

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO.
CAMPUS IZTACALA.**

**COMPARACIÓN DEL EFECTO DE LA TAURINA Y LA
BROMOCRIPTINA EN LA ULTRAESTRUCTURA DEL NÚCLEO
CAUDADO DE RATA DESPUÉS DE LA LESIÓN UNILATERAL CON
6-HIDROXIDOPAMINA (6-OHDA).**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

B I O L O G O

P R E S E N T A:

José Luis Ordóñez Librado

ASESORA: Dra. María Rosa Avila Costa



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DEDICATORIAS.

A mis padres, quienes han estado conmigo en todo momento, de quienes he aprendido a mirar siempre hacia al frente y seguir adelante, a ustedes dedico este trabajo, puesto que todo el esfuerzo y sacrificio para lograrlo lo hemos hecho juntos.

A mis abuelitos, por todo su cariño y sus valiosos consejos.

A mis hermanos, Miguel Angel, Oscar, Héctor Adrián, Jorge Alberto, con quienes he compartido los mejores momentos de mi vida, por que sé que siempre cuento con su apoyo incondicional. Y por supuesto a Leo y María Fernanda, por la alegría que trajeron a nuestras vidas.

A María Rosa, por su amistad, por todo su apoyo, sus consejos, por que siempre tiene una palabra que te hace sentir bien, por haberme brindado la oportunidad de integrarme a este proyecto y por mil cosas más, Gracias!!!. De manera muy especial a Leonardo Reynoso Avila, por su valiosa ayuda en el análisis de resultados.

A todos mis amigos, Adriana, Ana, Araceli, Arturo, Aurora, César, Erika, Israel, Jasso, Liliana, Pedro y Rebeca, por todos los momentos que hemos vivido juntos y que espero no sean los únicos.

A mis compañeros del Laboratorio de Neuromorfología, Ana, Erick, Pablo, Enrique, María Rosa, Laura, Paty, Chucho, César y Vero. Por su amistad y por todo lo que he aprendido de ustedes.

A mis nuevos amigos de la Facultad de Medicina, a la Dra. Teresa Fortoul, Paty Mussali, Marcela, Vianey, Gaby, Adriana, Gaby, Geraldine, Paty. Por su ayuda y sus comentarios para mejorar mi trabajo.

Finalmente quiero agradecer a la Dra. María Rosa Avila Costa, a la Dra. Laura Colín Barenque, a la Dra. Bertha Segura Alegria, al M. en C. César Sánchez Vázquez del Mercado y al Biol. Hugo Jesús Castro Cortes, por la revisión y sus valiosos comentarios sobre este trabajo.

INDICE.

PAG.

1.- INTRODUCCIÓN-----	7
1.1 ETIOLOGIA-----	11
1.2 PATOGÉNESIS-----	13
2.- GANGLIOS BASALES -----	19
2.1 ORGANIZACIÓN FUNCIONAL-----	21
2.2 CIRCUITO MOTOR-----	22
2.3 CONSECUENCIAS DE LA DEPLECIÓN DOPAMINÉRGICA-----	26
2.4 FUNCIONALES-----	26
2.5 NEUROQUÍMICAS -----	26
2.6 ULTRAESTRUCTURALES -----	27
3.- MODELOS EXPERIMENTALES DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON -----	27
3.1 MODELO CON MPTP-----	28
3.2 MODELO CON 6-OHDA-----	29
4.- TRATAMIENTOS-----	31
4.1 AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS-----	32
4.2 ANTIOXIDANTES-----	35
4.3 POTENCIADORES DE LA LIBERACIÓN DE DA-----	35
4.4 INHIBIDORES DE LA MONOAMINA OXIDASA-----	36
4.5 ANTICOLINÉRGICA-----	36
4.6 ANTI-EXCITOTÓXICA-----	37
4.7 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO-----	37
4.8 TERAPIA GÉNICA -----	38
5.- JUSTIFICACIÓN -----	40
6.- OBJETIVO GENERAL -----	41
6.1 OBJETIVOS PARTICULARES-----	41
7.- METODO -----	41
8.- RESULTADOS -----	45
8.1 INMUNOHISTOQUÍMICA PARA TIROSINA HIDROXILASA-----	45
8.2 DIÁMETRO DEL BOTÓN PRESINÁPTICO-----	47
8.3 ESTRUCTURA POSTSINÁPTICA-----	47
8.4 NÚMERO DE SINAPSIS PERFORADAS-----	47
9.- DISCUSIÓN -----	52
10.- CONCLUSIÓN-----	57
11.- BIBLIOGRAFIA-----	58

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es un desorden motor caracterizado por la pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra compacta (SNc). El mecanismo específico aún no ha sido establecido, pero hay evidencias de que este proceso degenerativo es mediado por especies reactivas de oxígeno. Por otra parte, el modelo de 6-OHDA produce la depleción selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal, células que mueren en la enfermedad de Parkinson. Por lo que se pretende comparar los efectos de fármacos con propiedades antioxidantes como la Taurina y la Bromocriptina en núcleo caudado y SNc de ratas lesionadas con 6-OHDA. Para lo cual se utilizaron 24 ratas macho Wistar, 18 se lesionaron con 8 μ g de 6-OHDA en el haz medial del cerebro anterior. El grupo control (n=6) fue inyectado en el mismo sitio con 4 μ l de solución vehículo. Todas las ratas se evaluaron con apomorfina (0.25 mg/Kg i.p.). De las ratas lesionadas 6 fueron tratadas con 0.3 mg/Kg de Bromocriptina, 6 con 43 mg/Kg de Taurina por vía oral durante 30 días y 6 que no recibieron tratamiento se mantuvieron durante el mismo tiempo. Al término del tratamiento todas las ratas fueron sacrificadas y se tomaron fragmentos del núcleo caudado ipsi y contralateral a la lesión para el análisis ultraestructural: el diámetro del botón presináptico, blanco postsináptico y el número de sinapsis perforadas. Asimismo se realizó la técnica inmunocitoquímica para tirosina hidroxilasa (TH) en el mesencéfalo ventral (SNc) para hacer un conteo de neuronas inmunorreactivas. Tanto el grupo lesionado como el grupo lesionado y tratado con taurina presentaron alteraciones ultraestructurales muy evidentes así como también pérdida significativa de neuronas inmunorreactivas a TH en comparación con el grupo control y con el grupo lesionado y tratado con bromocriptina. Por lo que consideramos que las propiedades antioxidantes de la taurina, al menos en este modelo, empeoran las condiciones citológicas del estriado y sustancia nigra.

