



Universidad Nacional Autónoma De México

Facultad de Psicología

División de estudios profesionales

EVALUACIÓN DEL EFECTO NEUROPROTECTOR DE LA  $\alpha$ -  
MANGOSTINA EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE LA ENFERMEDAD  
DE PARKINSON

**TESIS**

Que para obtener el título de

Licenciada en Psicología

Presenta

Patricia Evelyn Castillo Maya

Directora de tesis: Patricia Rojas Castañeda

Revisora de tesis: Claudia Gómez Acevedo

Sinodales: Antonio Paulino Zainos Rosales

Gabriela Orozco Calderón

Irma Yolanda Del Río Portilla

México DF, Noviembre 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



El presente trabajo de Tesis fue realizado en el Laboratorio de Neurotoxicología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

Este proyecto de Tesis se realizó bajo el financiamiento del fondo de investigación Conacyt-SEP Básica CB-2008-01, No. 106619.

Patricia Evelyn Castillo Maya recibió la beca Armstrong para la realización de este proyecto.

## **Agradecimientos**

Mi gratitud para:

### La UNAM

Que honor tan grande pertenecer a la Universidad más grande e importante de México.

### El INNN

Por ser el centro que me ha permitido aprender y crecer profesionalmente.

### Mi tutora de tesis

A la Dra. Rojas por aceptarme en su laboratorio y por las oportunidades y confianza que me ha brindado.

### Mis sinodales

Al Dr. Antonio Zainos, a la Dra. Claudia Gómez, a la Dra. Gabriela Orozco y a la Dra. Yolanda Del Río por ayudarme a enriquecer este trabajo.

### Mi familia académica

A todas las bonitas personas que conocí en el Laboratorio de Neurotoxicología por su paciencia y amistad, he aprendido mucho de ustedes y los aprecio demasiado.

A mi otra familia académica: la Maestra Rosa María Campos y los integrantes del Laboratorio de Trastornos del Dormir, por sus enseñanzas, por sus consejos, por las facilidades brindadas y sobre todo por la sincera amistad.

### Mi familia

A mis padres, José Luis y Patricia, por su paciencia y apoyo en estos últimos dos años. A mi hermano Moisés por la presión que siempre ejerció. A Saúl por escribir esta tesis conmigo. Gracias, me hacen sentir apoyada y feliz.

A la tía Claus por ser siempre mi salvación de los tiempos difíciles y una buena amiga.

### Mis amigos

A Luis y a Alejandra por las largas horas escuchándome y a todos los amiguitos (que son varios) que estuvieron presentes a lo largo del tiempo en que realicé este trabajo. Los amo.

### Fernando Islas

Por tu presencia que rescata de todo, por ser mi personita especial y por nuestro bello pasado. A ti, gracias por siempre.

## INDICE

Índice.....	4
Lista de abreviaturas.....	7
<b>1. Resumen.....</b>	<b>8</b>
<b>2. Antecedentes.....</b>	<b>10</b>
2.1 Las enfermedades neurodegenerativas.....	10
2.2 Enfermedad de Parkinson (EP).....	10
2.2.1 Antecedentes históricos.....	10
2.2.2. Epidemiología.....	11
2.2.3 Síntomas motores.....	12
2.2.4 Síntomas no motores.....	13
2.2.4.1 Alteraciones cognitivas.....	14
2.2.4.2 Alteraciones autonómicas.....	14
2.2.4.3 Alteraciones psiquiátricas.....	14
2.2.4.4 Trastornos del sueño.....	15
2.2.5 Neuropatología de la EP.....	15
2.2.5.1 Dopamina (DA).....	15
2.2.5.1.1 Vías dopaminérgicas.....	16
2.2.5.2 Aspectos neuropatológicos.....	17
2.2.6 Etiología y patogénesis de la EP.....	19
2.2.6.1 Estrés oxidativo.....	20
2.2.6.2 Estrés oxidativo en EP.....	21

2.2.7 Tratamiento.....	21
2.2.7.1 Tratamiento quirúrgico.....	22
2.2.7.2 Tratamiento farmacológico.....	22
2.2.7.2.1 Tratamiento dopaminérgico.....	22
2.2.7.2.2 Tratamiento no dopaminérgico.....	24
2.2.7.3 Tratamiento derivado de plantas.....	24
2.3 El mangostán ( <i>Garcinia Mangostana</i> ).....	25
2.3.1 Actividad antioxidante de derivados del mangostán.....	27
2.3.2 $\alpha$ - mangostina.....	28
2.3.3 Actividad antioxidante de la $\alpha$ - mangostina.....	29
2.4 Modelos experimentales de la EP.....	30
2.4.1 Modelo 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP).....	31
2.4.1.1 1-metil-4-fenilperidino (MPP <sup>+</sup> ).....	31
<b>3. Justificación.....</b>	<b>33</b>
<b>4. Hipótesis.....</b>	<b>35</b>
<b>5. Objetivos.....</b>	<b>35</b>
5.1 Objetivo general.....	35
5.2 Objetivos particulares.....	35
<b>6. Metodología.....</b>	<b>36</b>
6.1 Animales.....	36
6.2 Pre tratamiento con $\alpha$ -mangostina y administración del MPP <sup>+</sup> .....	36
6.3 Formación de grupos experimentales.....	38

6.4 Evaluación conductual.....	38
6.5 Análisis de DA.....	39
6.6 Análisis estadístico.....	40
<b>7. Resultados.....</b>	<b>41</b>
7.1 Actividad locomotora.....	41
7.2 Niveles de DA en Cuerpo Estriado.....	45
7.3 Correlación locomoción / contenido de DA.....	45
<b>8. Discusión.....</b>	<b>48</b>
<b>9. Conclusiones.....</b>	<b>52</b>
<b>10. Referencias bibliográficas.....</b>	<b>64</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

EP.....	Enfermedad de Parkinson
SNpc.....	Sustancia negra pars compacta
DA.....	Dopamina
CE.....	Cuerpo Estriado
MPTP.....	1- metil 4-fenil,1,3,6-tetrahidropiridona
MPP <sup>+</sup> .....	1-metil-4-fenilperidino
SNC.....	Sistema Nervioso Central
ERO.....	Especies reactivas de Oxigeno
DDC.....	DOPA descarboxilasa
COMT.....	Catecol-O-metiltransferasa
MAO-B.....	Monoamina oxidasa B
6-OHDA.....	6-hidroxidopamina
ATP.....	Trifosfato de adenosina
ICV.....	Intracerebroventricular
L-DOPA.....	L-3,4 dihidroxifenilalanina



## 1. RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la presencia de las siguientes alteraciones: bradicinesia, temblor en reposo, rigidez muscular y alteración de la postura. Neuropatológicamente la EP se caracteriza por una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta (SNpc) y una disminución de la dopamina (DA) en cuerpo estriado (CE). Para el estudio de dicha enfermedad se han desarrollado varios modelos experimentales, uno de estos consiste en administrar la neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) en animales, que reproduce los efectos neuroquímicos y conductuales de la EP. El 1-metil-4-fenilperidino (MPP<sup>+</sup>) es el metabolito activo causante de la neurotoxicidad del MPTP. El MPP<sup>+</sup> se concentra dentro de las neuronas dopaminérgicas a través del transportador de la DA, inhibe el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, produce radicales superóxido y otros radicales libres altamente citotóxicos que se originan durante la oxidación intracelular del MPP<sup>+</sup>. El estrés oxidativo es uno de los mecanismos involucrados en la neurodegeneración de la EP, así como en la neurotoxicidad inducida por la MPTP/MPP<sup>+</sup>. Por otra parte, el Mangostán (*Garcinia mangostana*) es un árbol tropical del sur de Asia, el fruto de este árbol contiene una variedad de metabolitos secundarios entre los que se encuentran las xantonas y a las que se les han asociado propiedades antioxidantes, antialérgicas, anti-inflamatorias, antibacteriales, antifúngicas, antivirales, anti-metástasis y de protección cardiaca y renal. La  $\alpha$ -mangostina es una xantona del mangostán que ejerce efectos antioxidantes en cerebro, probablemente al capturar radicales libres. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto neuroprotector de dos dosis de la  $\alpha$ -mangostina (50 mg/kg y 200 mg/kg) en el modelo experimental de la EP inducido por MPP<sup>+</sup>. Se utilizaron ratones macho C-57 black de 11 a 13 semanas de edad y se distribuyeron para formar 6 grupos experimentales. Cada grupo recibió un pre tratamiento durante 17 días con  $\alpha$ -mangostina. Posteriormente, se inyectó intracerebroventricularmente (icv) la neurotoxina 1-metil-4-fenilpiridino (MPP<sup>+</sup>) a

una dosis de 0.72 mg/kg. Se midió la locomoción de los animales el día experimental número 18 en un equipo de detección infrarroja sensible al movimiento. Los ratones se sacrificaron 24 horas después de la administración de la neurotoxina, por dislocación cervical y se extrajo el CE para analizar los niveles de DA en un cromatógrafo de líquidos de alta resolución. Los resultados demuestran que la disminución locomotora inducida por el MPP<sup>+</sup> fue atenuada con el pretratamiento con  $\alpha$ -mangostina a la dosis de 50 mg/kg y 200 mg/kg (52% y 112%, respectivamente). La reducción de los niveles de DA inducida por el MPP<sup>+</sup> fue parcialmente atenuada en los ratones administrados con  $\alpha$ -mangostina como pretratamiento, (50 y 200 mg/kg) en un 22% con la dosis de 50 mg/kg y 23% con la dosis de 200 mg/kg. Los resultados de este estudio, indican que la  $\alpha$ -mangostina atenúa parcialmente la reducción de los niveles dopaminérgicos en el CE generada por el MPP<sup>+</sup>. Conductualmente, el pretratamiento con  $\alpha$ -mangostina mejora de manera importante la sintomatología motora, incluso evitando la disminución de DA en el CE.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Las enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas son procesos crónicos y progresivos, y están caracterizados por la pérdida selectiva y bilateral de neuronas en los sistemas motor, sensorial y cognitivo (Mayoral, 2008). Aunque la EP, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Huntington son enfermedades neurodegenerativas con características en común, difieren en las vías cerebrales involucradas. En conjunto, estos padecimientos causan más del 50% de las consultas en el área de neurología (González-Torres y Armendáriz-Borunda, 2005). Las enfermedades neurodegenerativas afectan el ámbito económico, laboral y social y causan secuelas graves, incapacitantes para realizar las tareas más sencillas y vitales en el 25% de ellos. Las enfermedades neurodegenerativas provocan la muerte del 50% de las personas que lo padecen y se considera que superarán al cáncer como principal causa de muerte en la edad adulta para el año 2040 (Nente, Campillo y Sosa, 2007).

Las enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por lesiones localizadas en la corteza cerebral causan demencia y las que afectan zonas subcorticales se manifiestan por alteraciones del movimiento (Sánchez, Ramírez, Vázquez, Cabrales, Domínguez y González, 2007) como lo es la EP.

### 2.2 Enfermedad de Parkinson

#### 2.2.1 Antecedentes históricos

En 1817 James Parkinson, un médico londinense, describió en su ensayo "Essay in the shaking palsy", las características clínicas principales de la segunda enfermedad neurodegenerativa asociada a la edad y la nombró "parálisis agitante" (Dauer y Przedborski, 2003). Previamente Sylvius de le Boe, en el siglo XVII había realizado estudios en pacientes con temblores. François Boissier de Sauvages, un siglo después, añadió que los temblores en reposo desaparecían

cuando el paciente intentaba hacer algún movimiento. Jean-Martin Charcot, en el siglo XIX, nombró a la “parálisis agitante” enfermedad de Parkinson, en honor a James Parkinson, por ser el primero en describir formalmente este padecimiento. En 1919, Tretiakoff descubrió la asociación entre la enfermedad y las anomalías en la SNpc. Posteriormente, Carlsson y Hornikewicz, a finales del decenio de 1950 descubrieron que en el cerebro de los enfermos con este padecimiento se encontraban reducidos los niveles de DA (García, Sauri, Meza y Lucino, 2008).

### 2.2.2 Epidemiología

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común alrededor del mundo después de la Enfermedad de Alzheimer (Hirtz et al., 2007). La EP afecta a todos los grupos étnicos y a los dos sexos, con una prevalencia mayor en los varones y con una incidencia menor en personas de raza negra de Asia y África (García et al., 2008).

La EP afecta actualmente a 4.1 – 4.6 millones de personas mayores de 50 años calculándose que para el año 2030 esta cifra será duplicada debido al aumento de la tasa de sobrevivencia y con esto al aumento de enfermedades degenerativas, lo que implica un problema de salud pública. La EP es progresiva con una edad promedio de inicio de 55 años, y se ha calculado una duración media de la enfermedad de 10 a 13 años. En México se ha estimado una prevalencia entre 40-50 casos por cada 100,000 habitantes/año. En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía es la cuarta causa de consulta (México: Secretaría de Salud, 2010).

Se calcula que los casos nuevos de esta enfermedad pueden subestimarse por errores en el diagnóstico. En un estudio realizado por Huges, Daniel, Blankson y Lees (1993) se encontró un error del 24% entre el diagnóstico clínico y los estudios anatomopatológicos. Lo anterior se debe a que, el diagnóstico definitivo se establece con estudios histopatológicos post-mortem. En los últimos años se han producido avances significativos en el campo de la neuroimagen (técnicas de volumetría y difusión en resonancia magnética y sonografía transcraneal) y en

estudios también funcionales (tomografía por emisión de fotón único, tomografía por emisión de positrones) que sirven al médico como apoyo diagnóstico; sin embargo, no hay actualmente ninguna prueba diagnóstica definitiva que indique la presencia de la enfermedad (García et al., 2008). Actualmente, el diagnóstico se basa en el historial médico y la examinación neurológica. La escala de grado unificada (UPDRS) de la EP es una herramienta clínica usada para diagnosticar y determinar la severidad de la EP. En la práctica clínica, el diagnóstico está basado típicamente en la presencia de una combinación de características motoras y no motoras. Generalmente, los médicos buscan en el paciente el arrastre de los pies y la carencia en la oscilación de los brazos. Algunas veces el diagnóstico es directo cuando el paciente presenta signos clásicos de la EP. Los criterios diagnósticos han sido desarrollados por el Banco de cerebros de la sociedad de la EP del Reino Unido y el Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos y Movimiento (Jankovic, 2008).

El impacto de esta enfermedad se indica por un aumento en la mortalidad de 2-5 veces con relación a la población de la misma edad sin la enfermedad (Nente et al., 2007).

### 2.2.3 Síntomas motores

La EP se diagnostica por la presencia de las siguientes alteraciones motoras: temblor en reposo, rigidez muscular, bradicinesia y alteración de la postura. Los tres primeros, también conocidos como síntomas clásicos, tienen un inicio asimétrico en la mayoría de los casos. Lo anterior sugiere, que la neurodegeneración en su comienzo es unilateral y con el tiempo, se propaga al lado contralateral del mesencéfalo (Calderón, Bolaños-Jiménez, Carrillo-Ruíz y Rivera-Silva, 2010).

El temblor parkinsoniano o en reposo es un movimiento ligero e involuntario que involucra la región distal de las extremidades. También puede estar presente en manos, piernas, labios o mandíbula. Inicia de forma unilateral y desaparece durante el sueño y al realizar movimientos voluntarios. La rigidez es una

característica de dureza en las extremidades y en los músculos axiales, que puede llegar a provocar dolor intenso. La bradicinesia es la lentitud de movimientos voluntarios y con menor amplitud (González-Torres y Arméndariz-Borunda, 2005), dificultades con la planeación, inicio y ejecución del movimiento. Otras manifestaciones relacionadas a ésta son la pérdida de los movimientos espontáneos, hipomimia y disminución del braceo al caminar (Calderón et al., 2010). La postura está alterada, la columna encorvada, la cabeza inclinada hacia abajo y los hombros caídos. La inestabilidad de la postura repercute en la marcha, los pasos son cortos y con poco o nulo balanceo de brazos. Estas alteraciones ocasionan un deterioro en la calidad de vida porque dificulta al paciente realizar las tareas diarias (González-Torres y Arméndariz-Borunda, 2005). En estados tardíos aparece la inestabilidad postural, debido a la pérdida de los reflejos posturales que se originan en el mesencéfalo. La alteración de la postura se considera de origen multifactorial, los cambios sensitivos relacionados a la edad y el deterioro en la habilidad para integrar estímulos visuales, vestibulares y propioceptivos son los factores que más se relacionan con esta alteración (Calderón et al., 2010). Además se pueden manifestar alteraciones de la marcha. En los pacientes con EP la marcha alterna entre episodios de bloqueos motores y pasos cortos y rápidos. Estas alteraciones de la marcha dificultan el desplazamiento, reducen la autosuficiencia y provoca caídas, que pueden ocasionar discapacidad (Calderón et al., 2010).

