standar” para definir los cuerpos de Lewy (también están formados por otras proteínas menos específicas como ubiquitina y tau).

La alfa-sinucleína es una proteína que abunda en el cerebro humano, aunque también ha sido hallada en cantidades más pequeñas en el corazón, músculo y otros tejidos. Está formada por 140 aminoácidos y es codificada por el gen SNCA. Dentro del cerebro, la alfa-sinucleína se encuentra, en condiciones normales, dentro de los terminales presinápticos de las neuronas donde interactúa con fosfolípidos y proteínas y desempeña un papel en el mantenimiento de un suministro de vesículas sinápticas (encargadas de la liberación de los neurotransmisores) mediante la agrupación de estas. También, la alfa sinucleína puede ayudar a regular la liberación de dopamina (lo que apoyaría también su papel en la fisiopatología de la EP) [4].

Otros estudios han demostrado que la alfa-sinucleína está localizada en la membrana interna de las mitocondrias neuronales y que ejerce un efecto inhibitor dosis- dependiente en la actividad del complejo I de la cadena respiratoria. Por lo tanto, en el cerebro, los niveles de alfa-sinucleína mitocondrial pueden ser un factor potencial que afecta a la función mitocondrial y predisponer algunas neuronas a la degeneración. [5]

En situación basal, la alfa sinucleína existe en una forma soluble, pero en altas concentraciones se agrupa y produce fibrillas que constituyen los cuerpos de Lewy. El mecanismo de agregación de alfa-sinucleína no está del todo claro, pero hay evidencia de una estructura intermedia rica en forma beta que podría ser el precursora de la agregación y, en última instancia, de la formación de los cuerpos de Lewy. Las mutaciones que llevan a la agregación, se basan en aumentar la población del conformador beta, lo que sugiere que podría ser una conformación relacionada con la agregación patogénica. [6].

El acúmulo de alfa sinucleína que llevará al mal plegamiento de la misma, puede tener varios orígenes:

Por un lado, puede deberse a defectos en los propios genes que codifican la alfa sinucleína, ya sea por la mutación del cromosoma 4q (mutaciones A53T y A30P, variedad autosómica dominante que promueve la oligomerización de la alfa sinucleína) o por la existencia de una copia extra no mutante del gen de la alfa sinucleína.

Por otro lado el exceso de esta proteína, puede estar ocasionado por mutaciones de los genes que controlan la eliminación de alfa sinucleína de la célula a través de la vía proteosómica, es decir, mutaciones de los genes que codifican las proteínas que conforman el proteosoma (mutaciones en los genes parkina y UCH-L1). En condiciones normales el proteosoma es el encargado de eliminar el exceso de alfa sinucleína o sus formas defectuosas, pero ante estas mutaciones que llevan al fallo del proteosoma se ve disminuida la eliminación de la proteína, favoreciendo su acúmulo y su mal plegamiento.[7][8].

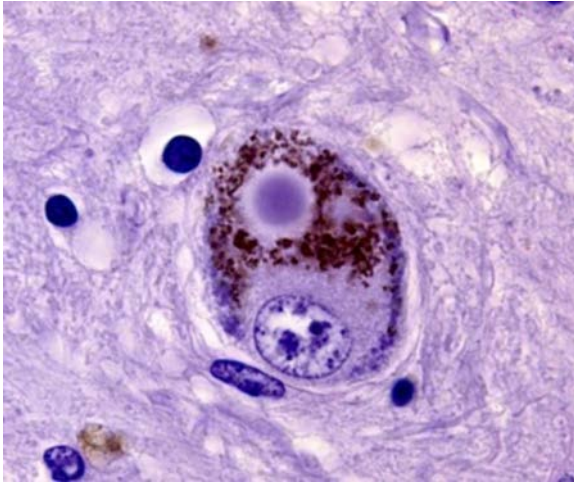


Fig. 3.- *Cuerpo de Lewy. En la neurona se observa una figura circular teñida más oscura que el citoplasma rodeada de un halo más claro.*

2. SISTEMA DIGESTIVO: INERVACIÓN

En este apartado revisamos los conceptos básicos necesarios sobre el Sistema Nervioso Entérico, para poder comprender las alteraciones que pueden ocurrir en el mismo en enfermos de Parkinson.

El sistema gastrointestinal (GI) es controlado por la inervación extrínseca e intrínseca.

La inervación extrínseca sigue las vías simpáticas y parasimpáticas. (Figura 4.)

La inervación simpática se establece por vía de los nervios esplácnicos de los plexos celíacos, mesentérico superior e inferior e hipogástrico. Estas fibras son postganglionares y noradrenérgicas. Inervan a los vasos sanguíneos gastrointestinales, a las neuronas de los plexos intramurales y a las células glandulares, aunque algunas fibras inervan la *muscularis mucosa*, que al contraerse origina las características vellosidades intestinales. La acción simpática consiste en la inhibición presináptica de la célula efectora, es decir, inhiben la motilidad GI.

Las fibras sensoriales simpáticas se originan en receptores próximos a los vasos sanguíneos mesentéricos y son de tipo mecanoceptoras y dolorosas. También parten del sistema nervioso entérico fibras sensoriales mecanoceptoras que sinaptan con neuronas de los ganglios prevertebrales, de donde parte la respuesta efectora hacia el sistema GI. Esto permite la coordinación simpática del sistema GI.

La inervación parasimpática proviene del parasimpático craneal, fundamentalmente el nervio vago que surge del núcleo motor dorsal del bulbo raquídeo y del parasimpático sacro que se extiende desde las vértebras S2 a S4 y comprende los nervios pelvianos. Estas fibras son preganglionares y sinaptan con las células de los plexos entéricos. El neurotransmisor es la acetilcolina, que ejerce su acción a través de receptores nicotínicos con las neuronas

postganglionares y muscarínicos en su acción sobre la fibra muscular lisa. Su función es la de aumentar o disminuir la excitabilidad de los centros nerviosos entéricos, siendo también responsable de la secreción (células endocrinas y células calciformes) y de la absorción de nutrientes en el GI. [9].

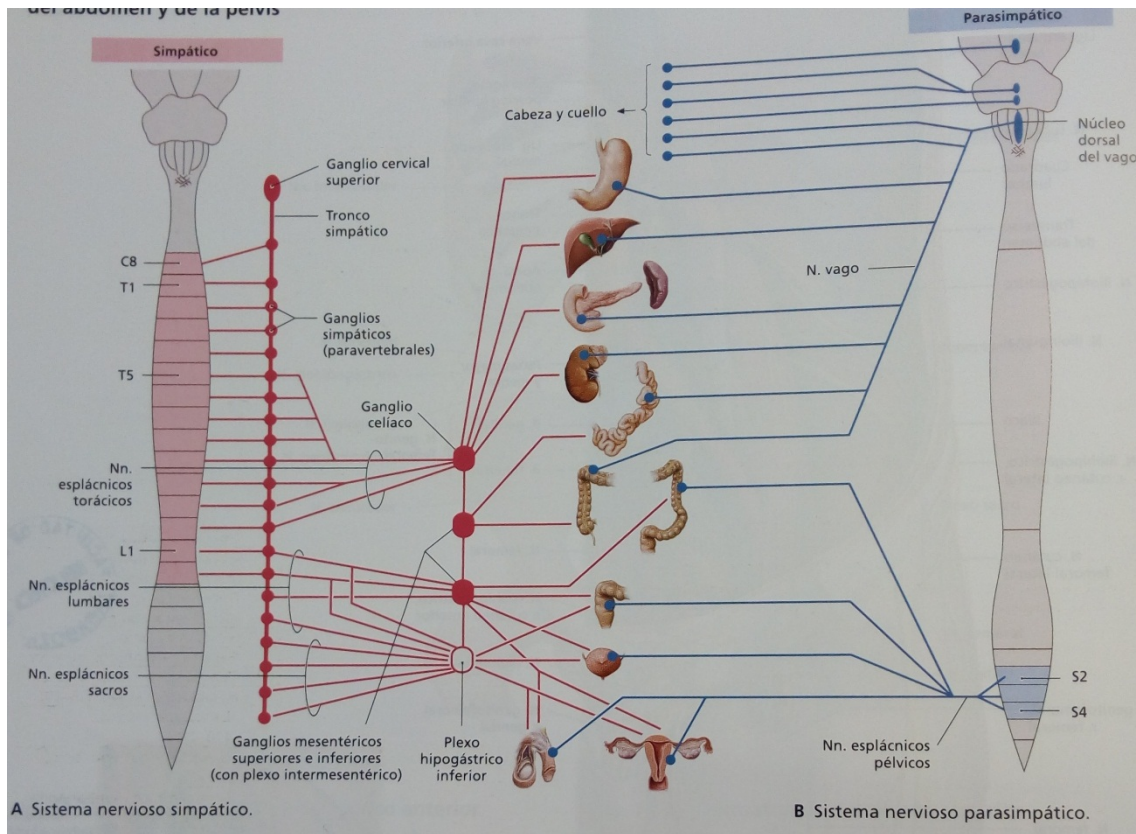


Fig. 4- Esquema de la innervación extrínseca del sistema digestivo, sistema nervioso simpático y sistema nervioso parasimpático.