#### 2.2.4 Síntomas no motores

Los síntomas no motores incluyen alteraciones cognitivas, autonómicas, psiquiátricas y trastornos del sueño. La frecuencia de los síntomas no motores en población mexicana se ha reportado en un 55% para depresión, 30% para trastornos gastrointestinales, 40% para trastornos del sueño, 35% para trastornos cardiovasculares y 16% para alucinaciones (México: Secretaría de Salud, 2010).

#### 2.2.4.1 Alteraciones cognitivas

James Parkinson sostenía que las funciones intelectuales estaban intactas en la “parálisis agitante”, pero actualmente se sabe que el deterioro cognitivo es una característica común en la EP. Estas alteraciones se presentan antes o al mismo tiempo que los problemas motores y también empeoran según progrese la enfermedad (Ferrer, 2010).

Marañón, Amayra, Uterga y Gómez-Esteban (2011) analizaron las diferencias existentes en el rendimiento cognitivo de una muestra de 52 pacientes con EP y 52 personas neurológicamente sanas. Las personas con EP tuvieron un deterioro significativo en la velocidad de procesamiento de la información, el funcionamiento ejecutivo, la memoria verbal y la capacidad viso-perceptual. Bruna, Subirana, Villalta, Virgili y Junqué (2008) también aplicaron pruebas neuropsicológicas a pacientes con EP y los compararon con sujetos control. Los resultados coinciden en encontrar alteraciones en la velocidad de procesamiento y habilidades viso-perceptivas en los pacientes con EP. Además, reportaron diferencias significativas entre los pacientes y los controles en la fluencia verbal.

#### 2.2.4.2 Alteraciones autonómicas

Los pacientes con EP pueden presentar problemas urinarios y de estreñimiento, resequedad en la piel y sudoración excesiva (Casas, 2007). Se presentan además problemas en el sistema cardiovascular, en el tracto gastrointestinal y disfunción sexual (Gómez, Hudson y Venegas, 2011).

#### 2.2.4.3 Alteraciones psiquiátricas

La depresión es el desorden psiquiátrico más común que se presenta en la EP. En población mexicana con EP se ha reportado en un 55% (Rodríguez-Violante, Lees, Cervantes-Arriaga, Corona y Silveira-Moriyama, 2010). La frecuencia y la severidad de depresión es más alta en pacientes con EP comparada con una muestra de población geriátrica sin problemas neurológicos, oncológicos o reumáticos (De Anjos et al., 2009). Los trastornos de ansiedad

ocurren también de manera frecuente en los pacientes con EP, se ha estimado que se presenta en más del 40% de esta población. Los datos sobre la prevalencia de las alucinaciones en pacientes con EP que reciben tratamiento farmacológico varían del 15 al 52% (Schneider, Althaus, Backes y Dodel, 2008).

#### 2.2.4.4 Trastornos del sueño

Las alteraciones del sueño son comunes en la EP y pueden dar como consecuencia fatiga, irritabilidad, cefaleas matutinas y alteraciones en las habilidades cognitivas (Bhatt, Podder y Chokroverty, 2005). Tanberg, Larsen y Karlsen (1998) estudiaron a 245 pacientes con EP reportaron que dos terceras partes de pacientes tenían problemas de sueño, comparados con 46% de los pacientes con diabetes mellitus y 33% de las personas ancianas sanas. Las alteraciones del sueño más frecuentes fueron la fragmentación del sueño y el despertar temprano.

#### 2.2.5 Neuropatología de la EP

##### 2.2.5.1 Dopamina (DA)

La DA es el neurotransmisor catecolaminérgico más importante del Sistema Nervioso Central (SNC) de los mamíferos y participa en la regulación de funciones como la conducta motora, la afectividad y en la comunicación neuroendócrina (Bahena-Trujillo, Flores y Arias-Montaño, 2000). La DA se produce en varias áreas del cerebro, incluyendo la sustancia negra y el área tegmental ventral (Björklund y Dunnett, 2007). Los efectos funcionales de la DA se ejercen a través de la activación de 5 subtipos de receptores, todos acoplados a proteínas G y agrupados en dos familias farmacológicas, D<sub>1</sub> (D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub>) y D<sub>2</sub> (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>). Los receptores dopaminérgicos se encuentran distribuidos en diversas áreas del SNC de manera diferencial de acuerdo al subtipo (Bahena-Trujillo et al., 2000). El estudio de los sistemas y receptores dopaminérgicos del SNC es de interés, debido a que diversas alteraciones en la transmisión de este neurotransmisor ha sido relacionada con trastornos severos como la EP y la esquizofrenia, así como en la adicción a las drogas.



### 2.2.5.1.1 Vías dopaminérgicas

Las neuronas dopaminérgicas son un grupo de células localizadas en el mesencéfalo, el bulbo olfatorio y el diencefalo (Björklund y Dunnet, 2007). El grupo más prominente de neuronas reside en el área tegmental ventral del mesencéfalo, que contiene aproximadamente el 90% del total de las neuronas dopaminérgicas (Flores, Pazos, Armijo y Mediavilla, 2003). Las vías dopaminérgicas mesencefálicas se subdividen en varias categorías:

a) Vía nigroestriatal: Esta vía comprende la SNpc que envía sus axones hacia el CE. Aproximadamente un 80% de toda la DA que se encuentra en el cerebro se halla en el CE. Esta vía está implicada en la regulación motora y la ejecución de tareas, permitiendo que el movimiento se realice de forma organizada y obedezca a las órdenes voluntarias del individuo de acuerdo con patrones motores establecidos (Björklund y Dunnett, 2007).

#### b) Vía mesolímbico - mesocortical

La vía mesocorticolímbica tiene su origen en el área tegmental ventral, también localizada en el mesencéfalo. Dicho núcleo contiene células dopaminérgicas que envían proyecciones a la corteza frontal y el sistema límbico, conformando los circuitos mesocortical y mesolímbico respectivamente, también llamado mesocorticolímbico. La vía mesocorticolímbica es crucial para el funcionamiento de varias funciones como: la motivación, el control de emociones y la cognición, es decir, están implicados en todos aquellos procesos en donde la motivación forma parte esencial de la conducta (Noble, 2003).

#### c) Vía tuberoinfundibular:

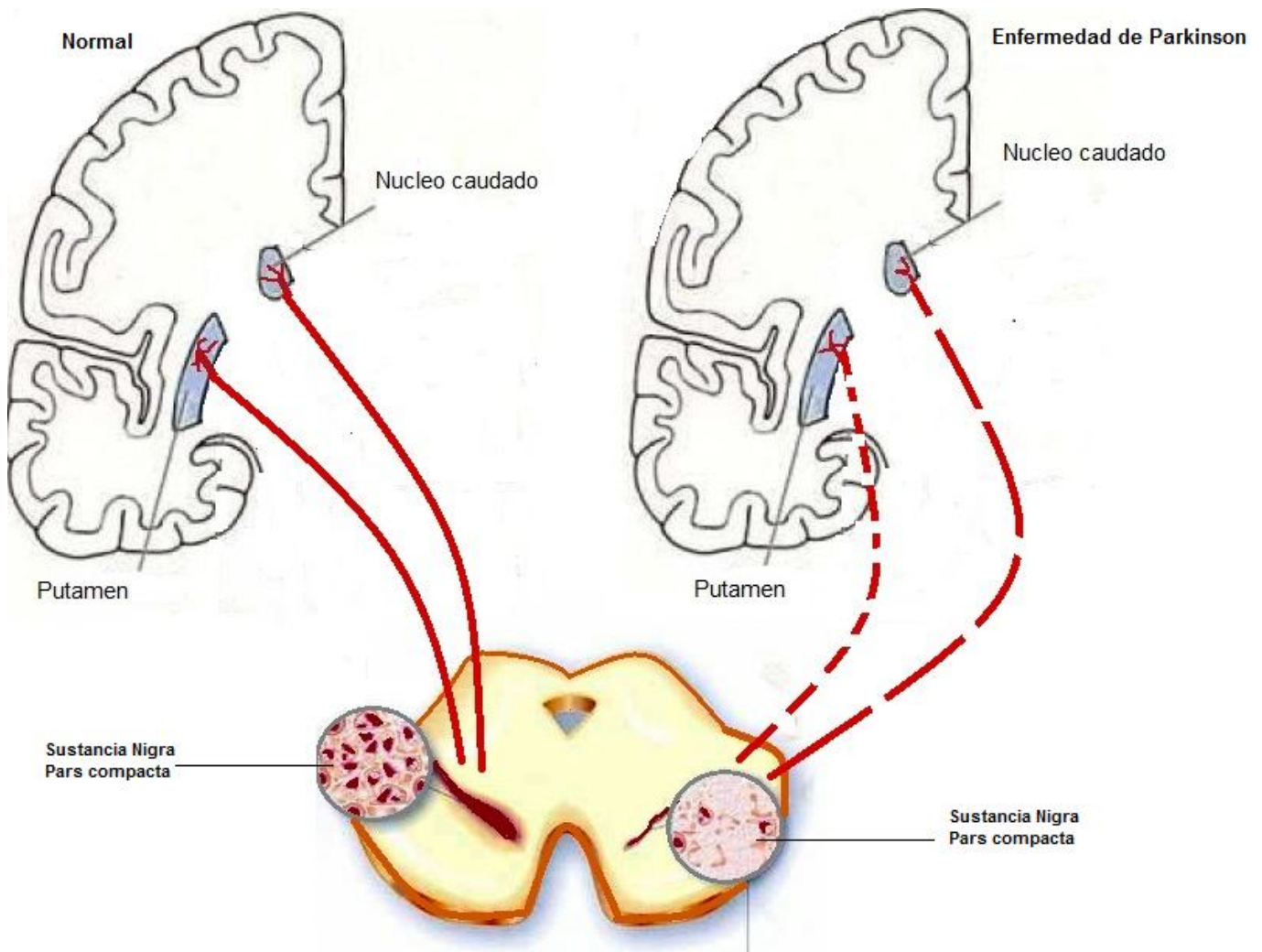
Finalmente, el sistema dopaminérgico que comprende el área tuberohipofisiaria, involucra el control endócrino, originado en el hipotálamo y las proyecciones del tallo del hipotálamo (Flores et al., 2003).

Las alteraciones de estas tres vías de señalización se han asociado con diversas enfermedades. Así, la EP se ha asociado con alteraciones en la vía

nigroestriatal, la esquizofrenia con alteraciones en la vía mesolímbica-mesocortical y diversas alteraciones hormonales como la hiperprolactinemia con la vía tuberoinfundibular (Noble, 2003).

#### 2.2.5.2 Aspectos neuropatológicos

La EP se caracteriza por una pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la SNpc y la posterior reducción de DA en el estriado (Olanow y Tatton, 1999). Los cuerpos neuronales dopaminérgicos se encuentran en la SNpc y proyectan principalmente hacia el putamen. La pérdida de estas neuronas, que normalmente contienen cantidades considerables de neuromelanina, produce la despigmentación de la SNpc (Figura 1). Al inicio de los síntomas, se han reducido 60% de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc y consecuentemente, se ha perdido en un 80% la cantidad de DA en el putamen (Dauer y Przedborski, 2003). La pérdida masiva de células dopaminérgicas en SNpc es la principal característica de la EP, y se le considera responsable de la mayoría de los síntomas motores que caracterizan a los pacientes parkinsonianos (González-Hernández, Cruz-Muros, Alfonso-Oramas, Salas-Hernández y Castro-Hernández, 2010). Otra característica es la presencia de agregados esféricos de proteínas, llamados cuerpos de Lewy que contienen  $\alpha$ -sinucleína, ubiquitina y neurofilamentos (Spillantini, Crowther, Jakes, Hasegawa, Goedert, 1998).



**Figura 1.**

Representación esquemática de la vía nigroestriatal compuesta por neuronas dopaminérgicas (línea roja) en condiciones normales (línea sólida) y en la EP (línea punteada). Estas neuronas proyectan a los ganglios basales y hacen sinapsis en el CE (putamen y núcleo caudado). Se observa en condiciones normales la pigmentación de la SNpc, que es producida por la neuromelanina contenida en las neuronas dopaminérgicas. En la EP esta vía se degenera, hay una pérdida importante de neuronas dopaminérgicas que proyectan al putamen y una reducción menor en las neuronas que proyectan al caudado. Se observa la despigmentación de la SNpc debido a la pérdida de neuronas dopaminérgicas.

EP: Enfermedad de Parkinson, CE: cuerpo estriado, SNpc: Sustancia nigra pars compacta.

La neurodegeneración se extiende más allá de la pérdida dopaminérgica. Se sabe que la pérdida neuronal, así como la formación de cuerpos de Lewy se encuentran en los sistemas noradrenérgico (locus coeruleus), serotoninérgico (núcleos del rafe) y colinérgico (núcleos basales de Meynert y núcleo dorsal del nervio vago); también hay degeneración de la corteza cerebral, el bulbo olfatorio y el sistema nervioso autónomo (Schultz y Falkenburger, 2004). La pérdida de neuronas en los núcleos basales de Meynert está asociada con la reducción de actividad colinérgica en la corteza cerebral, generando el déficit cognitivo presente en la EP (Tiraboschi, Hansen y Alford, 2000). La disfunción colinérgica además contribuiría a la presencia de los trastornos del sueño, a la disfunción sexual y a los problemas urinarios (Vernino, Sandroni, Singer y Low, 2008). Existe una disminución aproximada del 50% de serotonina en la corteza cerebral y en los ganglios basales en los pacientes con EP; la disminución de los niveles de serotonina se ha vinculado con la presencia de depresión, ansiedad, alteraciones del sueño y aumento de dolor (Scatton, Javoy-Agid, Rouquier, Dubois y Agid, 1983). Los niveles de noradrenalina están disminuidos en la EP, esta disminución empeora la progresión de la enfermedad y ocasiona la aparición de discinesias por uso de L-dopa (Colosimo, Fabbrini y Berardelli, 2006).

#### 2.2.6 Etiología y patogénesis de la Enfermedad de Parkinson

La investigación básica se ha centrado en entender las causas y mecanismos celulares que subyacen a la degeneración de células dopaminérgicas. Se considera que la EP es un desorden multifactorial que incluye factores ambientales, genéticos y otros asociados a la edad. Sin embargo, la etiología de la enfermedad sigue sin ser completamente clara. Actualmente se sugiere que el deterioro de funciones celulares como el metabolismo mitocondrial, la degradación de proteínas, excitotoxicidad, estrés oxidativo y la inflamación producen un daño en el funcionamiento de las neuronas, ocasionando la muerte celular (González-Hernández et al., 2010).

El estrés oxidativo tiene un papel crucial en la fisiopatología de la EP, donde se ha observado un incremento de marcadores de daño oxidativo (Angoa y Rivas-Arancibia, 2007).