La innervación intrínseca corre a cargo del sistema nervioso entérico (SNE) que se extiende a lo largo de todo el tubo digestivo. Contiene 100 millones de neuronas (tantas como la médula espinal) y se encarga de controlar los movimientos y las secreciones gastrointestinales (glandulares y endocrinas). Se subdivide en un plexo externo situado entre las capa musculares longitudinal y circular (plexo mientérico o de Auerbach) y un plexo más interno situado en la submucosa (el submucoso o de Meissner) (MP y SMP respectivamente) (Figura 5 y 6). El plexo mientérico se encarga, principalmente, de los movimientos gastrointestinales, y el plexo submucoso controla la secreción y flujo sanguíneo local.

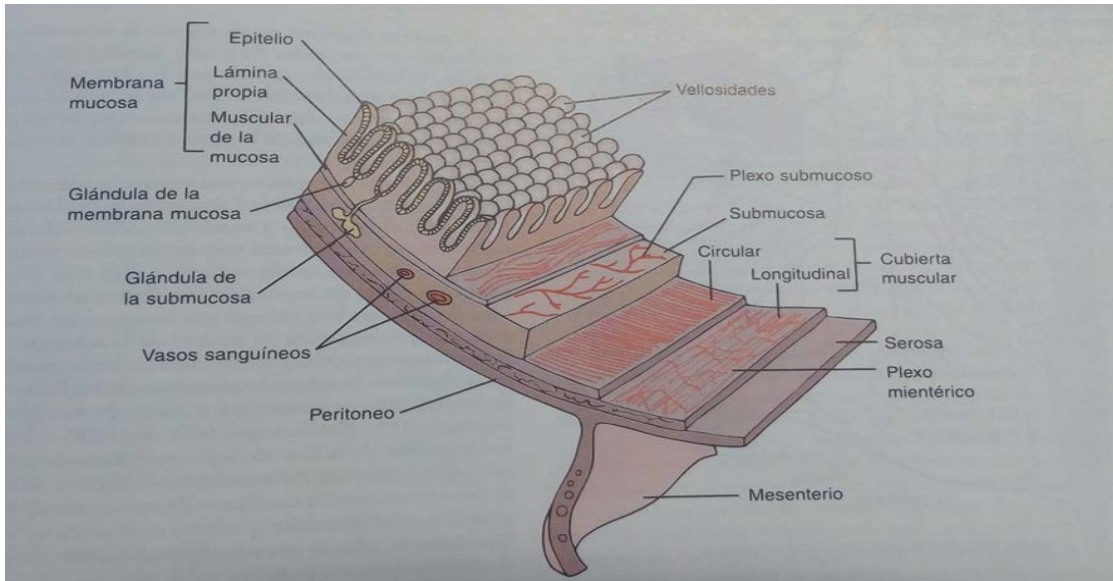


Fig. 5.- Esquema tridimensional de intestino y sus estructuras por capas. Localización plexo mientérico y plexo submucoso.

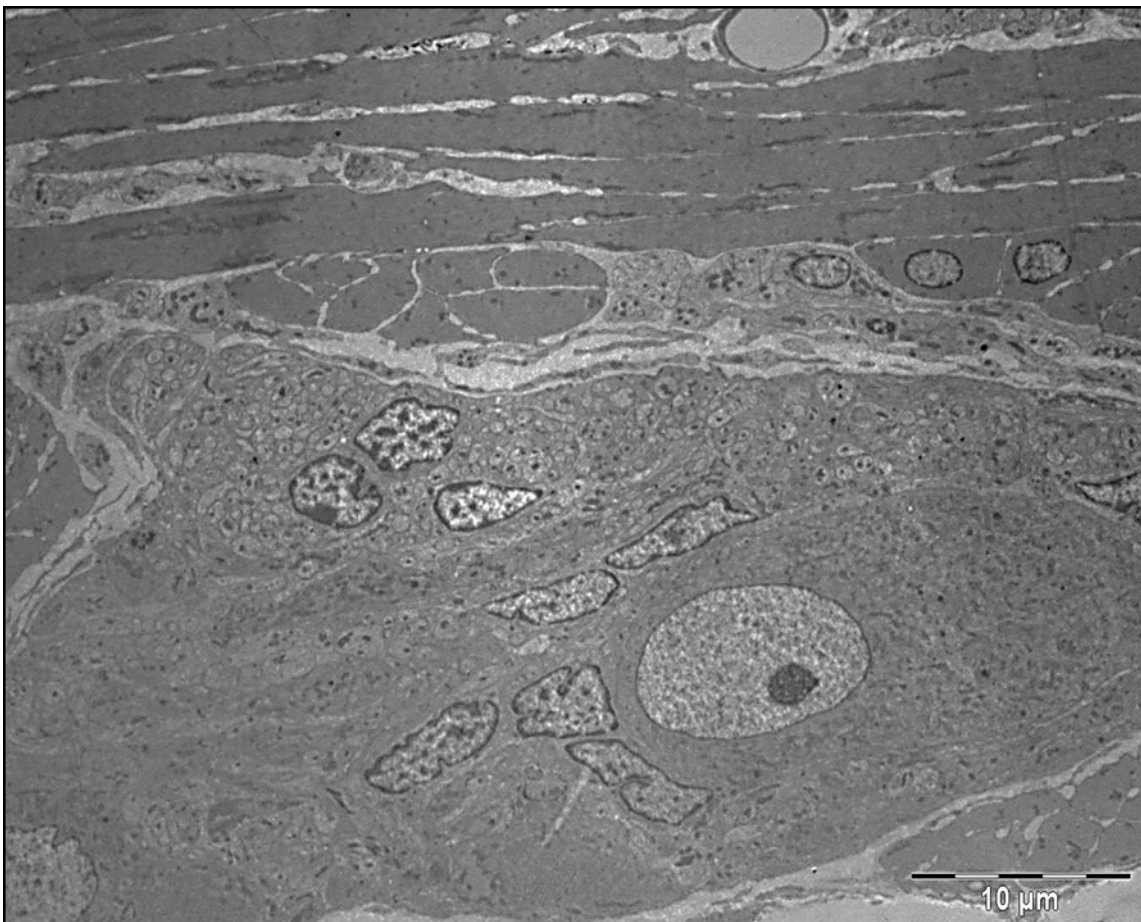


Fig. 6.-Microscopia Electrónica. Ganglio del plexo mientérico de ratona. Neurona con nucléolo muy prominente, rodeada de cinco células gliales. En la parte superior se observa la musculatura longitudinal.

Las terminaciones nerviosas sensitivas (Figura 7.) se originan en la pared gastrointestinal, desde donde se envían fibras aferentes a ambos plexos del SNE y a los ganglios prevertebrales del sistema nervioso simpático, la médula espinal y por el nervio vago al tronco encéfalo. Los nervios sensitivos pueden desencadenar reflejos locales en el interior del intestino o impulsos reflejos que regresan al tubo digestivo a partir de los ganglios prevertebrales o regiones basales del encéfalo. [10].