#### 2.2.6.1 Estrés oxidativo

Los radicales libres son moléculas que contienen un electrón no apareado; esta característica los hace reactivos y capaces de dañar a otras moléculas, transformándolas en moléculas reactivas, lo anterior genera una reacción en cadena que causa daño en las células y tejidos. Las especies reactivas incluyen a las del oxígeno, las especies reactivas del hierro, las especies reactivas de cobre y las especies reactivas de nitrógeno (Angoa y Rivas-Arancibia 2007). En todos los procesos metabólicos se producen cantidades pequeñas de radicales libres, sin embargo, la fuente endógena de especies reactivas más importante es el sistema mitocondrial, donde las especies reactivas de oxígeno (ERO) se generan como producto secundario del metabolismo energético oxidativo (Dorado, Rugerio y Rivas-Arancibia, 2003). Los sistemas antioxidantes como las enzimas superóxido-dismutasa, catalasa y peroxidasa, retrasan o inhiben la oxidación para mantener un equilibrio de óxido-reducción en el organismo. En un estado de estrés oxidativo, hay un exceso de oxidantes que no pueden ser contrarrestados por los sistemas antioxidantes. El estrés oxidativo induce en la célula efectos tóxicos debido a la oxidación de lípidos, proteínas, carbohidratos y nucleótidos, lo cual produce una acumulación de agregados intracelulares, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad y apoptosis. La formación de lípidos modificados por oxidación (lipoperoxidación) puede causar disfunción celular y muerte (Angoa y Rivas-Arancibia, 2007). El cerebro consume el 20% del total del oxígeno del cuerpo humano y tiene menos mecanismos protectores en comparación con el hígado, estos factores elevan la susceptibilidad del cerebro al daño oxidativo (Olanow y Tatton, 1990). Además los niveles bajos de enzimas antioxidantes como glutatión, vitamina E, catalasa y superóxido dismutasa incrementan la susceptibilidad del cerebro a este tipo de daño (Dauer y Przedborski, 2003).

#### 2.2.6.2 Estrés oxidativo en la EP

Zhang et al (1999) utilizando la técnica de inmunohistoquímica demostraron que existe daño por estrés oxidativo, utilizando la 8-hidroxiguanosina, que es un marcador de estrés oxidativo. Según lo observado, los daños se distribuían en mesencéfalo, principalmente en la sustancia nigra, además la proporción 8-hidroxiguanosina fue significativamente mayor en pacientes con EP en comparación a los tejidos de personas sanas de la misma edad. Yoritaka et al (1996) utilizando técnicas de inmunohistoquímica reportaron que, en promedio, el 58% de las neuronas de mesencéfalo fueron positivas al marcador de estrés oxidativo 4-hidroxinonenal, en contraste con un 9% de estas mismas neuronas en sujetos control.

Las neuronas de la SNpc pueden ser más vulnerables al estrés oxidativo, por su contenido de hierro, que promueve la generación de especies reactivas, además la DA también genera radicales libres por auto-oxidación o por oxidación por la enzima monoamina oxidasa B (MAO-B). En la SNpc de pacientes de EP se ha reportado que los niveles de hierro están aumentados y hay una reducción del glutatión (Olanow, 1990). Esta evidencia apoya la idea de que hay altos niveles de especies reactivas en la SNpc en condiciones homeostáticas y hay un incremento notable en la EP. El incremento excesivo de ERO produce una respuesta inflamatoria crónica, excitotoxicidad por los metabolitos generados y disfunción mitocondrial (Jenner, 2003) que finalmente causan la muerte celular.

#### 2.2.7 Tratamiento

Desde que se sabe que la enfermedad se debe a una deficiencia de DA, se han desarrollado líneas de acción para mejorar la función dopaminérgica y minimizar los síntomas de esta enfermedad. La elección de la terapia dependerá de una variedad de factores, como la edad del paciente, el inicio y severidad de los síntomas, entre otros.

### 2.2.7.1 Tratamiento quirúrgico

La cirugía se basa en la localización precisa de la estructura anatómica donde se lesionará o colocarán electrodos. Las cirugías ablativas incluyen la talamotomía, palidotomía y la subtalamía (Guridi, 2003). En la actualidad, la implantación de electrodos para estimulación cerebral profunda es preferida a la cirugía ablativa por su reversibilidad (Sandoval et al., 2010).

El tratamiento quirúrgico tiene ventajas, aunque no está libre de riesgos y complicaciones. Con la estimulación del núcleo subtalámico todos los aspectos motores de la EP mejoran, el temblor en un 80%, la rigidez en un 60% y la bradicinesia en un 45%. Las complicaciones quirúrgicas son altas, el riesgo se sitúa entre 1-1.5% de complicaciones hemorrágicas en cada hemisferio (Guridi, 2003). Una lesión en el globo pálido interno mejora el temblor, la rigidez y la bradicinesia del lado contralateral a la cirugía pero, con el tiempo, la enfermedad avanza en el lado no intervenido y son pocos los pacientes intervenidos bilateralmente, por las complicaciones de lenguaje y problemas cognitivos (Sandoval et al., 2010). La reinervación estriatal por medio de implantes de DA se ha empleado quirúrgicamente durante el último decenio. Aunque se han reportado mejorías clínicas, se presentan discinesias debidas al trasplante y no al efecto de la medicación (Guridi, 2003).

### 2.2.7.2 Tratamiento farmacológico

#### 2.2.7.2.1 Tratamiento dopaminérgico

El fármaco más usado en el tratamiento de esta enfermedad es la L-3,4 dihidroxifenilalanina (L-DOPA), también conocida como levodopa, que se ha usado desde aproximadamente 40 años y es el principal tratamiento farmacológico disponible. El uso de L-DOPA es debido a que la DA se sintetiza a partir de la descarboxilación de este precursor (Mayoral, 2008). La L-DOPA restablece la neurotransmisión de DA del CE temporalmente al estimular los receptores dopaminérgicos postsinápticos. En administraciones a corto plazo, la L-DOPA revierte algunos de los déficits de la enfermedad, pero a largo plazo el fármaco

pierde eficacia y se presenta el fenómeno conocido como “wearing-off” o deterioro de fin de dosis. Este fenómeno incluye fluctuaciones motoras, discinesias e hipercinesias. Aún cuando la L-DOPA disminuye los síntomas motores de 15-30 minutos después de su administración, se presentan efectos adversos, incluyendo hipotensión postural, náusea, vómito, sueños vívidos, pesadillas, alucinaciones y alteraciones del ritmo cardíaco (Cranwell-Bruce, 2010). Se reconoce que los beneficios clínicos de uso de L-DOPA comienzan su declive después del primer año de uso y esta decaída es del cerca del 10% por año de uso. Desafortunadamente la levodopa alivia los síntomas motores de 5 a 7 años, pero posteriormente la respuesta al tratamiento no es adecuada (Cranwell-Bruce, 2010).

La transformación de L-DOPA en DA se realiza mediante dos enzimas: la dopadescarboxilasa (DDC) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT). El uso de L-DOPA comúnmente se combina con un inhibidor de la DDC que reduce la conversión de L-DOPA a DA en la sangre y permite que más L-DOPA cruce la barrera hematoencefálica, donde se convierte en DA. Para este fin se utilizan los fármacos benzerazida o carbidopa (Salawu, Olokova y Danburam, 2010).

Otra alternativa es el uso de agonistas de DA que estimulan los receptores dopaminérgicos, entre estos se incluyen la apomorfina, piribedil, bromocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, ropirinol y carbegolina. La eficacia de los agonistas de DA es menor comparados con la eficacia de la L-DOPA, además tienen una alta incidencia de efectos colaterales que incluyen hipersexualidad y fibrosis valvular cardíaca (Salawu, Olokova y Danburam, 2010).

Otra opción de tratamiento farmacológico consiste en bloquear la enzima COMT utilizando entacapona o tolcapone; o bloqueando a la enzima monoaminaoxidasa-B con selegilina o rasagilina. El tratamiento con L-DOPA combinado con los inhibidores de las enzimas mencionadas, aumentan y prolongan el efecto de la L-DOPA (Salawu, Olokova y Danburam, 2010). Los inhibidores de la enzima COMT empeoran las discinesias (Wu y Frucht, 2005) provocan náusea, diarrea, vómito e incrementa la sudoración. Los inhibidores de



la monoaminaoxidasa-B provocan aumento en la presión sanguínea, depresión y delirio (Cranwell-Bruce, 2010).

### 2.2.7.3 Tratamiento no-dopaminérgico

Los fármacos anticolinérgicos como el trihexifenidilo y benztropine aún son utilizados ocasionalmente en conjunto con L-DOPA, en pacientes que no toleran este fármaco. Son efectivos contra el temblor, pero tiene muy poco efecto para reducir la bradicinesia y la rigidez. Los síntomas adversos incluyen sequedad en la boca, visión borrosa, constipación y en ocasiones, retención urinaria (Salawu, Olokova y Danburam, 2010).

Se ha reportado que el antagonismo de los receptores A2A de adenosina aumenta los efectos de los receptores D2 de DA, de la vía estriado-globo pálido, mejorando los síntomas parkinsonicos (Wu y Frucht, 2005). Los antagonistas de los receptores A2A se han probado en estudios clínicos humanos, mostrando efectos antiparkinsonicos y reducción del fenómeno de deterioro de fin de dosis. Sin embargo, muchos de los estudios no se han replicado o sus estudios clínicos se encuentran en fases tempranas (Hickey y Stacy., 2011).

La amantadina es un antagonista de glutamato que incrementa la liberación de DA e inhibe su recaptura (Kartika, Muralidharan y Rahmar, 2010). El uso de amantadina tiene entre sus efectos adversos alucinaciones y confusión (Cranwell-Bruce, 2010), por lo que no se considera como un fármaco de primera elección.

### 2.2.7.3 Tratamiento derivado de plantas

Un gran número de plantas o de sus extractos han demostrado tener actividad biológica benéfica, debido a sus propiedades antioxidantes, anti-inflamatorias o antiapoptóticas. Algunas plantas que presentan estas propiedades se han examinado en modelos experimentales de la EP.

Fujikawa et al (2005) demostró que un extracto de la corteza del tallo de la planta *Acanthopanax senticosus* a la dosis de 250 mg/kg, disminuye la pérdida

de DA inducida por la neurotoxina MPTP, un modelo de la EP. El extracto de la hierba *Uncaria rhynchophylla* disuelta en agua, tiene actividad neuroprotectora en el modelo de la EP, inducido por la toxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA). El extracto de *Uncaria rhynchophylla* disminuyó la producción de ERO y la muerte de células de DA en un modelo *in vitro* de células PC12 (Sup Shim et al., 2009). También se ha reportado que el EGb 761, extracto de las hojas del árbol del *Ginkgo biloba*, disminuye la peroxidación de lípidos y la pérdida de neuronas de DA del CE ante la neurotoxicidad inducida por MPTP (Rojas et al., 2008). La neuroprotección en modelos de la EP se ha reportado con extractos de otras plantas como la *Withania somnifera*, la *Nardostachys jatamansi*, la *Gastrodia elata* Blume, entre otras (Kartika et al., 2010).

El uso de extractos de plantas han demostrado tener efectos benéficos en los modelos de la EP; éstos podrían ser útiles en la búsqueda de nuevos tratamientos farmacológicos para los pacientes con EP. Aun cuando se han observado avances en el tratamiento para la EP, ninguna opción detiene la muerte celular o revierte la degeneración y los serios efectos adversos dan la pauta a la búsqueda de nuevas opciones farmacológicas. Numerosos estudios sustentan la posibilidad de que los extractos del fruto del mangostán y sus xantonas pudieran tener un efecto neuroprotector en enfermedades asociadas a estrés oxidativo, como lo es la EP, debido en parte, a su actividad antioxidante.

### 2.3 El mangostán (*Garcinia mangostana*)

El Mangostán (*Garcinia mangostana*) es un árbol tropical del sur de Asia. El árbol puede llegar a medir de 6-25 metros de altura y se encuentra en la India, Myanmar, Malasia, Filipinas, Sri Lanka y Tailandia. El mangostán tiene frutos de un color púrpura oscuro a rojizo. La porción comestible de la fruta es blanca, suave y jugosa con un sabor ligeramente ácido y dulce y con un agradable aroma (Jung, Su, Keller, Mehta y Kinghorn, 2006). El pericarpio de la fruta del mangostán ha sido utilizado como parte de la medicina tradicional del sureste de Asia para el tratamiento de infecciones de la piel y heridas (Mahabusarakam, Wiriyachtra y Taylor, 1987) y contra la disentería. En la medicina tradicional de la India, el

pericarpio de la fruta de esta planta tiene muchas aplicaciones, principalmente como un agente anti-inflamatorio y el tratamiento de la diarrea, cólera y disentería (Balasubramanian y Rajalopalan, 1988).

En diversos estudios se ha encontrado que el mangostán contiene una variedad de metabolitos secundarios entre los que se encuentran las xantonas (Peres, Tagem y de Oliviera, 2000). Las xantonas son pigmentos fenólicos amarillos y estructuralmente están relacionadas a los flavonoides, han sido aisladas del pericarpio, de la fruta completa, del tronco del árbol y de las hojas. Son un grupo biológicamente activo de moléculas con una estructura anular de seis carbonos con múltiples uniones dobles (Tangpong et al., 2011), estas uniones dan estabilidad, lo que les permite pasar fácilmente por la mucosa intestinal y entrar al torrente sanguíneo. También se ha sugerido que pueden atravesar la barrera hematoencefálica (Sánchez et al., 2001). Además se encuentran en un número limitado de familias de plantas, principalmente en las *Gentianaceae* y *Guttiferae* y han sido encontradas también en helechos, hongos y líquenes (Lock, 1997). Las xantonas más estudiadas son:  $\gamma$ ,  $-\beta$ - y  $\alpha$ -mangostinas, garcinona E, 8 desoxigartanina y gartanina. Diversos estudios han reportado que las xantonas del mangostán tienen propiedades antioxidantes (Weecharangsan et al., 2006), antitumorales (Ho et al., 2002), antialérgicas (Nakatani et al., 2002), anti-inflamatorias (Shankaranarayan, Gopalakrishnan y Kameswaran, 1979), antibacteriales, antifúngicas, (Sundaram, Gopalakrishnan, Subramanian, Shankaranarayanan y Kameswaran, 1983) antivirales (Chen, Wan y Loh, 1996), anti-metástasis (Shun-Hsing, Kun-Hong, Cheng-Hsun, Chang-Liang y Yuan-Wei 2009) y de protección cardíaca (Devi-Sampath y Vijayaraghavan, 2007) y renal (Pérez-Rojas et al., 2009). La actividad biológica de las xantonas del mangostán ha sido estudiada en enfermedades infecciosas, cáncer, diabetes (Young-Won y Douglas-Kinghorn, 2008) y en alteraciones neurológicas como la Enfermedad de Alzheimer (Yan Wang et al., 2012).



**Figura 2.**

El árbol Mangostán (*Garcinia mangostana*) y su fruto.

### 2.3.1 Actividad antioxidante de derivados del mangostán

Leong y Shui (2002) midieron la capacidad antioxidante de 27 frutas de Singapur, incluyendo al mangostán. El extracto de *Garcinia Mangostana* demostró tener actividad antioxidante ocupando el octavo lugar de eficacia entre las 27 frutas estudiadas.

García, Magpantay y Escobin (2005) estudiaron la capacidad antioxidante de frutas y verduras de Filipinas, midiendo los niveles de peroxidación de lípidos y la capacidad de atrapar el radical hidroxilo. Se demostró que el extracto del pericarpio del mangostán tiene la más alta capacidad antioxidante entre las frutas que se estudiaron.

Por otra parte, Weecharangsan et al. (2006) estudiaron las propiedades antioxidantes y de neuroprotección de cuatro extracciones del pericarpio del mangostán obtenidas a partir de agua, 50% etanol, 95% etanol y acetato de etilo en el modelo celular de neuroblastoma NG108-15. Las extracción de agua y la extracción de 50% de etanol mostraron una alta capacidad antioxidante ante el

estrés oxidativo inducido por peróxido de hidrogeno. Ambos extractos presentaron actividad neuroprotectora a la concentración de 50 µg/mL.