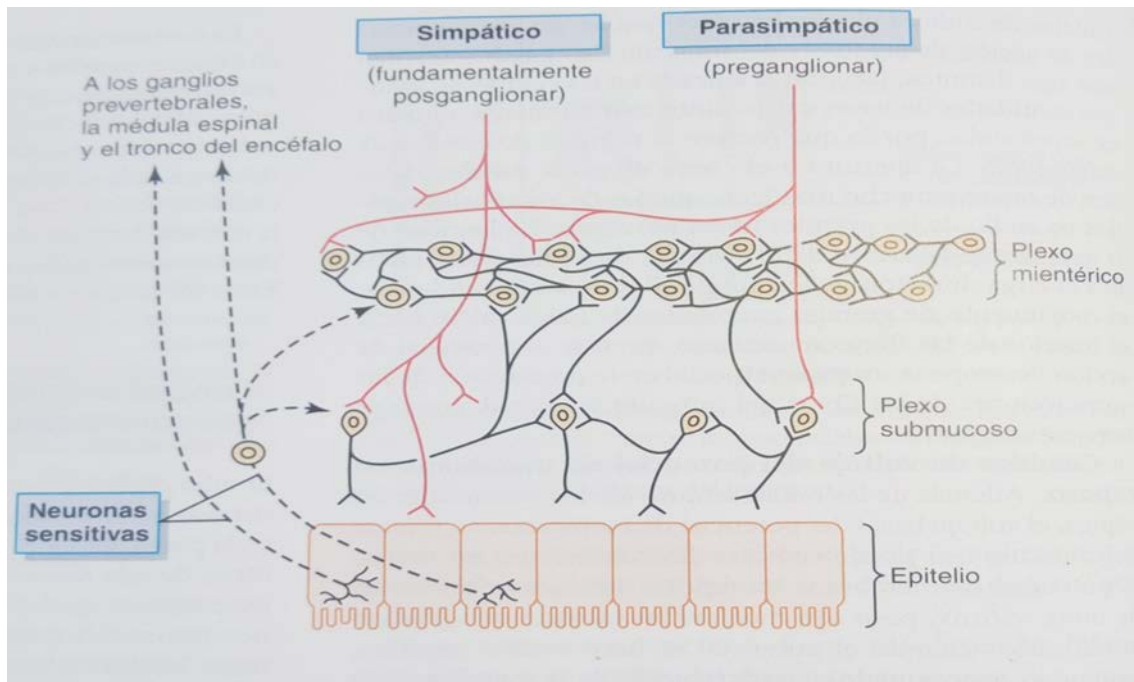


Fig.7.- Relación entre el sistema nervioso intrínseco y sistema nervioso extrínseco. Comunicación preganglionar del sistema nervioso parasimpático y postganglionar del sistema nervioso simpático con las neuronas del plexo mientérico y submucoso, así como las neuronas sensitivas de la pared intestinal que envían aferencias al SNE, ganglios prevertebrales, médula espinal y tronco encéfalo.

Si bien hay que distinguir entre el componente nervioso extrínseco y el intrínseco, se ha demostrado que el sistema puede prescindir del componente extrínseco y mantener su autonomía, siendo capaz de funcionar con una cierta independencia del control del sistema nervioso central (SNC), regulando por sí solo la motilidad y funcionalidad general del tubo digestivo, razón por la que algunos investigadores lo han denominado como el “segundo cerebro”.

Esta autonomía se puede analizar desde dos puntos de vista:

1. Independencia anatómica: Las paredes endoteliales de los capilares externos a los ganglios son gruesas y no fenestradas por lo que se crea una barrera hemato-mientérica especial. La vaina endoneural es también común a varios axones. Todo ello hace que este sistema se encuentre en un ambiente regulado y protegido, caracterizado por una gran diversidad de sustancias neuroactivas. El SNE se asemeja al SNC funcionalmente y químicamente, ya que

ambos sistemas comparten algunos neurotransmisores, como acetilcolina (ACh), NA, DA, 5-hidroxitriptamina (5-HT), ácido gamma-aminobutírico (GABA) y muchos neuropéptidos.

2. Independencia funcional: Frente a las 10^8 neuronas que existen en los ganglios entéricos en humanos, tan solo existen del orden de 2×10^3 fibras vagales, lo que demuestra su relativa independencia del SNC. De hecho se puede suprimir la inervación extrínseca con pocos efectos adversos en la funcionalidad del aparato digestivo. Además es posible reproducir el reflejo peristáltico “in vitro”, ya que dispone de capacidad intrínseca para organizar arcos reflejos ya que cuenta con receptores sensoriales, neuronas aferentes primarias, interneuronas y neuronas motoras capaces de comandar la musculatura y las glándulas de las paredes del digestivo. No obstante, aunque el SNE puede funcionar independientemente del SNC, mantiene comunicación con éste a través de las neuronas simpáticas y parasimpáticas que pueden activar o inhibir las funciones gastrointestinales (Figuras 7y 8). [9].

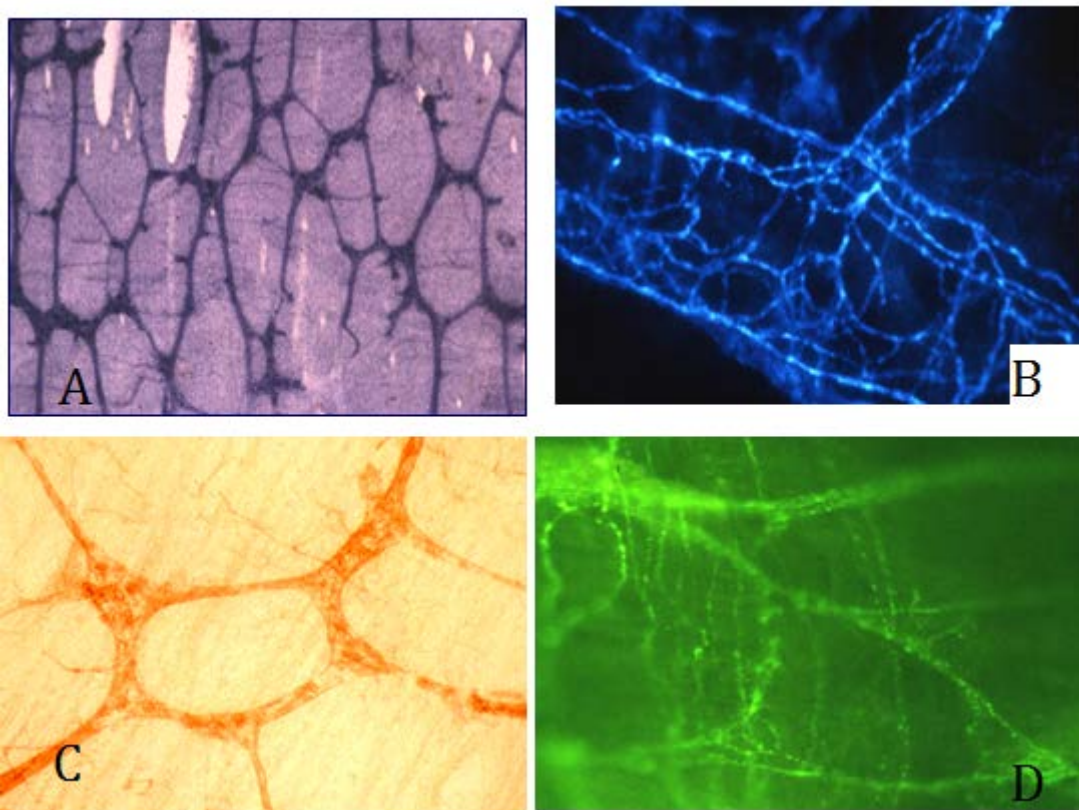


Fig. 8.- *Diversidad de neurotransmisores. A. Plexo mientérico de conejo positividad frente al Óxido nítrico. B. Plexo submucoso humano. Inervación catecolaminérgica en torno a un vaso sanguíneo, C. Inervación Colinérgica en el plexo mientérico de rata. D. Inervación positiva frente al péptido vasoactivo intestinal (VIP) en el plexo submucoso de ratón.*

2.1. AFECTACIÓN DEL SISTEMA DIGESTIVO EN LA EP.

Mientras que la inervación extrínseca del intestino parece preservada en la EP desde un punto de vista morfológico, varios estudios sugieren que los síntomas gastrointestinales asociados con la enfermedad pueden ser causados por un proceso neurodegenerativo, que afectaría también a las neuronas de los ganglios que forman parte del SNE. Esta degeneración neuronal sería un reflejo de lo que ocurre en el SNC, y sería responsable de los trastornos gastrointestinales que aquejan a los pacientes afectados.

La disfunción gastrointestinal es una característica importante de la EP ya que representa el trastorno autonómico más común de la enfermedad, que involucra todo el tracto digestivo con diferentes manifestaciones dependiendo del segmento afectado.

En pacientes con EP, la hipersalivación es un síntoma precoz, y se da en un 75-88% de los pacientes. La deglución ineficiente e infrecuente puede ser responsable de este síntoma.

La disfagia, ocurre en el 50-90% de los pacientes y puede desarrollarse en el inicio o durante el curso de la enfermedad pero no parece estar relacionada con la gravedad o duración de la misma.

En estos pacientes se ha observado un vaciamiento gástrico tardío, causado por una reducción del peristaltismo, que conduce en ocasiones, a reflujo gastroesofágico. Esta patología se alivia mediante la administración de L-DOPA.

El estreñimiento, causado por una alteración de la motilidad del colon, es el síntoma gastrointestinal más común en los pacientes con EP. Otros factores que pueden contribuir al estreñimiento son la disminución de la ingesta de fibra y agua secundaria a la disminución de la sensación de sed, la falta de ejercicio físico y la reducción del tono del diafragma y los músculos abdominales. El estreñimiento ocurre en todas las etapas de la enfermedad, incluso antes del inicio de los síntomas motores, en una etapa preclínica.

La disfunción anorrectal también se da en la EP, se observó en diferentes estadios y está influenciada por la mejoría o no en el estadio de la enfermedad.

Además de los síntomas que se correlacionan con la neurodegeneración del SNE, también anatomopatológicamente se refuerza la existencia de la misma, ya que además de la presencia de los cuerpos de Lewy en el SNC, también han sido hallados en el sistema digestivo a nivel de los plexos mientérico y submucoso desde la zona superior del esófago hasta el recto. (Figura 9.)

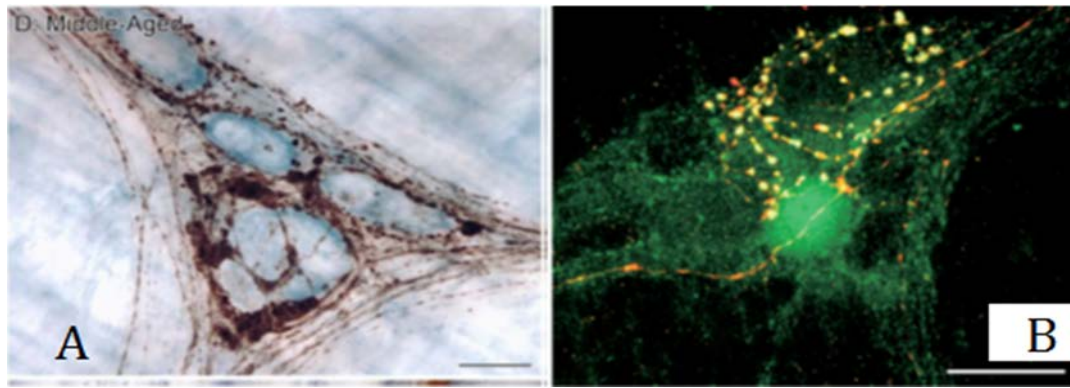


Fig. 9-. Plexo mientérico. **A.** Técnica inmunohistoquímica frente a la α -sinucleína (marrón) en fibras del plexo mientérico. **B.** Técnica de inmunofluorescencia. Neurona positiva a la α -sinucleína y varicosidades vagales aferentes (marcadas en oro) también positivas a la α -sinucleína, la colocalización del verde de la sinucleína con el rojo de las fibras vagales proporciona color anaranjado en las varicosidades.

El paralelismo entre neuronas cerebrales y entéricas con respecto a la aparición de tales inclusiones y los síntomas derivados del proceso de neurodegeneración sugieren una disfunción intracelular común que se da en las neuronas afectadas del SNC y del SNE. Esto apoya el concepto de la EP como un trastorno sistémico que puede afectar a otros órganos. De hecho, los síntomas digestivos y la patología gastrointestinal, pueden preceder a los síntomas motores, indicativos de los puntos comunes en el proceso de la enfermedad sistémica. [3].

Todos estos hallazgos en el estudio de la enfermedad nos llevan a un modelo nuevo de la EP basado en el eje intestino –cerebro.

3. EJE INTESTINO-CEREBRO: MODELO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Este modelo se basa en la relación existente entre el SNE y el SNC, no solo por el paralelismo existente en cuanto a las características morfológicas señaladas anteriormente, sino también en lo que concierne a ciertos aspectos de neuropatología.

La parte más afectada del tracto gastrointestinal en las enfermedades neurodegenerativas es el SNE, de hecho, en algunos casos, como en el Parkinson, se cree que la degeneración en el SNE refleja y precede eventos patológicos análogos en el cerebro o en la medula espinal.

La teoría de que el origen del Parkinson podría estar en el intestino fue estudiada entre 2003-2006 por el médico alemán Heiko Braak (Figura 10):

La EP se caracteriza por la aparición de los cuerpos de Lewy en el SNC, los cuales, antes de llegar al cerebro, aparecen en el núcleo dorsal del vago, que a través del nervio vago, se conecta con el aparato digestivo, por lo tanto, cuando en el núcleo dorsal del vago había cuerpos del Lewy, también eran hallados en el SNE. Esto parecía ser indicativo de que la

enfermedad avanzaba en sentido ascendente, y cuando llevaba varios años desarrollándose, era cuando se dañaban los núcleos cerebrales relacionados con el movimiento.

El orden de aparición de los síntomas apunta también a esta dirección ya que, primero aparecen los síntomas digestivos, y con el paso de los años, de manera ascendente, se ven afectados los centros cerebrales de control del movimiento, y por último, al llegar a neocórtex aparece el deterioro cognitivo en las fases más tardías de la enfermedad. [12].

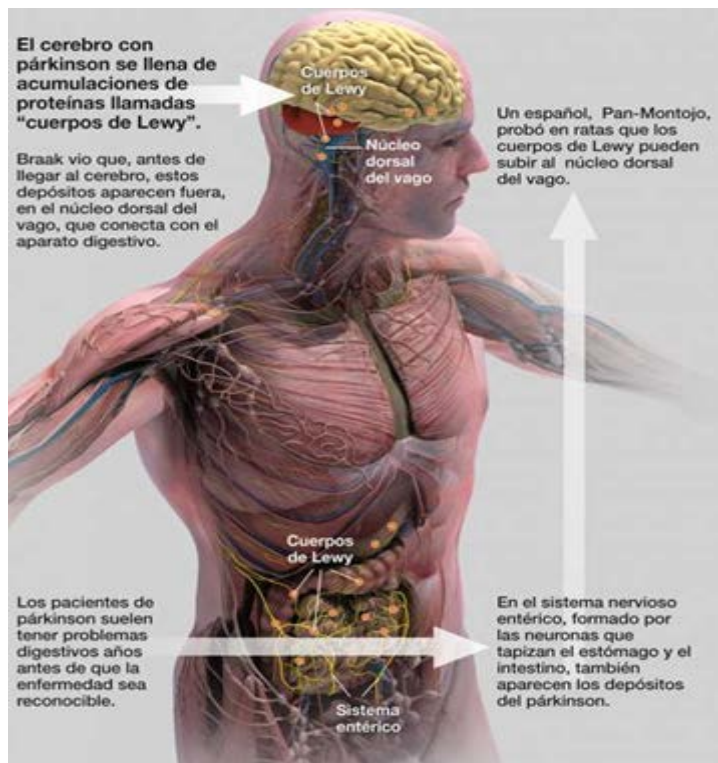


Fig. 10- Esquema de la localización de los cuerpos de Lewy en SNE y núcleo dorsal del vago antes de aparecer en el SNC. Base de la teoría de Braak de la propagación de la enfermedad de Parkinson desde el SNE al SNC.

Por lo tanto, la neuropatología del Parkinson se puede propagar desde el SNE al SNC, aunque también es probable que en algunos casos, la participación del SNE en el Parkinson pueda seguir a la patología del SNC.