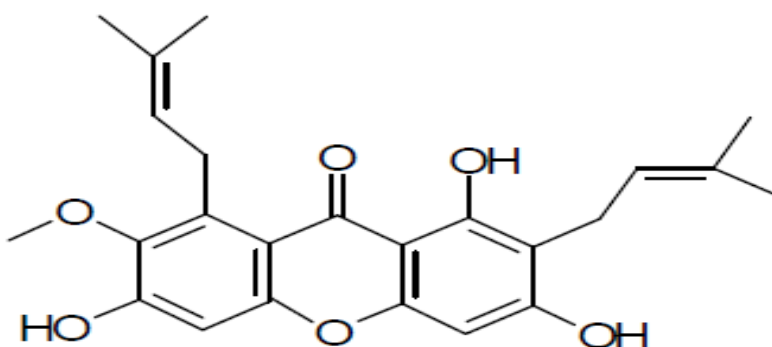
En otro estudio, un extracto del mangostán presentó un efecto neuroprotector contra la citotoxicidad inducida por β-amiloide y evitó significativamente la producción de ERO (Moongkarndi et al., 2010).

Además, Moongkarndi, Kosem, Luanratana, Pongpan y Neungton (2004) mostraron que el extracto del mangostán disminuye la producción intracelular de ERO en el modelo celular de cáncer de mama SKBR3.

### 2.3.2 α-mangostina

En 1855, W. Schmid aisló la primera xantona del pericarpio del mangostán y le dio el nombre de mangostina, posteriormente se le llamo α-mangostina y en 1958 por Yates y Stout se dilucidó su estructura (Figura 3).

La α-mangostina es una de las xantonas más estudiadas y se le han asociado propiedades antioxidantes, antitumorales, anti-inflamatorias, antialérgicos, antibacteriales y antivirales (Pedraza-Chaverri, Cárdenas-Rodríguez, Orozco-Ibarra y Pérez-Rojas, 2008).



**Figura 3.** Estructura de la xantona α-mangostina.

Las xantonas son polifenoles que se caracterizan por ser moléculas biológicamente activas con una estructura anular de seis carbonos con múltiples uniones dobles, lo que les da una gran estabilidad que les permite pasar por la mucosa intestinal y entrar al torrente sanguíneo sin ser destruidas.

### 2.3.3 Actividad antioxidante de la $\alpha$ -mangostina

Williams, Ongsakul, Proudfoot, Croft y Beilin (1995) investigaron el efecto de la  $\alpha$ -mangostina en un modelo de peroxidación de lipoproteínas de baja densidad *in vitro*. Los resultados mostraron que, la  $\alpha$ -mangostina disminuye la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad aisladas de plasma humano y concluyeron que la  $\alpha$ -mangostina tiene sus efectos al capturar radicales libres.

En otro estudio (Mahabusarakam, Prudfoot, Taylor y Croft, 2000) se encontró que la  $\alpha$ -mangostina disminuye la oxidación, inducido por cobre, de las lipoproteínas de baja densidad.

El pre tratamiento con la  $\alpha$ -mangostina a una dosis de 200 mg/kg disminuyó la peroxidación de lípidos y aumento la actividad de antioxidantes endógenos, en un estudio en que se administró a ratas isoproterenol para inducir un infarto al miocardio (Devi Sampath y Vijayaraghavan, 2007; Devi Sampath y Kannan, 2009).

La  $\alpha$ -mangostina tiene un efecto protector en la nefrotoxicidad inducida por cisplastino en ratas. Esta protección se asoció con la disminución de estrés oxidativo y de los marcadores de inflamación (Pérez-Rojas et al., 2009).

La  $\alpha$ -mangostina demostró disminuir la peroxidación de lípidos inducida por sulfato ferroso y el ácido quinolínico, en homogeneizados de cerebro. En ese mismo estudio, la  $\alpha$ -mangostina previno la disfunción mitocondrial inducida por ácido quinolínico y ácido 3-nitropropiónico en sinaptosomas cerebrales (Marquéz-Valadez et al., 2009). Pedraza-Chaverri et al. (2009) encontraron que el pre tratamiento con  $\alpha$ -mangostina tiene propiedades neuroprotectoras, al disminuir el daño celular inducido por ácido 3-nitropropionico en un cultivo de células de cerebelo y demostraron que las propiedades antioxidantes de la  $\alpha$ -mangostina son dependientes de la concentración.

Además, la  $\alpha$ -mangostina tuvo un efecto neuroprotector en neuronas corticales de rata contra la neurotoxicidad inducida por péptidos  $\beta$ -amiloides; estos péptidos

tienen un papel crucial en la patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer (Yan et al., 2012).

#### 2.4 Modelos experimentales de la EP

Para reproducir algunas de las características de la EP, se emplean modelos experimentales *in vivo* e *in vitro*, que involucran el uso de neurotoxinas que inducen la muerte de las células dopaminérgicas. Entre las neurotoxinas utilizadas como modelos experimentales de la EP se encuentran la 6-OHDA, el paracuato, la rotenona y la MPTP.

La 6-OHDA es un modelo animal de la EP que causa daño específicamente a neuronas catecolaminérgicas. La administración estereotáxica local en la SNpc o en el CE es común para afectar la vía dopaminérgica nigroestriatal, debido a que no puede atravesar la barrera hematoencefálica. La 6-OHDA no reproduce la formación de cuerpos de Lewy. La muerte neuronal inducida por esta neurotoxina está ligada a la formación de radicales libres. (Schober, 2004).

La rotenona es un compuesto derivado de raíces de plantas tropicales que se utiliza en el mundo como plaguicida e insecticida. La rotenona inhibe el complejo I de la cadena respiratoria en la mitocondria, reproduciendo las características de la EP (Sherer et al., 2007). Este modelo sirvió para relacionar una toxina ambiental con la EP y con su característica patológica, la agregación de  $\alpha$ -sinucleína (Cicchetti, Drouin-Oullet y Gross, 2009).

El paracuato es un herbicida utilizado como modelo experimental de la EP. La administración sistémica de éste degenera las neuronas dopaminérgicas de la SNpc con la inclusión de  $\alpha$ -sinucleína (McCormark et al., 2002). La exposición al paracuato es un factor de riesgo ambiental para el desarrollo de la EP (Tanner et al., 2011). Tiene como desventaja que afecta al organismo en general, particularmente a los pulmones, el corazón, el hígado, los riñones y el cerebro. Además, datos experimentales sugieren que el paracuato por si solo genera muy pocos efectos en las neuronas dopaminérgicas (Terzioglu y Galter, 2008)

La neurotoxina MPTP es el modelo animal de la EP más utilizado, reproduce los aspectos sintomatológicos, neuropatológicos y bioquímicos de la EP (Kopin, 1987).

#### 2.4.1 Modelo 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)

La MPTP se descubrió en 1982 cuando jóvenes adictos a las drogas desarrollaron rápidamente un síndrome parkinsoniano debido al uso intravenoso de una preparación ilícita de MPPP (4 - metil- $\alpha$ -pirrolidinopropiofenona) , un derivado del narcótico meperidina. El análisis de esta droga sintética indicó que contenía alrededor de 3% de MPTP. La MPTP se sintetizó inesperadamente durante la síntesis ilícita de MPPP y, era la neurotoxina responsable del síndrome (Langston, Ballard, Tetrad y Irwin, 1983). La MPTP produce un síndrome parkinsoniano severo e irreversible caracterizado por todos los rasgos de la EP, incluyendo temblor, rigidez, lentitud de movimiento e inestabilidad de la postura. De manera similar, la MPTP daña la vía nigroestriatal en un patrón similar a lo observado en la EP, con mayor pérdida celular en la SNpc que en área tegmental ventral (Dauer y Przedborski, 2003).

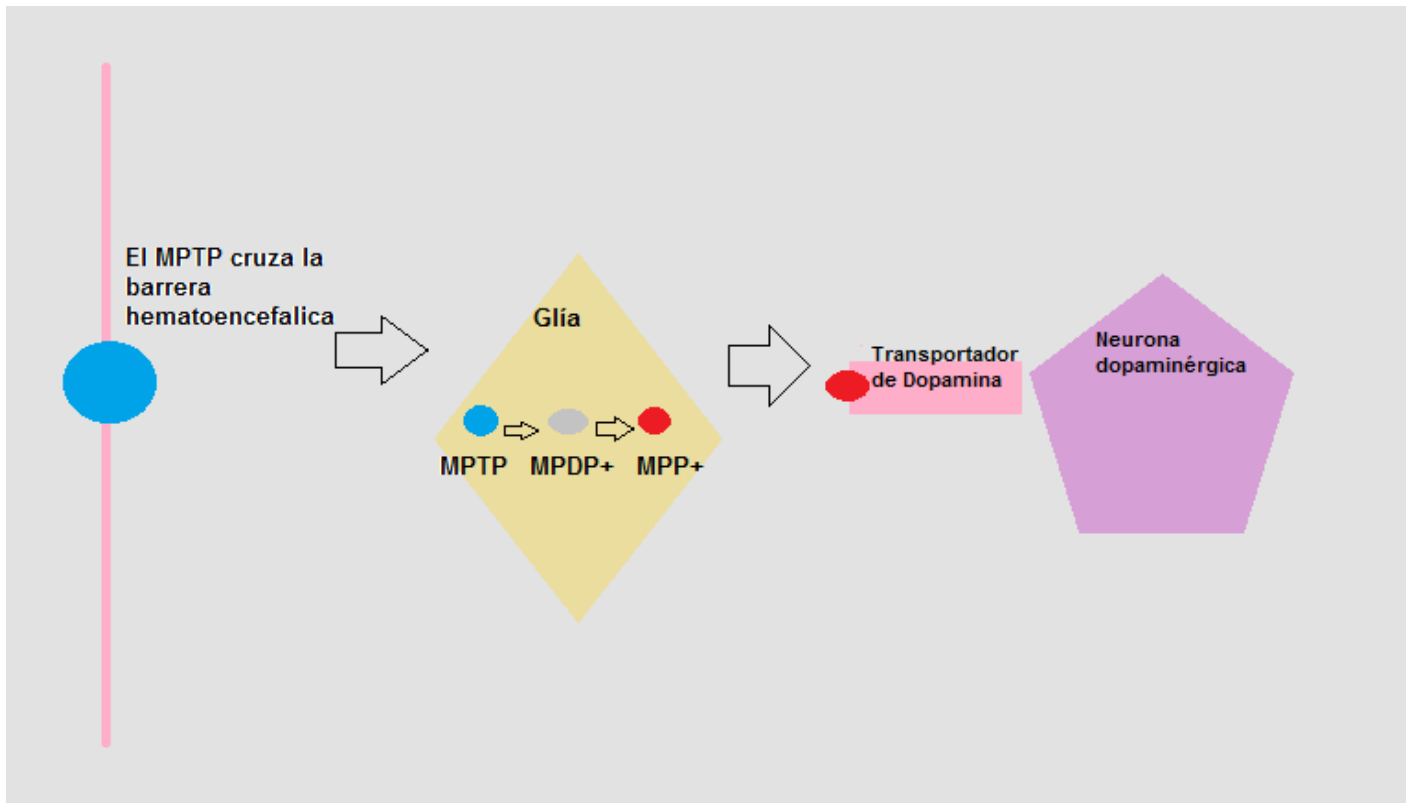
La neurotoxina MPTP después de su administración sistémica atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica por ser altamente lipofílica. Una vez en el cerebro, la neurotoxina MPTP se metaboliza generando su intermediario 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridinium (MPDP<sup>+</sup>) por la enzima MAO-B, enzima mitocondrial externa, que se encuentra en las células gliales. Posteriormente (probablemente por la oxidación espontánea) se reduce a MPP<sup>+</sup>, que es el compuesto tóxico activo (Smeyne y Lewis, 2005).

##### 2.4.1.1 1-metil-4-fenilperidino (MPP<sup>+</sup>)

El MPP<sup>+</sup> a diferencia de su precursor, no puede cruzar las membranas celulares, por lo que depende de acarreadores presentes en la membrana plasmática. El MPP<sup>+</sup> se concentra dentro de las neuronas dopaminérgicas por la vía del transportador de la DA y en la mitocondria inhibe el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Otro efecto del MPP<sup>+</sup> es la producción intraneuronal de



radicales superóxido y otros radicales libres altamente citotóxicos que se originan durante la oxidación intracelular del  $MPP^+$  en cantidades que exceden la capacidad celular para neutralizarlos (figura 4). Probablemente estos eventos iniciales no causen la muerte celular pero finalmente pueden ocasionar la muerte de las neuronas dopaminérgicas (Dauer y Przedborski, 2003). Los niveles de  $MPP^+$  elevados en el citoplasma generan la liberación de glutamato, calcio y ERO dentro de las neuronas. Además el daño a la respiración de la mitocondria por el estrés oxidativo puede afectar la producción de trifosfato de adenosina (ATP) celular y con ella producir la muerte celular (Chan et al., 1991). La generación de radicales libres en la neurona puede causar el daño al ADN, los lípidos y a la estructura de las proteínas (Jenner, 1998).



**Figura 4.**

#### Mecanismo de acción del $MPP^+$ .

La neurotoxina MPTP atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. Se metaboliza generando su intermediario 1-METIL-4-FENIL-2,3-DIHIDROXIPYRIDINIUM ( $MPDP^+$ ) por la enzima MAO-B, que se encuentra en las células gliales y posteriormente se reduce a  $MPP^+$ . El  $MPP^+$  por la vía del transportador de la DA se concentra dentro de las neuronas dopaminérgicas, se acumula dentro de las mitocondrias, inhibe el complejo I de la cadena respiratoria y genera la liberación de ERO, glutamato y calcio.

### 3. JUSTIFICACIÓN

La EP es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc. El tratamiento tradicional de la EP genera efectos adversos severos y resulta insuficiente para detener la degeneración de las neuronas dopaminérgicas y mantener el beneficio del control motor. Actualmente, es de considerable interés e importancia el desarrollo de una alternativa terapéutica que sea capaz de disminuir, detener o revertir la evolución clínica de la enfermedad; o bien, de desarrollar agentes neuroprotectores que puedan retrasar el déficit motor y preservar la calidad de vida.

Por otro lado, el mangostán es un árbol de Asia y su fruto ha sido usado en la medicina tradicional. La  $\alpha$ -mangostina es una de las xantonas provenientes del fruto del mangostán, diversos estudios han demostrado su actividad renoprotectora, antioxidante, atrapadora de radicales libres y neuroprotectora.

En el SNC, la  $\alpha$ -mangostina demostró disminuir la peroxidación de lípidos en homogeneizados de cerebro, previno la disfunción mitocondrial en sinaptosomas cerebrales y tuvo un efecto neuroprotector en neuronas corticales de la rata contra la neurotoxicidad inducida por péptidos  $\beta$ -amiloides.

Sin embargo, se requieren más estudios *in vivo* en modelos experimentales de enfermedades neurodegenerativas asociados a estrés oxidativo, como es la EP. Este estudio es el primero en investigar los efectos neuroprotectores de la  $\alpha$ -mangostina en el modelo *in vivo* de la EP administrando MPP<sup>+</sup>.

Debido a las propiedades de la  $\alpha$ -mangostina mencionadas anteriormente, se espera que la xantona  $\alpha$ -mangostina tenga un efecto neuroprotector contra la toxicidad inducida por MPP<sup>+</sup>, debido en parte, a su actividad antioxidante y podría contribuir a mejorar la salud humana y para el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas.

El psicólogo integrado en equipos de investigación busca una mayor comprensión del fenómeno de la salud y su relación con diversos aspectos psicológicos y aporta una visión que amplía los conocimientos sobre la problemática que genera esta enfermedad. Esta investigación adquiere relevancia debido a que el envejecimiento poblacional está desarrollando un nuevo campo de acción. La EP es una patología ligada al proceso del envejecimiento y dada sus características clínico-evolutivas provoca un progresivo deterioro cognitivo del enfermo y el desarrollo de alteraciones psiquiátricas, lo cual forma parte de la formación profesional y del campo de acción del psicólogo.

#### **4. HIPÓTESIS**

Si la  $\alpha$ -mangostina es un agente antioxidante y captura radicales libres, entonces tendrá un efecto neuroprotector en los niveles de DA y actividad locomotora generado por el daño celular de la neurotoxina MPP<sup>+</sup> en ratones.

#### **5. OBJETIVOS**

##### 5.1 Objetivo general

Analizar el efecto neuroprotector de la  $\alpha$ -mangostina contra el daño neurotóxico producido por la administración del MPP<sup>+</sup> en ratones.