La hipótesis planteada sugiere que el SNE es la entrada para procesos patológicos, los cuales ocurren primero en el intestino y luego se dirigen al SNC via SNA, nervios sensoriales y/o circulación sanguínea.

La cuestión es identificar las vías comunes que puedan desencadenar enfermedades neurodegenerativas en intestino y cerebro. [11].

4. MODELO DE TRANSMISIÓN: PARKINSON COMO UNA ENFERMEDAD PRION-LIKE.

4.1. MODELO DE LAS ENFERMEDADES PRIONICAS.

Durante el proceso de degeneración neuronal que se da en un grupo de enfermedades neurodegenerativas, se produce la formación de agregados proteicos constituidos por proteínas mal plegadas y que aparecen tanto en el SNC como en el SNE. Este hecho es similar al que ocurre en las enfermedades priónicas, lo que llevo a plantear la hipótesis de que la difusión de las enfermedades neurodegenerativas podría ser semejante a la que realizan los priones. Se planteó que el propio intestino podría ser la puerta de entrada de la proteína patógena, lo cual ha sido demostrado para la proteína prionica patógena (PrPsc) y se ha postulado para la ELA, Alzheimer y Parkinson.

Si esta hipótesis es demostrada podría suponer un gran avance para diversos enfoques terapéuticos. Por ejemplo, la combinación de una terapia de sustitución celular con tratamientos que bloqueen la propagación célula a célula, y así se podría frenar el avance de la enfermedad.

Lo primero que hay que saber es que las enfermedades prionicas están producidas por la proteína patógena PrPsc, que se forma tras el mal plegamiento de la proteína priónica PrPc, y le confiere de esta manera la capacidad de producir la enfermedad.

Pero, ¿Cómo se difunden las enfermedades prionicas? :

Para producirse la infección, el agente causal penetra en el organismo por vía oral y se extiende a través del tracto intestinal. La entrada del agente implica al sistema inmunitario ya que los priones entran en el organismo a través del tejido linfoide asociado al intestino (GALT) sobre todo en íleon, ya que alberga la placa de Peyer ileal, que actúa como tejido linfoide primario. En este mecanismo juegan un papel importante las células M, que se sitúan adyacentes a las placas de Peyer, intercaladas en el epitelio de recubrimiento intestinal y son enterocitos modificados que captan proteínas para presentarlas como antígenos al sistema linforreticular.(Figura 11).

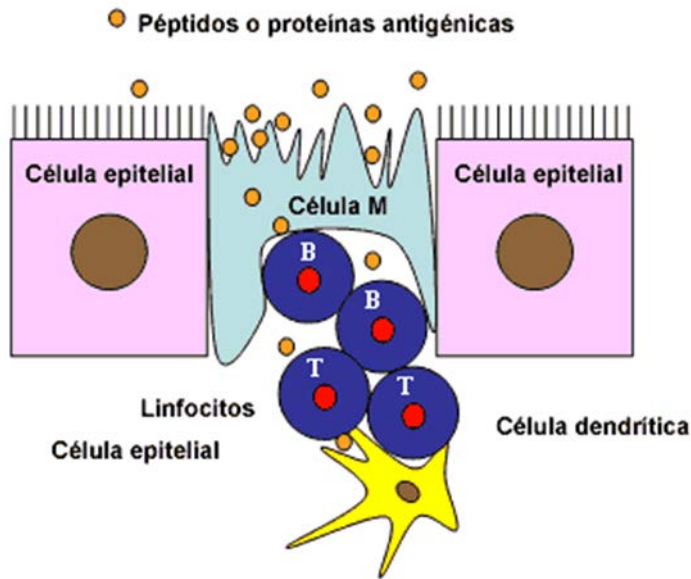


Fig. 11- Esquema de las placa de Peyer con células epiteliales y las células M intercaladas que captan proteínas para presentarlas como antígenos al sistema linforreticular.

Así, la pasa al sistema linforreticular, donde se acumula y se replica en células macrofágicas y en células foliculares dendríticas, por lo tanto, los folículos linfoides, donde se encuentran estas células, son muy eficaces para la replicación de la PrPSc. Tras un tiempo de permanencia en este tejido, el agente se dirige al SNC a través del sistema nervioso periférico que implica la participación del sistema linforreticular.

En el sistema linforreticular el prión se distribuye y se transfiere al sistema nervioso entérico, que se considera el punto de entrada al sistema nervioso. El mecanismo de transferencia del agente causal desde el sistema linforreticular al nervioso se produce desde las células dendríticas foliculares hasta las fibras nerviosas que inervan los folículos linfoides. La difusión del agente puede ser pasiva, desde las células degeneradas que lo liberan hasta las terminaciones nerviosas, o mediante transporte de macrófagos o células dendríticas.

Desde el SNE, mediante el sistema parasimpático, la PrPSc podría llegar al sistema nervioso central: a través de la médula espinal a nivel torácico (segmentos T5-L1) mediante el nervio esplácnico y los ganglios mesentéricos craneal y celiaco o a través del bulbo raquídeo, en el núcleo motor dorsal del nervio vago. Una vez alcanzado el sistema nervioso central, el agente se disemina de forma ascendente y descendente a través de él.

Por otro lado, la PrPc ha sido encontrada en las placas de Peyer, células entéricas gliales y neuronas después de la inoculación intracerebral de priones, lo cual parece indicar que PrPc puede pasar del cerebro al intestino donde se almacena y causa una pérdida neuronal selectiva en la pared entérica. Así los priones pueden viajar desde la periferia al SNC y viceversa mediante vías neuronales y por el torrente sanguíneo. La hipótesis defiende la entrada por SNE y la posterior transmisión hasta SNC, sin embargo, las enfermedades prionicas

esporádicas casi siempre ocurren primero en el cerebro, y la dirección del movimiento es del cerebro al intestino. [13].

En ambos casos, se requiere de transmisión célula a célula, demostrada en una gran variedad de proteínas mal plegadas ya que independientemente del origen y del tipo específico de proteína, todas ellas comparten una serie de características:

1. Forman agregados.
2. Son expresadas en la membrana plasmática.
3. Se secretan extracelularmente.
4. Son glicosiladas para formar productos finales de glicosilación (advanced glycation end product) (AGE)
5. Se internalizan a través de receptores específicos colocados en células vecinas (RAGE)
6. Son neurotóxicas

Estas características son comunes a la alfa sinucleína (presente en el Parkinson y otras sinucleinopatías), beta amiloide y tau (presentes en la enfermedad de Alzheimer y demencia degenerativa), SOD1 y TDP43 (marcadores de la esclerosis lateral amiotrófica) y PrPsc (enfermedades prionicas).

Las proteínas mal plegadas suelen ser destruidas por autofagia pero cuando la cantidad de estas supera la capacidad de la célula para eliminarlas mediante este mecanismo, se acumulan y se glicosilan dando lugar a la formación de unos productos finales de glicosilación avanzada, (advanced glycation end product), denominados AGEs. Una vez los AGEs se han producido, se incluyen en vesículas de membrana, exosomas, para ser secretados al espacio extracelular. Aquí, los AGEs interactúan con el receptor colocado en células vecinas (RAGE) y son internalizados en la célula, convirtiéndose en neurotóxicos ya que a través de diferentes cascadas de señalización celular producen estrés oxidativo y respuesta inflamatoria, pudiendo provocar la muerte celular. Este proceso que se propaga célula a célula, a través de los exosomas podría tener lugar tanto desde el intestino hacia el cerebro (via vagal) como a la inversa. [11]. (Figura 12).