##### 5.2 Objetivos particulares

1. Determinar el efecto neuroprotector de la  $\alpha$ -mangostina en la actividad locomotora después de la administración del MPP<sup>+</sup>.
2. Evaluar la acción neuroprotectora de la  $\alpha$ -mangostina contra la neurotoxicidad dopaminérgica provocada por el MPP<sup>+</sup>, evaluando el contenido de DA en el CE.
3. Determinar si la mejora en la actividad locomotora tiene relación con la protección de los niveles de DA del CE para cada dosis administrada.

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 Animales

Se utilizaron ratones macho de la cepa C-57 black (25-30g) de 11 a 13 semanas de edad provenientes del bioterio local. Los animales fueron mantenidos en condiciones estándar establecidas en la normatividad vigente (ciclo de 12:12 h luz/oscuridad, 21- 22 °C) y con libre acceso a agua y alimento. El uso y cuidado de los animales de laboratorio se llevó a cabo de acuerdo a las Especificaciones técnicas de la normatividad nacional vigente (NOM-062-200-1999).

### 6.2 Pre tratamiento con $\alpha$ -mangostina y administración del MPP<sup>+</sup>

Considerando la variedad de propiedades antioxidantes descritas previamente de la  $\alpha$ -mangostina, en este estudio se evaluó si esta xantona reduce o previene la neurotoxicidad inducida por el MPP<sup>+</sup>. Por ser el primer acercamiento al efecto neuroprotector de la  $\alpha$ -mangostina se utilizaron dos dosis de  $\alpha$ -mangostina: 50 mg/kg y 200 mg/kg (Pérez-Rojas et al., 2009), (disuelta en 0.5% de carboximetilcelulosa como vehículo).

Se utilizaron 6 grupos experimentales con un esquema de 17 días de pretratamiento (Rojas et al., 2011) mediante la administración oral de la  $\alpha$ -mangostina. Terminado el pretratamiento para cada uno de los grupos, se anestesió a los animales por exposición a éter y se inyectó 0.72 mg/kg de MPP<sup>+</sup> (Rojas et al., 2011) o de solución salina vía intracerebroventricular (icv) en el ventrículo lateral derecho. Posteriormente se realizó la medición de conducta. Los ratones se sacrificaron por dislocación cervical 24 horas después de la inyección icv. Los cerebros fueron removidos inmediatamente y se obtuvo el CE para procesarlo y analizar los niveles de DA (Figura 5).

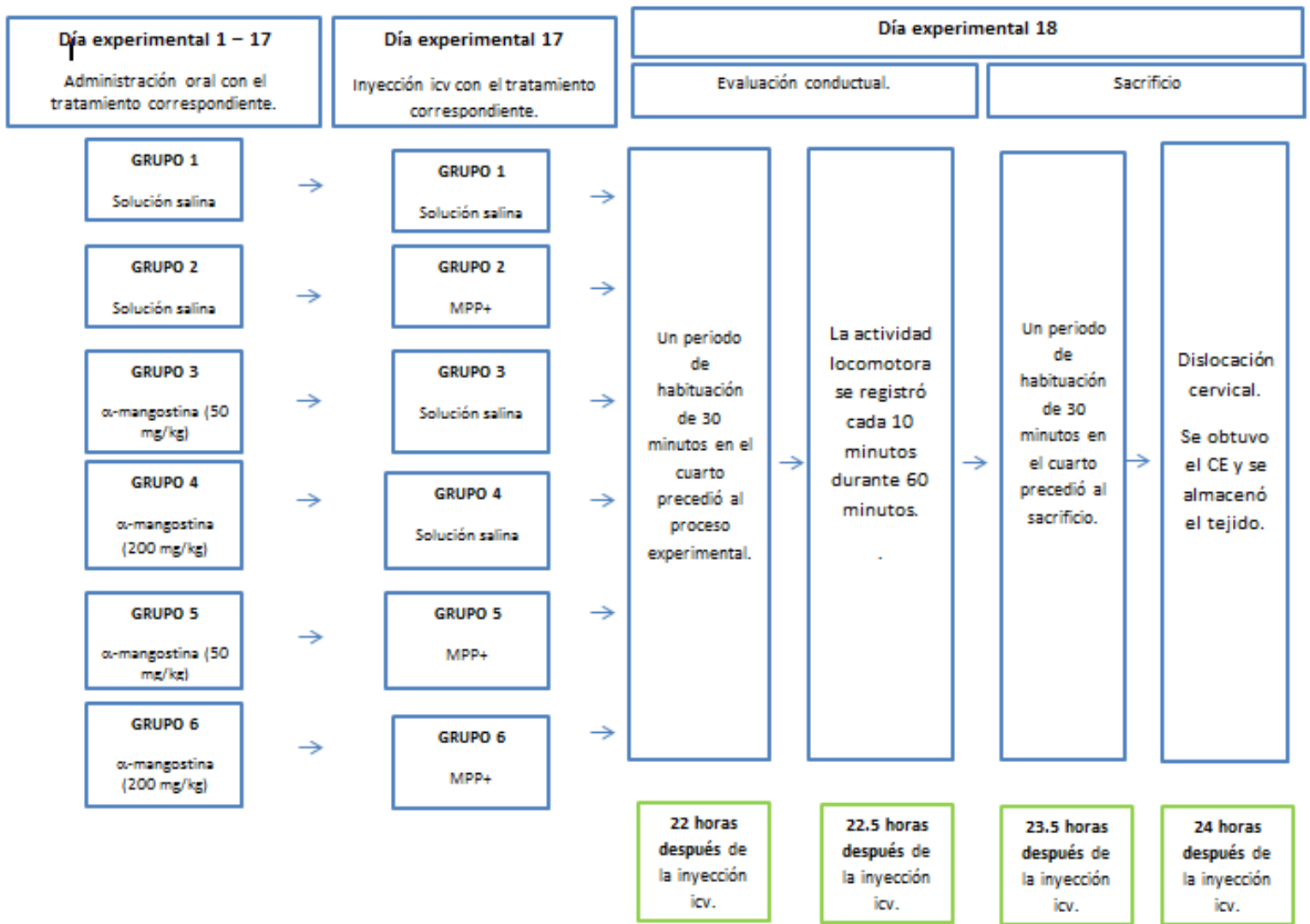


Figura 5. Diagrama de flujo del diseño experimental.

### 6.3 Formación de grupos experimentales

Los ratones fueron asignados aleatoriamente a cada grupo, que estuvo constituido por 6-8 ratones macho.

Grupo I: se administró la solución salina durante 17 días (oral) + inyección icv de solución salina.

Grupo II: se administró la solución salina durante 17 días (oral), + inyección icv del MPP<sup>+</sup>.

Grupo III: se administró la  $\alpha$ -mangostina a una dosis de 50 mg/kg (oral) durante 17 días, + inyección icv de solución salina.

Grupo IV: se administró la  $\alpha$ -mangostina a una dosis de 200 mg/kg (oral) durante 17 días, + inyección icv de solución salina.

Grupo V: se administró la  $\alpha$ -mangostina a una dosis de 50 mg/kg (oral) durante 17 días, + inyección icv de MPP<sup>+</sup>.

Grupo VI: se administró la  $\alpha$ -mangostina a una dosis de 200 mg/kg (oral) durante 17 días, + inyección icv de MPP<sup>+</sup>.

### 6.4 Evaluación conductual

El análisis conductual evalúa la actividad locomotora como previamente se reportó (Rojas et al., 2008). La actividad locomotora se registró cada 10 minutos en el equipo Opto – Varimex minor durante 60 minutos (Columbus Instruments, Ohio, USA). El sistema usa sensores con alta intensidad modulado por haces de luz infrarroja para detectar el movimiento del animal. La actividad locomotora se asoció con la actividad ambulatoria que se definió como la distancia total recorrida en 1 hora. El medidor de la actividad consiste en una serie de 15 pares de detectores de infrarrojos, espaciados a intervalos de 2,54 cm, que mide la actividad en un solo eje de movimiento. El aparato diferencia los movimientos no ambulatorios (rascarse, mordisquear) de los ambulatorios (actividad de

desplazamiento). Durante la medición de la actividad, los animales no tuvieron acceso a comida o agua.

El experimento se llevó a cabo por un solo operador entre las 9:00 y 15:00 horas. Un periodo de habituación de 30 minutos en el cuarto experimental precedió al proceso experimental. Después de la habituación, los ratones fueron evaluados individualmente en un cuarto silencioso. Posteriormente de haber sido colocados en el aparato, el sistema recolector de datos fue inmediatamente activado y la actividad espontánea locomotora del ratón fue grabada por 60 minutos. El aparato proporciona un conteo global del comportamiento del animal, pero no ofrece ninguna unidad de medida. Los resultados fueron expresados como locomoción total.

Posteriormente se retira al ratón del aparato de medición de la actividad locomotora, hubo un periodo de 30 minutos de habituación al nuevo ambiente. Una vez transcurrido este tiempo los animales se sacrificaron por dislocación cervical 24 horas posterior a la inyección icv.

## 6.5 Análisis de DA

Los animales se sacrificaron por dislocación cervical 24 horas posterior a la inyección icv y a la evaluación motora. Después de obtener y pesar el CE el tejido se almacenó a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta su ulterior análisis. Posteriormente, para el análisis de contenido de DA se adicionaron  $500\mu\text{l}$  de solución de metabisulfito, y se sonicaron las muestras utilizando un sonicador (Lab-line ultratip labsonic system). Las muestras fueron centrifugadas a  $4000\text{ g}$  durante 10 minutos en una centrifuga (Sorvall Biofuge Primo R) a  $4^{\circ}\text{C}$  para la obtención de las catecolaminas, el sobrenadante fue recolectado y filtrado para su análisis en el cromatógrafo de líquidos (Rojas y Ríos, 1993). Para determinar el contenido de DA en cada muestra de CE se empleó la técnica de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (LC 250 Perkin Elmer) con detector electroquímico. Los resultados fueron expresados como contenido de DA estriatal ( $\mu\text{g/g}$  de tejido).



## 6.6 Análisis estadístico

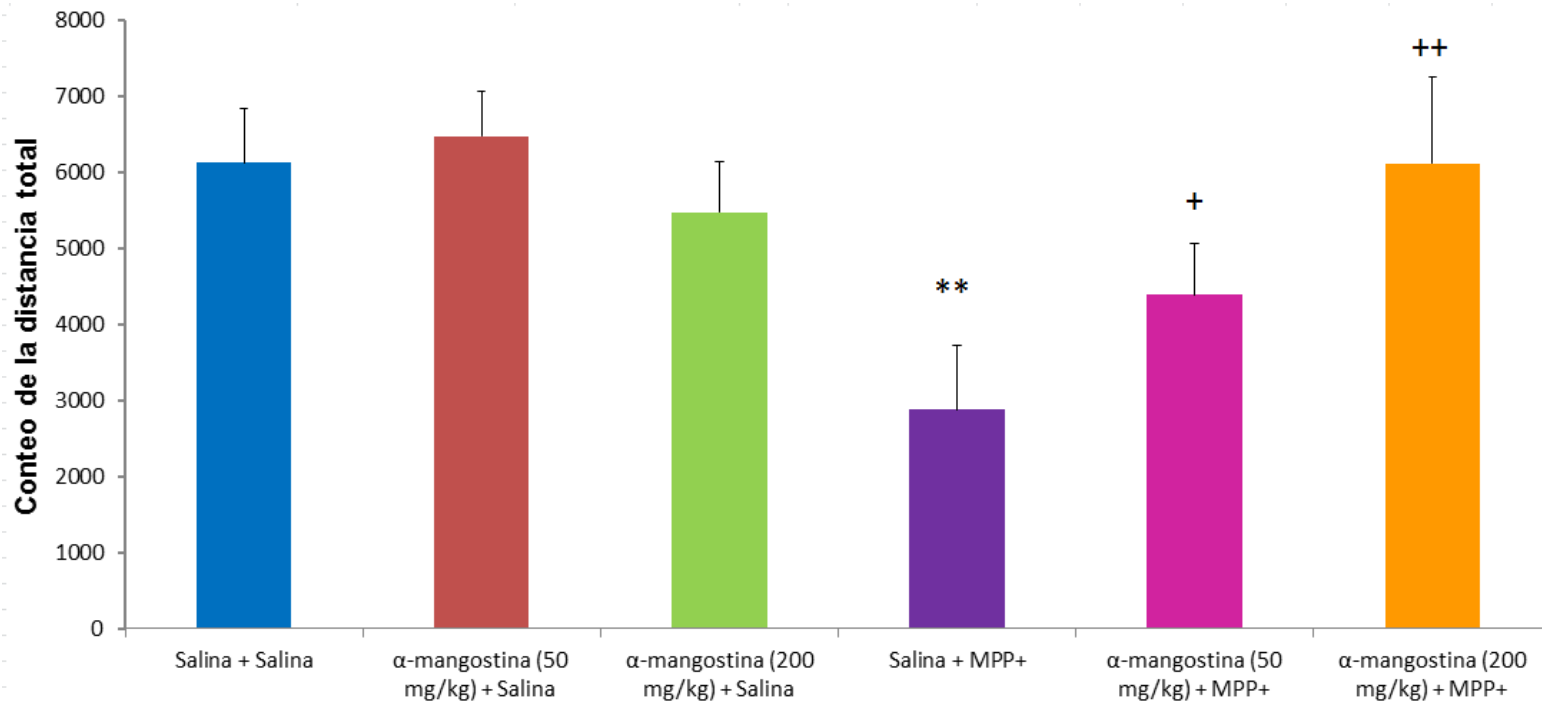
Los datos fueron expresados como medias  $\pm$  E.E. Los resultados del conteo total de la actividad locomotora (60 minutos) fueron analizados por una ANOVA de una vía (variable cuantitativa: la sumatoria total de los 60 minutos; variable categórica: los seis grupos experimentales), seguida de un análisis de mínima diferencia significativa con la prueba del rango múltiple Duncan. Los resultados de la medición de la actividad locomotora en intervalos de 10 minutos fueron analizados por una ANOVA de una vía (variable cuantitativa: minutos 10-60; variable categórica: los seis grupos experimentales), seguida de un análisis de mínima diferencia significativa con la prueba del rango múltiple Duncan. Los resultados de los niveles de DA se analizaron con la prueba estadística ANOVA de una vía (variable cuantitativa: niveles de DA; variable categórica: los seis grupos experimentales), después se realizó un análisis de mínima diferencia significativa con la prueba de Tukey. Para determinar si la mejora en la actividad locomotora tiene relación con la protección de los niveles de DA en CE en cada dosis administrada se utilizó la prueba de correlación de Pearson.

Todos los análisis se llevaron a cabo con el software SPSS 11.0. Los valores de  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  y  $p < 0.001$  fueron considerados estadísticamente significativos.

## 7. RESULTADOS

### 7.1 Actividad locomotora

La actividad locomotora se midió cada 10 minutos en el equipo Opto-Varimex Minor por 60 minutos. La actividad locomotora fue asociada con locomoción ambulatoria definida como distancia total recorrida en 1 hora y los resultados fueron expresados como locomoción total.



**Figura 6.** Conteo total de la actividad locomotora (Sumatoria  $\pm$  E.E.).

En ratones administrados oralmente con  $\alpha$ -mangostina o salina durante 17 días, seguido de la administración de MPP<sup>+</sup> o salina.

Los resultados fueron analizados por una ANOVA de una vía seguida de un análisis de mínima diferencia significativa con la prueba del rango múltiple Duncan, n= 6-8 ratones por grupo.

\*\* p<0.01 comparado con el grupo "salina + salina".