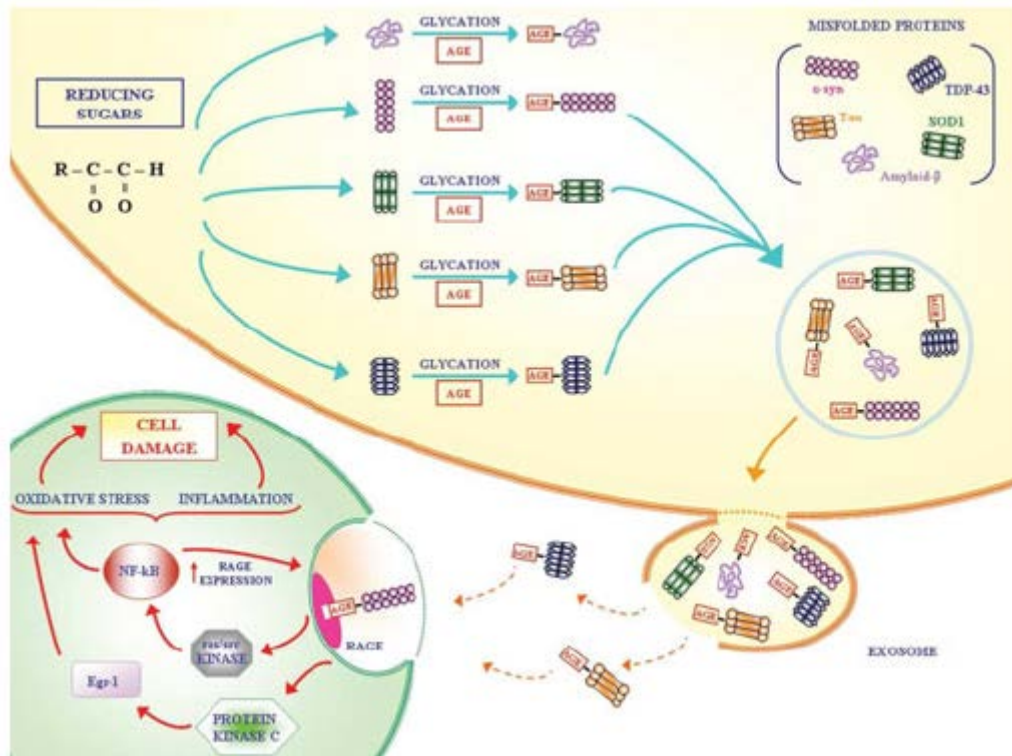


Fig. 12- *Proceso de glicación de las proteínas mal plegadas que dan lugar a los productos finales de glicación avanzada, (advanced glycation end product), (AGEs) . Los AGEs se incluyen en los exosomas y son secretados en el espacio extracelular, donde interactúan con un receptor situado en las células vecinas (RAGE) y son internalizados en la célula, convirtiéndose en neurotóxicos (produciendo estrés oxidativo y respuesta inflamatoria que llevan a la muerte celular).*

4.2. LA INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA EN EL EJE INTESTINO CEREBRO.

Recientes estudios han constatado que las interacciones del eje cerebro-intestino son moduladas por la microbiota intestinal (citado en referencia 15.)

Numerosas investigaciones demuestran que existe un vínculo ente la enfermedad de Parkinson y la composición de la microbiota intestinal, el conjunto de bacterias, hongos y demás microorganismos que pueblan nuestro intestino.

Un nuevo estudio, desarrollado por investigadores de la Universidad de Alabama, en EE.UU, y publicado en la revista *Movement Disorders*, confirmó que en los enfermos de Parkinson se halla alterado el equilibrio de la composición de la microbiota. Anteriores investigaciones habían encontrado elementos en esa misma dirección. Por ejemplo, en 2016 un estudio publicado en la revista *Cell* halló que la microbiota regulaba la neuroinflamación y la acumulación tóxica de proteínas que ocurre en los enfermos de Parkinson. Otro estudio demostró que al colonizar a ratones con microbiota de personas con EP, estos animales

mostraban más déficits motores que los ratones que recibieron microbiota de individuos sanos.

Los investigadores estudiaron la composición de la microbiota de 197 enfermos, que compararon con la microbiota de 130 personas sanas. Los individuos estudiados residían en tres regiones diferentes de EE.UU, un elemento que a la larga resultó ser importante, ya veremos por qué. Entre los principales resultados que se derivaron del estudio está:

- La microbiota de los pacientes con EP muestra desequilibrios específicos al compararse con el perfil de personas sanas. Algunas bacterias son más abundantes, mientras otras especies muestran una población reducida.
- Los medicamentos para tratar el Parkinson parecen afectar la composición de la microbiota de forma diferenciada.
- Las diferencias en la composición de la microbiota también guardaban cierta relación con el área geográfica, mostrando la influencia de factores ambientales y de estilos de vida.

La microbiota intestinal también ayuda a que nuestro cuerpo se libere de sustancias químicas nocivas que están en el medio ambiente. Sin embargo, este estudio encontró que los microorganismos que intervienen en esta labor también estaban en desequilibrio en las personas con Parkinson. Este hecho resulta interesante porque en repetidas ocasiones se ha señalado que la exposición a contaminantes ambientales aumenta el riesgo de padecer la enfermedad.[14].

La desregulación del eje cerebro-intestino-microbiota en la EP puede estar asociada también con las manifestaciones gastrointestinales y con la fisiopatología de la enfermedad, apoyando así la hipótesis de que el proceso patológico se propaga desde el intestino al cerebro.

Se ha estudiado que los cambios en la composición de la microbiota del intestino pueden causar alteraciones en la función y permeabilidad de la barrera intestinal, afectando no solo a las células epiteliales intestinales y al sistema inmune, sino también al SNE incluyendo tanto las neuronas como las células gliales.

En el intestino, cuando existen bacterias patógenas, estas producen lipopolisacáridos específicos y sintetizan citoquinas proinflamatorias en exceso que estimulan al sistema inmunitario. La consecuencia es un incremento de la permeabilidad intestinal y un proceso de inflamación sistémico. Se ha sugerido que los cambios de la microbiota intestinal asociados con procesos inflamatorios pueden contribuir al inicio del plegamiento incorrecto de la α -sinucleína.

Esta respuesta inflamatoria se produciría en ambas direcciones del eje cerebro- intestino, así se ha demostrado que el proceso inflamatorio mediado por la síntesis de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-8 induce a la disrupción de la barrera hematoencefálica aumentando la absorción de alfa-sinucleína en cerebro. También la síntesis de estas citoquinas promueve la inflamación mediada por la microglia. (Figura 13.)

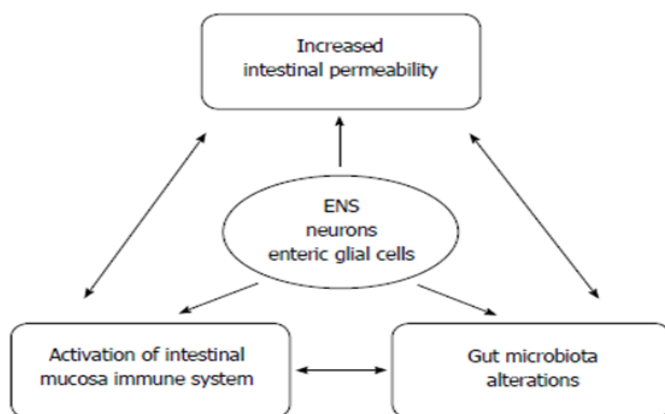


Fig.13- *Influencia de las alteraciones de la microbiota intestinal sobre las neuronas del sistema nervioso entérico, la activación del sistema inmune intestinal y el aumento de la permeabilidad intestinal.*

Aunque la relación causal entre los cambios en la microbiota y la patogénesis de la EP sigue siendo poco clara, se están investigando nuevas opciones terapéuticas dirigidas a modificar la composición de la microbiota intestinal y mejorar la integridad de la barrera epitelial intestinal en pacientes con EP, lo cual podría influir en el paso inicial de la cascada de neurodegeneración de esta entidad clínica.[15] Este es un campo de investigación relativamente nuevo y que aún falta mucho por estudiar, empezando por responder a una pregunta crucial ¿Las alteraciones en la microbiota contribuyen a desencadenar la enfermedad o es la enfermedad el que provoca las alteraciones intestinales?

5. ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPEUTICO:

5.1. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON, ¿DE QUÉ DISPONEMOS A DIA DE HOY?

Los objetivos del tratamiento de la EP son mantener la función motora y la calidad de vida del paciente, y evitar las complicaciones inducidas por los medicamentos. La bradicinesia, el temblor y la rigidez responden bien al tratamiento en fases tempranas de la enfermedad, pero los síntomas cognitivos, las disfunciones autonómicas y las dificultades del equilibrio no. Para el tratamiento de la EP, tenemos varias opciones terapéuticas:

En primer lugar contamos con la vía farmacológica cuyas opciones consisten en un preparado de levodopa o un agonista de dopamina. Por lo general, el objetivo de todas las estrategias dopaminérgicas estriba en restaurar la transmisión de dopamina en el cuerpo estriado. Esto se logra estimulando los receptores postsinápticos (agonistas de la dopamina), aumentando la

disponibilidad de los precursores de la dopamina (levodopa), bloqueando el metabolismo de la levodopa en la periferia y en el cerebro, y bloqueando el catabolismo de la dopamina en el terminal presináptico.

En las primeras etapas de la enfermedad, la monoterapia con agonistas de la dopamina es bien tolerada y reduce el riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento, como las fluctuaciones motoras o las discinesias (más de un 50% de los pacientes tratados en un periodo de 5 años con levodopa presentan estas complicaciones). Los enfermos con edad más avanzada, y aquellos con fenotipos rígidos acinéticos, tienen menos riesgo de complicaciones motoras y discinesias y pueden tratarse satisfactoriamente con levodopa. Por lo tanto, la levodopa sigue siendo el agente terapéutico más eficaz en la EP.

Para el tratamiento complementario de los síntomas de la enfermedad contamos con fármacos como los anticolinérgicos (para el temblor) o la amantadina (para las discinesias secundarias).

Otra opción terapéutica de la que disponemos, es la cirugía, la cual ha podido ser desarrollada gracias a los adelantos del conocimiento de la organización funcional de los ganglios de la base y la fisiopatología del parkinsonismo. Los estudios en modelos animales de la enfermedad de Parkinson, muestran que la ablación del STN (subtalantomía) producía una reducción de las manifestaciones de la EP, lo cual supuso un gran descubrimiento.

Las indicaciones para someter a un paciente a cirugía son: 1. Diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática, 2. Respuesta clara a la levodopa, 3. Síntomas intratables importantes de la enfermedad de Parkinson y/o, 4. Discinesia inducida por los fármacos.

Otra estrategia quirúrgica a parte de la ablación del STN que se está desarrollando más recientemente y que puede suponer un gran avance para tratamiento de la EP es el neurotrasplante de células madre pero esta técnica plantea varios problemas. [16].

El primer problema que surge es el contenido del injerto, ya que se desconoce si el alivio sintomático se lograría mejor implantando una población pura de neuronas dopaminérgicas o un injerto que contenga células gliales ya que varios estudios (citados en referencia 17) apoyan el papel necesario de los astrocitos para la diferenciación neural durante el desarrollo embrionario, lo que implica que las células gliales son importantes para la determinación del destino de los precursores durante la implantación. Por lo tanto, los tejidos mesencefálicos que contienen células gliales se utilizaron con mayor frecuencia.

Otra cuestión clave es la implantación del subtipo más adecuado de las neuronas dopaminérgicas (si se decide hacer este tipo de injerto). Los injertos mesencefálicos ventriculares ricos en dopamina contienen dos tipos de progenitores neuronales dopaminérgicos: las neuronas A9 de la Sustancia Nigra y las neuronas dopaminérgicas A10 del Área Tegmental Ventral. Sólo las neuronas A9 tienen invasión axonal en el núcleo estriado, lo que sugiere que los injertos con neuronas A9 serían más beneficiosos para el tratamiento de la EP.

El último problema que se plantea en esta técnica y no por ello menos importante, es la necesidad de tejido fetal humano para realizar los trasplantes, lo que plantea la consideración ética de su realización. [17]

5.2. ¿PODEMOS USAR BIOPSIAS DE TEJIDO PERIFÉRICO PARA DIAGNOSTICAR LA EP?

En una revisión sistemática sobre la EP se analizaron todos los estudios que usaron biopsias de tejidos cutáneos, olfatorios y gastrointestinales para evaluar la existencia de agregados de alfasinucleína y alfasinucleína fosforilada en los pacientes afectados de esta enfermedad. A pesar de que para el análisis de los datos se contó con varios obstáculos como la diversidad de los métodos utilizados, de los procesamientos de los tejidos y protocolos de tinción y de evaluación de los hallazgos, los tejidos obtenidos del tracto GI y de glándulas salivales produjeron la mayor sensibilidad y especificidad para la detección de estos agregados proteicos en comparación con la piel y la mucosa del bulbo olfativo.

Por lo tanto, el tracto gastrointestinal y las glándulas salivales parecen ser el tejido candidato para la biopsia periférica en cuanto a un posible cribado de la EP, tanto por la especificidad y la sensibilidad mostrada en los estudios como por ser tejidos fácilmente accesibles.

A pesar de esto, los datos estudiados hasta ahora respecto a las agregaciones de alfasinucleína fosforilada / alfasinucleína en el tracto GI y las glándulas salivales son aún poco claros y se siguen investigando, por lo que por el momento, no son adecuados para servir como un biomarcador de total certeza de enfermedad. Sin embargo, el hallazgo de agregados proteicos de alfasinucleína/ alfasinucleína fosforilada durante una colonoscopia de rutina para el cribado del cáncer puede considerarse una forma mínimamente invasiva de identificar individuos con riesgo de desarrollar EP que pueden beneficiarse de terapias neuroprotectoras.

También encontrar estos agregados proteicos en las biopsias puede ser un indicador valioso en el contexto de un paciente de edad avanzada y con síntomas no motores como el estreñimiento crónico, ya que como se ha explicado con anterioridad, en la EP, el estreñimiento precede con frecuencia a la aparición de los síntomas motores. Por lo tanto, este paciente con estos hallazgos esta clínica podría ser derivado a un neurólogo para su evaluación y su posible tratamiento neuroprotector. [18].

5.3. HACIA LA PREVENCIÓN DE LA EP: TERAPIA NEUROPROTECTORA.

Como tratamiento neuroprotector ante la enfermedad de Parkinson, los fármacos más utilizados y estudiados son: los Inhibidores de la monoamino oxidasa tipo B (IMAO-B), los agonistas de la dopamina y los Inhibidores de la catecol-O-metil transferasa (COMT).

En primer lugar hay que saber el mecanismo de acción de cada grupo farmacológico:

- Los IMAO-B (Selegilina, Rasagilina y Safinamida) inhiben selectivamente en el cerebro la monoamino oxidasa de tipo B que es responsable de la degradación de dopamina.
- Los agonistas dopaminérgicos (Piribedil, Bromocriptina, Cabergolina, Pramipexol) actúan estimulando directamente los receptores dopaminérgicos que se encuentran en la membrana celular de las neuronas de proyección estriatales.
- Los inhibidores de la catecol-O-metil transferasa (COMT) (Entacapona), actúan inhibiendo esta enzima que degrada la dopamina, aumentando su biodisponibilidad. [19].

Por un lado unos estudios compararon los IMAO-B (Selegilina) con los agonistas dopaminérgicos (Piribedil). Para realizar estos estudios se hizo un ensayo clínico en ratas a las cuales se les indujo la enfermedad de Parkinson y se les administró Selegilina y Piribedil obteniendo en los resultados que ninguno de los dos fármacos afectan el crecimiento normal de las neuronas dopaminérgicas y que tanto la Selegilina como Piribedil disminuyeron la lesión cerebral en las ratas, aun así la Selegilina demostró un efecto neuroprotector más fuerte que Piribedil. [20].

El otro estudio analizado [21], se centra en la investigación de los IMAO-B , y dentro de estos, en la forma de administrarlos y cual resulta más favorable en la clínica. Como resultado, obtuvieron:

1. Estos fármacos tienen un perfil farmacocinético favorable, mejorando el estado deficitario de dopamina. Además, la Safinamida, también presenta un efecto anti-glutamatergico (inhibición del glutamato implica una inhibición del GABA, principal neurotransmisor inhibitorio en el SNC).
2. Cuando se aplican como monoterapia, proporcionan una modesta pero significativa mejora de la función motora y retrasan la necesidad de añadir levodopa al tratamiento.
3. Rasagilina y Safinamida se demostraron seguras y eficaces cuando se añadieron a un agonista de la dopamina en fases tempranas de la enfermedad.
4. Los IMAO-B complementando a la levodopa, redujeron significativamente el tiempo de inactividad.
5. Todas las acciones de los IMAO-B sobre el tratamiento de la EP fueron comparables en eficacia a los inhibidores de la COMT.
6. También se lograron mejoras en relación con ciertos síntomas no motores, entre ellos los digestivos.