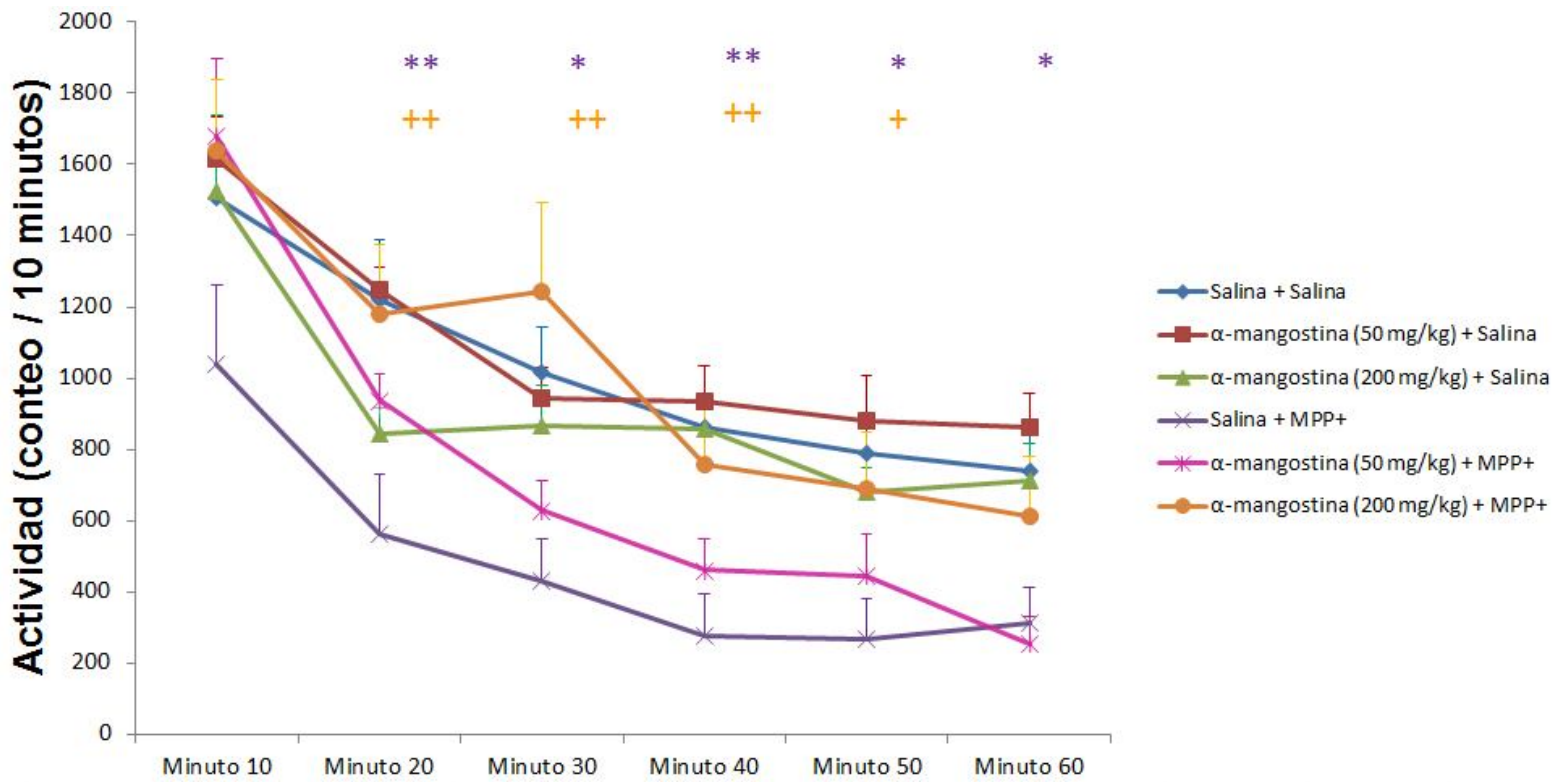
+ p<0.05 comparado con el grupo "Salina + MPP<sup>+</sup>".

++p<0.01 comparado con el grupo "Salina + MPP<sup>+</sup>".

En el conteo total de la actividad locomotora (Figura 6) hubo diferencias entre los grupos ( $F(5,48)=3.753$ ,  $p=0.006$ ). Se observa que en la administración de  $\alpha$ -mangostina a diferentes dosis en ratones control ( $\alpha$ -mangostina + salina) no cambia la cantidad total de distancia recorrida cuando se compara con el grupo de control experimental (Salina + Salina). Los ratones del grupo "Salina + MPP<sup>+</sup>" ( $\bar{X}=2887$ ,  $DE=1947$ ) presentaron disminución del 53% en la distancia recorrida al compararse con el "Salina + Salina" ( $\bar{x}=6134$ ,  $DE=1894$ ). Por el contrario, los ratones pre-tratados con  $\alpha$ -mangostina (50 y 200 mg/kg) y posteriormente lesionados con el MPP<sup>+</sup>, conservaron su actividad locomotora cuando son comparados con el grupo "Salina + MPP<sup>+</sup>". La  $\alpha$ -mangostina evita la disminución en la locomoción en un 52% para la dosis de 50 mg/kg ( $\bar{X}=4393$ ,  $DE=1118$ ) y 112% para la dosis de 200 mg/kg ( $\bar{X}=6119$ ,  $DE=3276$ ).

La figura 7 muestra el análisis de la actividad locomotora de los grupos a lo largo de una hora en intervalos de 10 minutos. El grupo control (Salina + Salina) disminuye su locomoción gradualmente conforme pasa el tiempo, al compararlo con los grupos " $\alpha$ -mangostina + Salina" no existen diferencias significativas entre estos. Todos los grupos mantienen el patrón de disminuir su locomoción gradualmente a lo largo de la hora.

El grupo administrado con "Salina + MPP<sup>+</sup>" muestra los niveles de locomoción más bajos de los 6 grupos en los últimos 50 minutos. Al compararlo con grupo "Salina + Salina" la diferencia es significativa en los minutos 20, 30, 40, 50 y 60 (Tabla 1). El grupo " $\alpha$ -mangostina (200 mg/kg) + MPP<sup>+</sup>" mostró niveles de locomoción cercanos a los del grupo "Salina + Salina" y comparado con los ratones administrados con "Salina + MPP<sup>+</sup>" el deterioro locomotor se aminora a lo largo de la hora, siendo significativo a los minutos 20, 30, 40, 50 y 60 (Tabla 1).



**Figura 7.** Actividad locomotora en intervalos de 10 minutos. (Media  $\pm$  E.E.).

Análisis de la actividad locomotora a lo largo de una hora. Los resultados se analizaron con la prueba de ANOVA de una vía de una seguida de un análisis de mínima diferencia significativa con la prueba del rango múltiple Duncan,  $n=6-8$  ratones por grupo.

Las diferencias significativas se muestran del mismo color que corresponde a cada grupo.

\*\*  $p < 0.01$  comparado con el grupo "Salina + Salina".

+  $p < 0.05$  comparado con el grupo "Salina + MPP<sup>+</sup>".

++  $p < 0.01$  comparado con el grupo "Salina + MPP<sup>+</sup>".

Grupo	Salina + Salina $\bar{X}$ (DE)	Salina + MPP <sup>+</sup> $\bar{X}$ (DE)	$\alpha$ -mangostina (200 mg/kg) + MPP <sup>+</sup> $\bar{X}$ (DE)
<b>Intervalo de tiempo</b> <b>20</b> F(5,48) = 2.979, p= .020)	1221 (496)	562 (443) **	1178 (677)++
<b>Intervalo de tiempo</b> <b>30</b> F(5,48) = 3.186, p= .015)	1014 (380)	430 (318) *	1245 (861)++
<b>Intervalo de tiempo</b> <b>40</b> F(5,48) = 3.944, p= .004)	863 (251)	275 (316) **	755 (596)+
<b>Intervalo de tiempo</b> <b>50</b> F(5,48) = 2.850, p= .025)	789 (277)	266 (298) *	691 (551)+
<b>Intervalo de tiempo</b> <b>60</b> F(5,48) = 3.677, p= .007)	739 (360)	313 (261) *	

**Tabla 1.** Media y desviación estándar de los grupos estadísticamente significativos en los intervalos de 10 minutos de la actividad locomotora.

$\bar{X}$  = Media, D.E.= Desviación estándar.

\* p<0.05 comparado con el grupo "salina / salina".

\*\* p<0.01 comparado con el grupo "salina / salina".

+ p<0.05 comparado con el grupo "Salina/ MPP<sup>+</sup>"

++ p<0.01 comparado con el grupo "Salina/ MPP<sup>+</sup>".

## 7.2 Niveles de Dopamina en Cuerpo Estriado

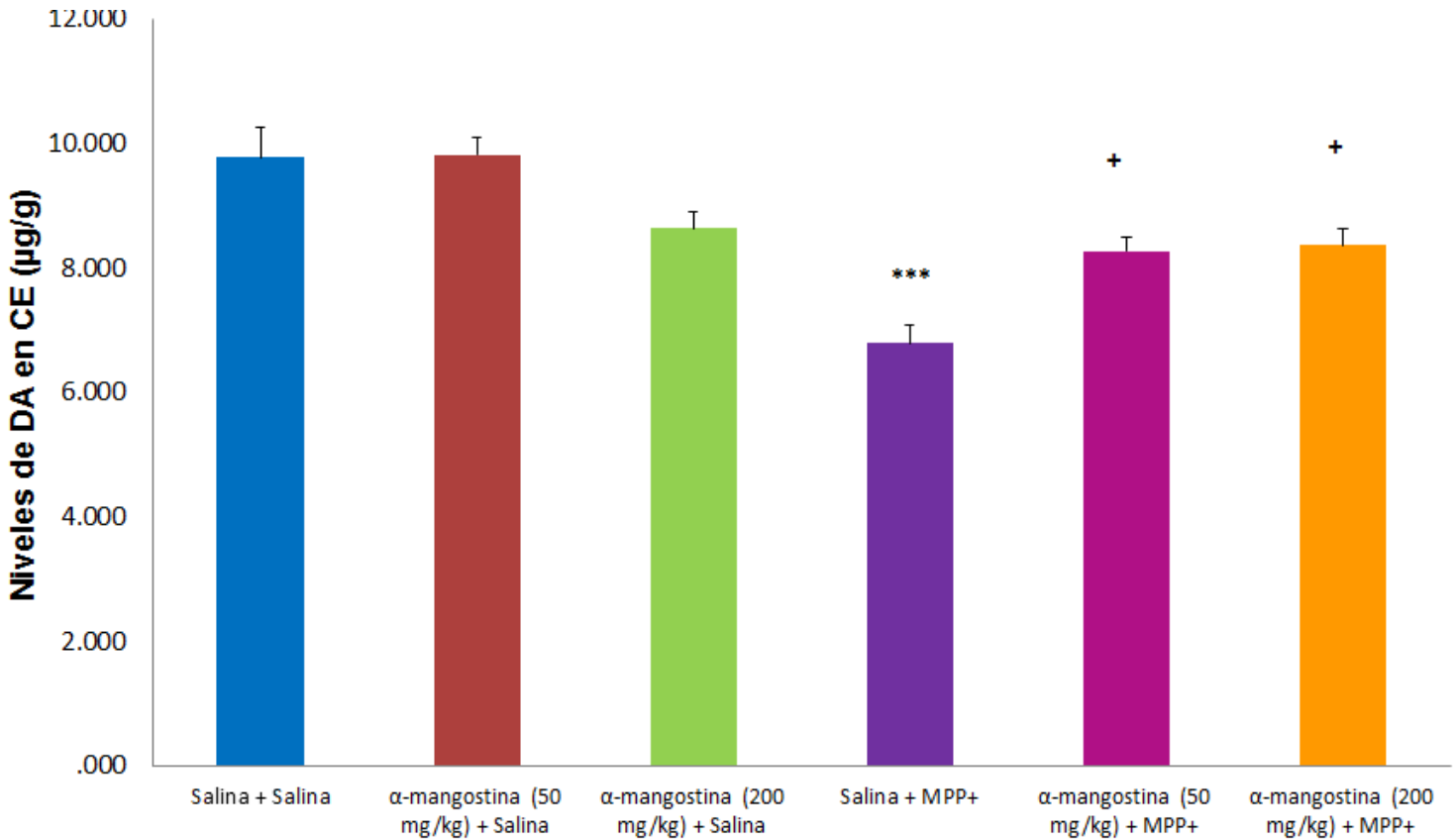
En la administración de la  $\alpha$ -mangostina a las dos diferentes dosis en ratones control experimental ( $\alpha$ -mangostina + Salina) no se observaron diferencias en el contenido de DA estriatal cuando se comparan con los animales control (Salina + Salina) (Figura 8). Sin embargo, hubo diferencias significativas en los grupos lesionados con MPP<sup>+</sup> (F (5,59)=12.515, p = .000). Los ratones del grupo "Salina + MPP<sup>+</sup>" presentaron una disminución significativa del 31% en los niveles de DA al compararse con el grupo "Salina + Salina. La administración de  $\alpha$ -mangostina como pre-tratamiento protege parcialmente de la pérdida dopaminérgica inducida por MPP<sup>+</sup>. La dosis de 50 mg/kg de  $\alpha$ -mangostina mejora en un 22% los niveles de DA e incrementa 23% en el caso de la dosis de 200 mg/kg cuando se comparan con el grupo "Salina + MPP<sup>+</sup>" (tabla 2).

Grupo	Salina + Salina $\bar{X}$ (DE)	Salina + MPP <sup>+</sup> $\bar{X}$ (DE)	$\alpha$ -mangostina (50 mg/kg) + MPP <sup>+</sup> $\bar{X}$ (DE)	$\alpha$ -mangostina (200 mg/kg) + MPP <sup>+</sup> $\bar{X}$ (DE)
Nivel de DA en CE F(5,59) = 12.515, p= .000)	9.8 (1)	6.8 (.9) ***	8.3 (.9)+	8.4 (.9)+

**Tabla 2.** Media y desviación estándar de los grupos estadísticamente significativos en niveles de DA en CE.  $\bar{X}$  = Media, D.E.= Desviación estándar.

\*\*\* p<0.001 comparado con el grupo "salina / salina".

+ p<0.05 comparado con el grupo "Salina/ MPP<sup>+</sup>"



**Figura 8.** Niveles de DA en CE. (Sumatoria ± E.E.).

En ratones administrados con α-mangostina o salina durante 17 días seguido de la administración de MPP+. Los resultados se analizaron con la prueba de ANOVA de una vía de una seguida de un análisis de mínima diferencia significativa con la prueba del rango múltiple Duncan, n= 6-8 ratones por grupo.

\*\*\* p<0.001 comparado con el grupo "salina / salina".

+ p<0.05 comparado con el grupo "Salina/ MPP<sup>+</sup>"

### 7.3 Correlación locomoción / contenido de Dopamina

Se determinó si la mejora en la actividad locomotora tiene relación con la protección de los niveles de DA del CE para cada dosis administrada.

El grupo “Salina + MPP<sup>+</sup>” mostró una reducción significativa del 53% en la actividad locomotora y una disminución de 31% en los niveles de DA cuando se compara con los animales que no fueron lesionados con MPP<sup>+</sup>. Por el contrario, los ratones pre-tratados con  $\alpha$ -mangostina a la dosis de 50 mg/kg tuvieron un mejor desempeño motor (52%) y un mayor nivel de DA (22%) comparados con el grupo “Salina+ MPP<sup>+</sup>”. Se encontró una asociación lineal estadísticamente significativa entre los niveles de DA y la actividad locomotora ( $r^2 = .509$ ,  $p < 0.05$ ). Para la dosis de 200 mg/kg los ratones tuvieron un aumento del desempeño motor de un 112% y preservación en el nivel de DA del 23% comparados con el grupo “Salina+ MPP<sup>+</sup>”. El efecto neuroprotector de la  $\alpha$ -mangostina (200 mg/kg) en el contenido de DA del CE no correlaciona con la actividad locomotora ( $r^2 = .132$ ;  $P < 0.05$ ).