El avance en el estudio de la enfermedad de Parkinson podría dar lugar a otros tratamientos preventivos como la combinación de una terapia de sustitución celular con tratamientos que intenten bloquear la propagación célula a célula de las proteínas mal plegadas. [11]

Por otro lado, demostrar la implicación de la microbiota en la patogenia de la enfermedad podría proporcionar nuevas opciones terapéuticas dirigidas a modificar la composición de la microbiota intestinal y mejorar la integridad de la barrera epitelial en pacientes con EP.[15].

CONCLUSIONES

Las conclusiones de esta revisión bibliográfica son las siguientes:

1. La bibliografía existente demuestra que existe un paralelismo entre neuronas cerebrales y entéricas con respecto a los hallazgos anatomopatológicos y los síntomas derivados del proceso de neurodegeneración de la enfermedad de Parkinson.
2. Se debe de seguir verificando la hipótesis que propone que la enfermedad de Parkinson puede propagarse del SNE al SNC, (entendiendo el SNE como puerta de entrada de los procesos patológicos) o viceversa.
3. En la etiopatogenia de la enfermedad de Parkinson es importante seguir investigando los procesos moleculares en los que participa la alfa- sinucleína y como pueden ser alterados por diferentes causas: ya sea por defecto del gen que la codifica o defecto en las vías encargadas de eliminar el exceso de proteína o las formas defectuosas.
4. Se han hallado similitudes entre el modelo de transmisión y neurotoxicidad de las enfermedades priónicas y la enfermedad de Parkinson, no obstante, este modelo se debe seguir investigando.
5. Aunque existe una relación causal entre los cambios en la microbiota y la patogénesis de la EP, la implicación de la misma sigue siendo poco clara.
6. Un estudio a fondo por esta vía de investigación podría suponer un gran avance para diagnosticar y tratar la enfermedad de Parkinson de una manera precoz y eficaz minimizando las complicaciones de la misma y deteniendo su progreso.
7. Se debe de seguir investigando para poder identificar las vías comunes por las que pueden propagarse las enfermedades neurodegenerativas en el eje intestino-cerebro, valorando la participación de distintos tipos celulares (neuronas, glía...) y los mecanismos que son utilizados en la propagación de las proteínas patológicas que las originan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Fernández. R, Gasca-Salas C, Sánchez -Ferro Á, Obeso J. ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. Revista Médica Clínica las Condes. 27(3) 363-379]. 2016
2. Ropper A., Samuels M., Adams R., Victor M. Principios de neurología [de] Adams y Victor. 9th ed. España: McGraw-Hill Interamericana; 2011.
3. Natale G., Pasquali L., Ruggieri S., Paparelli A., Fornai F. Parkinson's disease and the gut: a well known clinical association in need of an effective cure and explanation. Neurogastroenterology & Motility. 20(7):741-749. 2008.
4. Genetics Home Reference. SNCA gene: synuclein alpha. U.S. National Library of Medicine. 2016. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SNCA.c>
5. Liu G., Zhang C., Yin J., Li X., Cheng F., Li Y., Yang H., Ueda K., Chan P., Yu S. alpha-Synuclein is differentially expressed in mitochondria from different rat brain regions and dose-dependently down-regulates complex I activity. Neuroscience Letters 454 (3): 187 – 192. 2009.
6. Sandal M., Valle F., Tessari I., Mammi S., Bergantino E., Musiani F., Brucale M., Bubacco L., Samorì B. Conformational equilibria in monomeric alpha-synuclein at the single-molecule level. PLOS Biology. 6 (1). 2008.
7. Singleton, AB.; Farrar M., Johnson J., et al. Alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. Science. (302): 841.2003.
8. Eriksen, JL; Dawson TM, Dickson DW, Petrucelli L. Caught in the act: α -Synuclein is the culprit in Parkinson's disease. Neuron 40: 453-456. 2003.
9. INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DEL SISTEMA DIGESTIVO. Webfisio.es. 2017 [cited 4 April 2017]. Disponible en: <http://www.webfisio.es/fisiologia/digestivo/textos/intro.htm>
10. Hall J, Guyton A. Tratado de fisiología médica. 12ª ed. España.Elsevier; 2011.
11. Natale G, Pasquali L, Paparelli A, Fornai F. Parallel manifestations of neuropathologies in the enteric and central nervous systems. Neurogastroenterology & Motility. 23(12):1056-1065. 2011.

12. Méndez J.(Imágen de Peñas JA.) Priones que saltan del intestino al cerebro, la última explicación del párkinson [Internet]. Agenciasinc.es. 2017 [cited 18 April 2017]. Disponible en: <http://www.agenciasinc.es/Reportajes/Priones-que-saltan-del-intestino-al-cerebro-la-ultima-explicacion-del-parkinson>
13. Badiola Díez J, Pumarola i Batlle M. Encefalopatías espongiiformes transmisibles. Barcelona: Mayo; 2010.
14. TiTi R. Siguen confirmando el vínculo entre microbiota intestinal y párkinson. [Internet]. Alzheimer | Parkinson | Neurodegeneración | TiTi.2017.Available from: <https://www.2ti.es/2017/03/microbiota-intestinal-parkinson/>
15. Mulak A., Bona B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. World Journal of Gastroenterology. 21(37):10609. 2015.
16. Hauser S. Neurología en medicina clínica. 1st ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2007.
17. Fu M, Li C, Lin H, Chen P, Calkins M, Chang Y et al. Stem cell transplantation therapy in Parkinson's disease. SpringerPlus Journal. 4(1). 2015.
18. Schneider S, Boettner M, Alexoudi A, Zorenkov D, Deuschl G, Wedel T. Can we use peripheral tissue biopsies to diagnose Parkinson's disease? A review of the literature. European Journal of Neurology. 23(2):247-261. 2015.
19. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Enfermedad de parkinson. Punto Farmacológico.2016. Disponible en: http://virtual.cofib.es/fixters_pagines/Enfermedad%20de%20parkinson.pdf.
20. Ping K, Benshu Z, Ping L. et al. Neuroprotection of MAO-B inhibitor and dopamine agonist in Parkinson disease. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 10(3:4244-5870).2014.
21. Dézsi L., Vécsei L. Monoamine oxidase B inhibitors in Parkinson's disease. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [cited 5 April 2017].Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28124620>.

ANEXOS.

Figura 1. Ropper A, Samuels M, Adams R, Victor M. Principios de neurología [de] Adams y Victor. 9th ed. España: McGraw-Hill Interamericana; 2011.

Figura 2. Ropper A, Samuels M, Adams R, Victor M. Principios de neurología [de] Adams y Victor. 9th ed. España: McGraw-Hill Interamericana; 2011.

Figura 3. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine , 187. 2003.

Figura 4. Gilroy A, MacPherson B, Ross L, Voll M, Wesker K. Prometheus. Madrid: Panamericana; 2012.

Figura 5. Grossman S, Porth C. Porth fisiopatología. 9ªed. Barcelona: Wolters Kluwer Health España/Lippincott Williams & Wilkins; 2014.

Figura 6. Dra. Junquera.

Figura 7. Hall J, Guyton A. Tratado de fisiología médica. 12ª ed. España.Elsevier; 2011.

Figura 8. Dra. Junquera.

Figura 9. R. J. Phillips et al. Neuroscience 153.2008.

Figura 10. Méndez J. (Imagen de Peñas JA.). Priones que saltan del intestino al cerebro, la última explicación del párkinson [Internet]. Agenciasinc.es. 2017 [cited 18 April 2017]. Disponible en: <http://www.agenciasinc.es/Reportajes/Priones-que-saltan-del-intestino-al-cerebro-la-ultima-explicacion-del-parkinson>

Figura 11. Ileon- Placa de Peyer :simplebooklet.com. 2017 [cited 18 April 2017].Disponible en: <http://simplebooklet.com/publish.php?wpKey=yFabk2RbHBdUaylxFvOEA5#page=1>

Figura 12. Natale G, Pasquali L, Paparelli A, Fornai F. Parallel manifestations of neuropathologies in the enteric and central nervous systems. Neurogastroenterology & Motility. 23(12):1056-1065. 2011.

Figura 13. Mulak A., Bona B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. World Journal of Gastroenterology. 21(37):10609. 2015.