## 8. DISCUSIÓN

La EP es una enfermedad neurodegenerativa que ocupa el segundo lugar en frecuencia de aparición en el mundo, después de la Enfermedad de Alzheimer (Hirtz et al., 2007). Después del inicio de la enfermedad y a pesar del uso de los fármacos para mejorar los síntomas, el cuadro clínico empeora con una inevitable progresión que afecta la calidad de vida del paciente (Martínez-Jurado, Cervantes-Arriaga y Rodríguez-Violante, 2010). En relación al manejo terapéutico de la EP, se utilizan fármacos que intentan restaurar la pérdida del sistema dopaminérgico de la vía nigroestriatal. En los primeros estadios, los síntomas se controlan bien con L-DOPA y agonistas dopaminérgicos; sin embargo, tardíamente la mayoría de los casos evoluciona hacia complicaciones motoras relacionadas con el uso de la medicación y otros síntomas que no responden a la estimulación dopaminérgica (Cranwell-Bruce, 2010). Hasta el momento, las estrategias de tratamiento no detienen la progresión de la enfermedad, ni controlan completamente las complicaciones secundarias. Por lo anterior, es de considerable interés e importancia el desarrollo de una terapéutica que sea capaz de disminuir, detener o revertir la evolución clínica de la enfermedad; o bien, de desarrollar agentes neuroprotectores que puedan retrasar el déficit motor y preservar la calidad de vida. El mangostán es un árbol de Asia y su fruto ha sido usado en la medicina tradicional. La  $\alpha$ -mangostina es una de las xantonas provenientes del fruto del mangostán. En el presente estudio, se demostró que la  $\alpha$ -mangostina protegió de la disminución en la actividad locomotora y de la disminución de los niveles de DA en el CE (figuras 6, 7 y 8). Posiblemente por la capacidad de la xantona para contrarrestar el daño causado por el estrés oxidativo, debido a la producción intraneuronal del MPP<sup>+</sup> de radicales superóxido y otros radicales libres altamente citotóxicos (Dauer y Przedborski, 2003). Las previas investigaciones han mostrado el papel antioxidante y neuroprotector de la  $\alpha$ -mangostina. A este respecto, Mahabusarakam et al. (2000) encontraron que la  $\alpha$ -mangostina inhibe la oxidación de lipoproteínas de baja densidad. Adicionalmente, estudios *in vitro* mostraron que la  $\alpha$ -mangostina disminuyó la peroxidación de lípidos y previno la disfunción

mitocondrial inducida por el ácido quinolinico y ácido 3-nitropropiónico en sinaptosomas cerebrales (Marquéz-Valadéz et al., 2009). El pre tratamiento con  $\alpha$ -mangostina, protege del daño celular inducido por ácido 3-nitropropiónico en un cultivo de células de cerebelo (Pedraza-Chaverri et al., 2009). Ambos estudios sugirieron que la protección era debida a la capacidad de la xantona para capturar radicales libres. A su vez, los estudios *in vivo* han mostrado prevención en la peroxidación de lípidos al miocardio y protección al sistema antioxidante intracelular en ratas expuestas a isopropenol que induce infarto cardiaco (Devi Sampath y Vijayaraghavan, 2007).

Es importante considerar que un compuesto evaluado en un experimento *in vitro* no necesariamente presentará el mismo comportamiento *in vivo*. Hasta ahora no se tiene conocimiento de experimentos que estudien las propiedades neuroprotectoras de la  $\alpha$ -mangostina en modelos experimentales de la EP. Por lo tanto, los datos obtenidos en el presente estudio amplían la información sobre las propiedades de neuroprotección de la xantona  $\alpha$ -mangostina y por primera vez en un modelo experimental de la EP *in vivo*.

Los daños en el sistema dopaminérgico estriatal alteran la función del CE y por lo mismo, afectan el desempeño motor. El principal objetivo de la neuroprotección es disminuir el deterioro funcional, por esta razón se evaluó la actividad locomotora como previamente reportaron Rojas et al. (2008). A nivel conductual, los resultados demuestran que la xantona no altera significativamente la actividad ambulatoria espontánea en los animales administrados con solución salina más este extracto, en el campo abierto cuando se compara con el grupo control. Los ratones en los que se indujo parkinsonismo con MPP<sup>+</sup> presentaron alteraciones locomotoras. Estas alteraciones motoras son ocasionadas por el daño oxidativo, que ocasiona la muerte neuronal de la vía nigroestriatal (Rojas et al., 2011). Al comparar este grupo lesionado con el grupo control, se observa que presentan disminución significativa en la distancia total y los niveles de locomoción más bajos de los 6 grupos en los minutos 20-60.

Por el contrario, los déficits motores inducidos por la neurotoxicidad del MPP<sup>+</sup> son atenuados con el pretratamiento con  $\alpha$ -mangostina. Los animales administrados con MPP<sup>+</sup> que fueron administrados con  $\alpha$ -mangostina a la dosis 50 mg/kg presentaron neuroprotección en la actividad locomotora al compararse con los ratones que solo recibieron solución Salina + MPP<sup>+</sup>. Al igual que en estudios previos (Devi Sampath y Vijayaraghavan, 2007; Devi Sampath y Kannan, 2009) la dosis más efectiva fue la de 200 mg/kg. El pretratamiento con  $\alpha$ -mangostina (200 mg/kg) fue capaz de prevenir el daño a la actividad motora en ratones lesionados con MPP<sup>+</sup> (figura 6), y a lo largo de la hora de registro presentaron cifras muy similares a los del grupo control.

Por otra parte, en todos los grupos se observó que la locomoción disminuye a lo largo del tiempo, de acuerdo con otras publicaciones (Cabib, Algeri, Perego y Puglisi-Allegra, 1990). Lo anterior ocurrió probablemente por un proceso en que el ratón se habitúa y disminuye la exploración del nuevo ambiente en el que fue colocado (Bolívar, Caldarone, Reilly y Flaherty, 2000), lo mismo se observa en los 6 grupos analizados en esta investigación.

La disminución de los niveles de DA se considera la principal causante de los síntomas en la EP, por lo cual se hizo un análisis del contenido de DA en CE utilizando la técnica de cromatografía de líquidos de alta resolución. El efecto neuroprotector de la  $\alpha$ -mangostina contra la disminución de los niveles de DA en el CE inducido por MPP<sup>+</sup>, fue demostrado utilizando dicha técnica. Respecto a los niveles de DA en CE, la administración de la  $\alpha$ -mangostina en ratones es similar a los niveles de DA estriatal presentes en el grupo que sólo fue administrado con salina. Este trabajo corroboró que la administración del MPP<sup>+</sup> disminuye los niveles de DA en el CE a las 24 horas posterior a la administración de la neurotoxina MPP<sup>+</sup> (Rojas et al., 2011). El pre tratamiento con  $\alpha$ -mangostina posiblemente evita la pérdida neuronal dopaminérgica debido a que preserva los niveles del neurotransmisor, después de la administración del MPP<sup>+</sup>. Los datos demuestran que la  $\alpha$ -mangostina ofrece una protección parcial contra el daño a las neuronas del mesencéfalo después de la lesión con MPP<sup>+</sup> *in vivo*. Esta protección

puede ser debido, en parte, a la habilidad de la xantona de disminuir la producción de ERO, la oxidación de lipoproteínas de baja densidad y otros marcadores de estrés oxidativo como se ha reportado previamente (Pedraza- Chaverri et al., 2009).

El mejoramiento de la función motora en los animales pre tratados con  $\alpha$ -mangostina y administrados con el MPP<sup>+</sup> puede ser debido a la reducción de la muerte neuronal y/o la preservación de los niveles de DA. Es interesante observar que hay una mayor recuperación locomotora en la dosis de 200 mg/kg y sin embargo, los niveles de DA son muy similares entre ambas dosis evaluadas. Diversos autores previamente han reportado una falta de correlación proporcional entre la cantidad de DA y la intensidad de la respuesta motora después de la administración de L-DOPA (Fisher, Biggs, Eradiri y Starr, 2000; Chagniel, Robitaille, Lacharité-Mueller, Bureau y Cyr, 2012); una inconsistencia similar podría estarse presentando con la administración de la  $\alpha$ -mangostina en la dosis más baja. Una explicación de lo anterior podría ser que el efecto protector de la actividad locomotora no es debido directamente o únicamente a los niveles de DA, de hecho, el sistema de neurotransmisión dopaminérgico no es el único involucrado en la regulación del movimiento (Houk, Keifer y Barto, 1993; Jacobs y Fornal, 1993). Por lo tanto, se propone que otros sistemas de neurotransmisión podrían tener influencia en la neuroprotección de DA en el CE lograda por la administración de  $\alpha$ -mangostina. Por ejemplo, se ha reportado que la  $\alpha$ -mangostina es un agente bloqueador de los receptores de histamina (Chairungrilerd, Furukawa, Ohta, Nozow y Ohizumi, 1996; Nakatani et al., 2002). La histamina, a través de sus receptores, participa en varios procesos fisiológicos tanto periféricos como en el SNC. A nivel periférico la histamina participa en la señalización de la inflamación y del daño tisular y es un mediador específico del picor. A nivel central está implicada, junto con otros sistemas de neurotransmisores, en funciones complejas tales como la regulación del ciclo sueño/vigilia, aprendizaje y memoria, la respuesta al dolor, estrés y la locomoción (González-Sepúlveda, 2011). Hasta ahora no hay estudios sobre los efectos de la  $\alpha$ -mangostina sobre los receptores de la histamina y su interacción con los

receptores de DA en modelos de EP. Se podría especular una posible interacción entre la  $\alpha$ -mangostina, la histamina, la DA, la función estriatal y la conducta motora.

En este sentido, es necesario que se realicen más estudios con  $\alpha$ -mangostina, incluir otras dosis, medir otros sistemas de neurotransmisión y medir indicadores de estrés oxidativo para poder elucidar los mecanismos por los cuales la  $\alpha$ -mangostina ejerce su efecto neuroprotector contra la neurotoxicidad del MPP<sup>+</sup>.

## 9. CONCLUSIONES

El presente trabajo contribuye a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para la EP, que es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común que afecta actualmente a 4.1 – 4.6 millones de personas mayores de 50 años, calculándose que para el año 2030 esta cifra será duplicada debido al aumento de la tasa de sobrevivencia y con esto al aumento de enfermedades degenerativas, lo que implica un problema de salud pública.

Los datos obtenidos en el presente estudio amplían la información sobre las propiedades de neuroprotección de la xantona  $\alpha$ -mangostina y por primera vez en un modelo experimental de la EP *in vivo*. Además, esta investigación proporciona al psicólogo una mayor comprensión del fenómeno de la salud y su relación con diversos aspectos psicológicos y aporta una visión que amplía los conocimientos sobre la problemática que genera la EP. Sin embargo, es necesario que se realicen más estudios con  $\alpha$ -mangostina, incluir otras dosis, medir otros sistemas de neurotransmisión y medir indicadores de estrés oxidativo para poder elucidar los mecanismos por los cuales la  $\alpha$ -mangostina ejerce su efecto neuroprotector contra la neurotoxicidad del MPP<sup>+</sup>.

Estos hallazgos nos permiten concluir lo siguiente:

La  $\alpha$ -mangostina ejerce un efecto neuroprotector contra el daño neurotóxico producido por la administración del MPP<sup>+</sup>. Este efecto se ve reflejado en:

- a) La  $\alpha$ -mangostina previene el daño locomotor generado por el MPP<sup>+</sup> en ratones.
- b) La administración de  $\alpha$ -mangostina como pre-tratamiento aumenta parcialmente el contenido de DA en ratones lesionados con MPP<sup>+</sup>.
- c) El efecto neuroprotector de la  $\alpha$ -mangostina en el contenido de DA del CE correlaciona con la actividad locomotora en la dosis de 50 mg/kg, pero no correlaciona en la dosis de 200mg/kg de  $\alpha$ -mangostina.

## 10. REFERENCIAS

- Angoa, M. & Rivas-Arancibia, S. (2007). Estrés oxidativo y neurodegeneración: ¿causa o consecuencia? *Archivos de Neurociencias*, 12(1), 45-54.
- Bahena-Trujillo, R., Flores, G. & Arias-Montaña, J. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el sistema nervioso central. *Revista Biomédica*, 11(1), 39-60.
- Balasubramanian, K. & Rajagopalan, K. (1988). Novel xanthenes from *Garcinia Mangostana*, structures of BR-xanthone-A and BR-xanthone-B. *Phytochemistry*, 27, 1552-1554.
- Bhatt, M., Podder, N. & Chokroverty, S. (2005). Sleep and neurodegenerative diseases. *Seminars in Neurology*, 25(1), 39-51.
- Björklund, A. & Dunnett, S. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trend in Neurosciences* 30(5), 194-202.
- Bolivar, V., Caldarone, B., Reilly, A. & Flaherty, L. (2000). Habituation of activity in a open field: a survey of inbred strains and F<sub>1</sub> hybrids. *Behavior Genetics*, 30(4), 285- 293.
- Bruna, O., Subirana, J., Villalta, V., Virgili, C. & Junqué, C. (2008). Alteraciones neuropsicológicas y de la fluencia verbal en la Enfermedad de Parkinson. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*, 28(1), 8-14.
- Cabib, S., Algeri, S., Perego, C. & Puglisi-Allegra, S. (1990). Behavioral and biochemical changes monitored in two inbred strains of mice during exploration of an unfamiliar environment. *Physiology and behavior*, 47, 749-753.
- Calderón, J., Bolaños-Jiménez, R., Carrillo-Ruíz, J. & Rivera-Silva, G. (2010). Interpretación neuroanatómica de los principales síntomas motores y no-motores de la enfermedad de Parkinson. *Revista Mexicana de Neurociencias*, 11(3), 218-225.

- Casas, L. (2007). *Aspectos neuropsicológicos de la Enfermedad de Parkinson de inicio temprano* (Tesis de maestría). UNAM, México.
- Chagniel, L., Robitaille, C., Lacharité-Mueller, C., Bureau, G. & Cyr, M. (2012). Partial dopamine depletion in MPTP-treated mice differentially altered motor skill learning and action control. *Behavioural Brain Research*, 228, 9-15.
- Chairungsilerd, N., Furukawa, K., Ohta, T., Nozoe, S. & Ohizumi, Y. (1996). Pharmacological properties of  $\alpha$ -mangostin, a novel histamine H1 receptor antagonist. *European Journal of Pharmacology*, 314, 351-356.
- Chen, S., Wan, M. & Loh, B. (1996). Active constituents against HIV-1 protease from *Garcinia mangostana*. *Planta Médica*, 62, 381-382.
- Cicchetti, F., Drouin-Oullet, J. & Gross R. (2009). Environmental toxins and Parkinson's disease: what have we learned from pesticide-induced animal models?. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(9), 475-482.
- Colosimo, C., Fabbrini, G. & Berardelli, A. (2006). Drug insight: new drugs in development for Parkinson's disease. *Nature Clinic Practice Neurology*, 2, 600-610.
- Cranwell-Bruce. (2010). Drugs for Parkinson's disease. *Medsurg Nursing*, 19(6), 347-355.
- Dauer, W. & Przedborski, S. (2003). Parkinson's Disease: Mechanism and models. *Neuron*, 39, 889-909.
- De Anjos, B., Borges, V., César de Azevedo, S., De Oliveira, F., Seabra, M. & Ballalai, H. (2009). Depression in Parkinson's disease: clinical-epidemiological correlates and comparison with a controlled group of non-parkinsonian geriatric patients. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 31(1), 39-42.
- Devi Sampath, P. & Vijayaraghavan, K. (2007). Cardioprotective effect of alpha-mangostin, a xanthone derivate from mangosteen on tissue defense system against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 21(6), 336-339.



- Devi Sampath, P. & Kannan, V. (2009). Mitigation of mitochondrial dysfunction and regulation of eNOS expression during experimental myocardial necrosis by alpha-mangostin, a xanthonic derivate from *Garcinia mangostana*. *Drug and chemical toxicology*, 32(4), 344-352.
- Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención. (2010). Secretaría de Salud (SSA), México. Recuperado de: [http://www.cvsp.cucs.udg.mx/guias/TODAS/SSA\\_153\\_08\\_PARKINSON/SSA\\_153\\_08\\_EyR.pdf](http://www.cvsp.cucs.udg.mx/guias/TODAS/SSA_153_08_PARKINSON/SSA_153_08_EyR.pdf)
- Dorado, C., Rugerio, C. & Rivas-Arancibia, S. (2003). Estrés oxidativo y neurodegeneración. *Revista de la Facultad de Medicina*, 46(6), 229-235.
- Ferrer, I. (2010). Neuropathology and neurochemistry of nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, 2011, 1-13.
- Fisher, A., Biggs, C., Eradiri, O. & Starr, M. (2000). Dual effects of L-3,4-dihydroxyphenylamine on aromatic L-amino acid decarboxylase, dopamine release and motor stimulation in the reserpine-treated rat: evidence that behavior is dopamine independent. *Neuroscience*, 95(1), 97-111.
- Flores, J., Pazos, A., Armijo, J. & Mediavilla, A. (2003). Neurotransmisión en el sistema nervioso central. *Farmacología humana*. Barcelona: Masson.
- Fujikawa, T., Miguchi, S., Kanada, N., Nakai, N., Ogata, M., Suzuki, I. & Nakashima, K. (2005). *Acanthopanax senticosus* Harms as a prophylactic for MPTP-induced Parkinson's disease in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 97, 375-381.
- García, V., Magpantay, T. & Escobin, L. (2005). Antioxidant potential of selected Phillipine vegetables and fruits. *Phillippine Agricultural Scientist*, 88, 78-83.
- García, S., Sauri., Meza, E. & Lucino, J. (2008). Perspectiva histórica y aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Parkinson. *Medicina Interna de México*, 24(1), 28-37.
- Gómez, R., Hudson, L. & Venegas, P. (2011). Trastornos autonómicos en enfermedad de Parkinson. *Revista médica de Chile*, 139(1), 100-106.

- González-Torres, L. & Armendáriz-Borunda, J. (2005). Aspectos inmunológicos en la enfermedad de Parkinson. *Archivos de Neurociencias*, 10(3), 168- 174.
- Gonzalez-Hernández, T., Cruz-Muros, I., Alfonso-Oramas, D., Salas-Hernandez, J. & Castro-Hernandez, J. (2010). Vulnerability of mesostriatal dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Frontiers in neuroanatomy*, 4, 1-14.
- González-Sepúlveda, M. (2011). *Inhibición de la síntesis de neurotransmisor en neuronas dopaminérgicas de los ganglios basales. Localización celular del receptor H3 de histamina* (Tesis de doctorado). Universidad Autónoma de Barcelona, España.
- Guridi, J. (2003). Situación actual del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson. *Medicina clínica*, 121(5), 181-183.
- Hickey, P. & Stacy, M. (2011). Available and emerging treatment for Parkinson's disease: a review. *Drug Design, Development and Therapy*, 5, 241-254.
- Hirtz, D., Thurman, D., Gwinn-Hardy, K., Mohamed, M., Chaudhuri, A. & Zalutsky, R. (2007). How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*, 68, 326-337.
- Houk, J., Keifer, J. & Barto, A. (1993). Distributed motor commands in the limb premotor network. *Trends in Neuroscience*, 16(1), 27-33.
- Huges, A., Daniel, S., Blankson, S. & Lees, A. (1993). A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 50(2), 140-148.
- Jacobs, B. & Fornal, C. (1993). 5-HT and motor control: a hypothesis. *Trends in Neuroscience*, 16(9), 346-352.
- Jankovic, J. (2008) Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 368-376.
- Jenner, P. (1998). Oxidative mechanism in nigral cell death in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 13, 24-34.

- Jenner, P. (2003). Oxidative stress in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 53 Suppl. 3:S26-36.
- Jung, H., Su, B., Keller, W., Mehta, R. & Kinghorn, D. (2006). Antioxidants xanthenes from pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 2077-2082.
- Kartika, B., Muralidharan, P. & Rahmar, H. (2010). Herbal treatment of parkinsonism: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 5(3), 185-191.
- Kopin, I. (1987). Toxins and Parkinson's disease: MPTP parkinsonism in humans and animals. *Advances in neurology*, 45, 137-144.
- Langston, W., Ballard, P., Tetrud, J. & Irwin, I. (1983). Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidina-analog synthesis. *Science*, 219, 979-980.
- Leong, L. & Shui, G. (2002). An investigation of antioxidant capacity of fruits in Singapore markets. *Food Chemistry*, 76, 69-75.
- Lock, O. (1997). *Colorantes naturales*. Perú: Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú.
- Mahabusarakam, W., Wiriyaachtra, P. & Taylor, W. (1987). Chemical constituents of *Garcinia Mangostana*. *Journal of Natural Products*, 50, 474-478.
- Mahabusarakam, W., Proudfoot, J., Taylor, W. & Croft, K. (2000). Inhibition of Lipoprotein by Prenylated Xanthenes Derived from Mangostin. *Free Radical Research*, 33, 643-659.
- Marañón, D., Amayra, I., Uterga, J. & Gómez-Esteban, J. (2011). Deterioro neuropsicológico en la enfermedad de Parkinson sin demencia. *Psicothema*, 23(4), 732-737.
- Márquez-Valadez, B., Lugo-Huitrón, R., Valdivia-Cerda, V., Miranda-Ramirez, L., Perez-De La Cruz, V., Gonzalez-Cuahutencos & Pedraza-Chaverri, J. (2009) The natural xanthone  $\alpha$ -mangostin reduces oxidative damage in rat brain tissue. *Nutritional Neuroscience*, 12(1), 35-42.

- Martínez-Jurado, E., Cervantes-Arriaga, A. & Rodríguez-Violante, M. (2010). Calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Revista Mexicana de Neurociencias*, 11(6), 480-486.
- Mayoral, J. (2008). *Efecto de la L-dopa y de la melatonina en la conducta motora de ratas lesionadas con 6-OHDA: modelo de la enfermedad de Parkinson* (Tesis de licenciatura). UNAM, México
- McCormack, A., Thiruchelvam, M., Manning-Bog, A., Thiffault, C., Langston, J., Cory-Slechate, D. & Di Monte, D. (2002). Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiology of disease*, 10, 119-127.
- Moongkarndi, P., Kosem, N., Luanratana, O., Pongpan, N. & Neungton, N. (2004). Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *Journal of Ethnopharmacology*, 90, 161-166.
- Moongkarndi, P., Srisawat, C., Saetun, P., Jantaravinid, J., Peerapittayamongkol, C., Soi-Ampornkul, R. & Neungton, N. (2010). Protective effect of mangosteen extract against  $\beta$ -amyloid-induced cytotoxicity, oxidative stress and altered proteome in SK-SH cells. *Journal of Proteome Research*, 9 (5), 2076-2086.
- Nakatani, K., Atsumi, M., Arakawa, T, Oosawa, K., Shimura, S., Nakahata, N. & Ohizumi, Y. (2002). Inhibition of histamine release and prostaglandin E2 synthesis by mangosteen, a Thai medicinal plant. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 25, 1137-1141.
- Nente, F., Campillo, C. & Sosa, A. (2007). Efectividad de la terapia electroconvulsiva en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, experiencia en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. *Archivos de Neurociencias*, 12(4), 212-220.
- Noble, E. (2003). Dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *American Journal of Medical Genetic*, 16(1), 103-125.

- Olanow, C. (1990). Oxidation reactions in Parkinson's disease. *Neurology*, 40, 32-37.
- Olanow, C. & Tatton, W. (1999). Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annual Review of Neuroscience*, 22, 123-144.
- Pedraza-Chaverri, J., Cárdenas-Rodríguez, N., Orozco-Ibarra, M & Pérez-Rojas, J. (2008). Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food and Chemical Toxicology*, 46, 3227-3239.
- Pedraza-Chaverri, J., Reyes-Fermín, L., Nolasco-Amaya, E., Orozco-Ibarra, M., Medina-Campos, O. & Mata, R. (2009). ROS scavenging capacity and neuroprotective effect of  $\alpha$ -mangostin against 3-nitropropionic acid in cerebellar granule neurons. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 61, 491-501.
- Peres, V., Tagem, T. & de Oliveira, F. (2000). Tetraoxygenated naturally occurring xanthenes. *Phytochemistry*, 55, 683-710.
- Pérez-Rojas, J., Cruz, C., García-López, P., Sanchez-González, D., Martínez-Martínez, C & Ceballos, G., et al. (2009). Renoprotection by  $\alpha$ -mangostin is related to the attenuation in renal oxidative/nitrosative stress induced by cisplatin nephrotoxicity. *Free Radical Research*, 43(11), 1122-1132.
- Rodríguez- Violante, M., Lees, A., Cervantes-Arriaga, A., Corona, T. & Silveira-Moriyama, L. (2010). Use of smell test identification in Parkinson's disease: a matched case-control study. *Movements Disorders*. doi:10.1002/mds.23354.
- Rojas, P. & Rios, C. (1993). Increased striatal lipid peroxidation after intracerebroventricular MPP+ administration to mice. *Pharmacology & Toxicology*, 72, 364-368.
- Rojas, P., Serrano-García, N., Mares-Samano, J., Medina-Campos, O., Pedraza-Chaverri, J. & Ogren, S. (2008). EGb761 protects against nigrostriatal dopaminergic neurotoxicity in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,5-tetrahydropyridone-induced Parkinsonism in mice: role of oxidative stress. *European Journal of Neuroscience*, 28, 41-50.

- Rojas, P., Serrano-García, N., Medina-Campos, O., Pedraza-Chaverri, J., Maldonado, P. & Ruíz-Sánchez, E. (2011). S-Allylcysteine, a garlic compound, protects against oxidative stress in 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced parkinsonism in mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 22, 937-944.
- Rojas, P., Serrano-García, N., Medina-Campos, O., Pedraza-Chaverri, J., Ogren, S. & Rojas, C. (2011). Antidepressant-like effect of a *Gingko biloba* extract (EGb761) in the mouse forced swimming test: Role of oxidative stress. *Neurochemistry International*, 59, 628-636.
- Sánchez, S., Ramírez, A., Vázquez, L., Cabrales, B., Domínguez, M. & González, M. (2007). Mecanismos de daño celular en enfermedades neurodegenerativas. *Investigación en salud*, 9(3), 205-213.
- Sandoval, L., Jimenez, F., Soto, J., Velasco, F., Carrillo-Ruiz, J., Gomez, P. & Suarez, R. (2010). Resultados del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson en la Unidad de Neurocirugía Funcional, Estereotaxia y Radiocirugía, del Hospital General de México en el periodo de 1992-2009. *Revista Mexicana de Neurociencias*, 11(1), 20-25.
- Salawu, F., Olokoba, A. & Danburam, A. (2010). Current management in Parkinson's disease. *Annals of African Medicine*, 9(2), 55-61.
- Sánchez, G., Candelario-Jalil, E., Giuliani, A., León, O., Sam, S., Delgado R. & Núñez Selles, A. (2001). *Mangifera indica* L. extract (QF808) reduces ischaemia-induced neuronal loss and oxidative damage in the gerbil brain. *Free radical research*, 35(5), 465-473.
- Scatton, B., Javoy-Agid, F., Rouquier, L., Dubois, B. & Agid, Y. (1983). Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Research*, 275, 321-328.
- Schneider, F., Althaus, A., Backes, V. & Dodel, R. (2008). Psychiatric symptoms in Parkinson's Disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258(5), 55-59.

- Serrano-García, N. (2008). *Efecto neuroprotector del EGb761 en un modelo experimental de la enfermedad de Parkinson* (Tesis de maestría). UNAM, México.
- Schober, A. (2004). Classic toxic-induced animals models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell Tissue Research*, 318, 215-224.
- Schultz, J. & Falkenburger, B. (2004). Neuronal pathology in Parkinson's disease. *Cell Tissue Research*, 318, 135-147.
- Shankaranarayan, D., Gopalakrishnan, C. & Kameswaran, L. (1979). Pharmacological profile of mangostin and its derivatives. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 239, 257-269.
- Sherer, T., Richardson, J., Testa, C., Boo, B., Panov, A., Yagi, T., Matsuno-Yagi, A., Miller, G. & Greenamyre, T. (2007). Mechanism of toxicity of pesticides acting at complex I: relevance to environmental etiologies of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 100, 1469-1479.
- Shun-Hsing, H., Kun-Hung, S., Cheng-Hsun, W., Chang-Liang, L. & Yuan-Wei, S. (2009). A-Mangostin suppresses PC-3 human prostate carcinoma cell metastasis by inhibiting matrix metalloproteinase-2/9 and urokinase-plasminogen expression through the JNK signaling pathway. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 1291-1298.
- Smeyne, J. & Lewis, J. (2005). The MPTP model of Parkinson's disease. *Molecular brain research*, 134(1), 57-66.
- Spillantini, M., Crowther, R., Jakes, R., Hasegawa, M. & Goedert, M. (1998).  $\alpha$ -synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95, 6469-6473.
- Sundaram, B., Gopalakrishnan, C., Subramanian, S., Shankaranarayanan, D. & Kameswaran, L. (1983). Antimicrobial activities of *Garcinia Mangostana*. *Planta Médica*, 48, 59-60.
- Sup Shim, J., Geun Kim, H., Sun Ju, M., Gyu Choi, J., Young Jeong, S. & Sook Oh, M. (2009). Effects of the root of *Uncaria rhynchophylla* on

neurotoxicity in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Journal of Ethnopharmacology*, 126, 361-365.

- Tandberg, E., Larsen J. & Karlsen, K. (1998). A community-based study of sleep disorders in patients of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 13(6), 895-899.
- Tangpong, J., Miriyala, S., Noel, T., Sinthupibulyakit, C., Jungsuwadee, P. & Clair, D. (2011). Doxorubicin-induced central nervous system toxicity and protection by xanthone derivate of *Garcinia Mangostana*. *Neuroscience*, 175, 292-299.
- Tanner, C., Kamel, F., Ross, W., Hoppin, J., Goldman, S., Korell, M., & Marras, C. (2011). Rotenone, Paraquat and Parkinson's disease. *Environmental Health Perspectives*, 119(6), 866-872.
- Terzioglu, M. & Galter. (2008). Parkinson's disease: genetic versus toxin-induced rodent models. *European journal of biochemistry*, 257(7), 1348-1391.
- Tiraboschi, P., Hansen, L. & Alford, M. (2000). Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology*, 54, 407-411.
- Vernino, S., Sandroni, P., Singer, W. & Low, P. (2008). Invited article: autonomic ganglia: target and novel therapeutic tool. *Neurology*, 70, 1926-1932.
- Weecharangsan W., Opanasopit P., Sukma M., Ngawhirunpat T., Sotanaphun U. & Siripong P. (2006). Antioxidative and neuroprotective activities of extracts from the fruit hull of mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn). *Medical Principles and Practice*, 15(4), 281-287.
- Williams, P., Ongsakul, M., Proudfoot, J., Croft, K. & Beilin, L. (1995). Mangostin inhibits the oxidative modification of human low density lipoprotein. *Free Radical Research*, 23(2), 175-184.
- Wu, S. & Frucht, S. (2005). Treatment of Parkinson's disease: what's on the horizon? *CNS Drugs*, 19(9), 723-743.
- Yan, W., Zheng, X., Jian-Rong, X., Yan-Xia, W., Lia-Na H., Yu, Q. & Hong-Zhuan, C. (2012).  $\alpha$ -Mangostin, a polyphenolic xanthone derivative from



mangosteen, attenuates  $\beta$ -amyloid oligomers-induced neurotoxicity by inhibiting amyloid aggregation. *Neuropharmacology*, 62, 871-881.

- Yates, P. & Stout, G. (1958). The structure of mangostin. *Journal of American Chemical Society*, 80, 1691-1700.
- Young-Won, C. & Douglas Kinghorn, A. (2008). Structural characterization, biological effects, and synthetic effects on xanthenes from Mangosteen (*Garcinia Mangostana*), a popular botanical dietary supplement. *Mini Reviews in Organic Chemistry*, 5, 355-364.
- Yoritaka, A., Hattori, N., Uchida, K., Tanaka, M., Stadtman, E. & Mizuno, Y. (1996). Immunohistochemical detection of 4-hydroxynonenal protein adducts in Parkinson disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(7), 2696-2701.
- Zhang, J., Perry, G., Smith, M., Robertson, D., Olson, S., Graham, D. & Montine, T. (1999). Parkinson's Disease Is Associated with Oxidative Damage to Cytoplasmic DNA and RNA in Substantia Nigra Neurons. *American Journal of Pathology*, 154(5), 1423-1429.