INTRODUCCIÓN

La actividad motora está controlada intrincadamente por la acción de tres regiones principales del encéfalo: corteza cerebral, cerebelo y ganglios basales. Estas regiones influyen sobre las motoneuronas bajas, ya sea de manera directa a través del sistema piramidal o indirectamente a través del sistema extrapiramidal. El sistema piramidal comprende las vías corticobulbar y corticoespinal. El sistema extrapiramidal está compuesto por todas las otras vías de proyección que influyen sobre el control motor, incluyendo los ganglios basales y las vías de proyección que van del tallo encefálico a la médula espinal, por ejemplo: los fascículos rubroespinal, retículoespinal, vestibuloespinal y tectoespinal (Gilmans, 1994). En un principio se pensaba que estos sistemas eran independientes, hoy se sabe que los circuitos neuronales del sistema extrapiramidal están estrechamente conectados con los del sistema piramidal y cooperan en el control de movimiento. Sin embargo, estos términos se siguen utilizando clínicamente para denotar enfermedades neurológicas que influyen en la actividad motora (Kandel, 2000).

Las enfermedades de los ganglios basales (**GB**) producen principalmente movimientos involuntarios. Estos son: temblor (con movimientos involuntarios rítmicos y oscilatorios), atetosis (movimientos lentos de los dedos, manos y en ocasiones de los pies), corea (movimientos abruptos de los miembros y de los músculos de la cara), balismo (movimientos violentos) y distonía (postura persistente de alguna parte del cuerpo que puede resultar en movimientos grotescos y posturas distorsionadas de cuerpo) (Velasco, 1986; Joyce, 1993).

Estas enfermedades se pueden dividir en dos grupos principales de acuerdo a sus características clínicas. Así, se encuentra el síndrome de hiperquinesia hipotónica que se caracteriza por movimientos involuntarios irregulares los cuales afectan distintas partes del cuerpo; cuando los músculos están relajados el tono se encuentra muy reducido: Este grupo incluye a la corea, la atetosis, el hemibalismo, la distonía y la enfermedad de Wilson. Asimismo, existe el síndrome de aquinesia hipertónica que está

caracterizado por reducción de los movimientos espontáneos y asociados, incremento en el tono muscular, dificultad para iniciar movimientos, temblor en reposo, pasividad en los movimientos (aquinesia) y ejecución lenta en los movimientos (bradiquinesia); a este grupo pertenece la Enfermedad de Parkinson (**EP**) (Rinwald y Vigouret, 1988).

En 1817 James Parkinson describió este padecimiento, en su publicación *Essay on the shaking palsy* (Ensayo sobre la parálisis agitante), como movimientos involuntarios con disminución de la fuerza muscular en segmentos que están en reposo. El paciente con enfermedad de Parkinson desarrolla temblor, rigidez, acinesia y alteraciones de los reflejos posturales. El temblor generalmente se presenta cuando el paciente está en reposo y es la manifestación inicial más frecuente, se inicia generalmente en una mano, y en menor frecuencia en los labios, mandíbula, lengua o en una extremidad inferior. El temblor desaparece durante el movimiento, y reaparece cuando la extremidad vuelve al reposo; el clásico movimiento de “contar monedas” suele desaparecer cuando el temblor avanza y se extiende hacia el brazo, con el tiempo suele extenderse a la pierna del mismo lado y por último a las extremidades contralaterales (Pastor y Tolosa 2001). La rigidez es causada por el aumento del tono muscular que afecta a todos los grupos musculares (flexores, extensores, músculos axiales o de extremidades) y se refiere a la resistencia que presentan algunas partes del cuerpo al movimiento (el miembro del cuerpo no funciona a pesar de que el sujeto desea que se mueva); Al igual que el temblor, la rigidez suele ser asimétrica a lo largo de la evolución de la enfermedad, aunque en estadios avanzados es casi siempre bilateral (García-Martínez 2003). La acinesia se manifiesta con dificultad para iniciar y efectuar movimientos secuenciales voluntarios del tipo más común, incluyendo ponerse de pie, caminar, comer, escribir, entre otros. Las líneas de la cara del paciente son lisas, su expresión es fija, y casi no hay prueba manifiesta de respuesta emocional espontánea. Alteración de los reflejos posturales: postura encorvada del tronco con la cabeza y los hombros caídos, así como enlentecimiento de la marcha, los pasos son cortos y arrastrando los pies, los brazos se mantienen a los lados y no se balancean rítmica ni automáticamente con las piernas como debería suceder. Aunque el paciente tiene dificultad para dar los primeros pasos, una vez iniciada la marcha, los pasos son cada vez más rápidos, y tiene dificultad para

detenerse cuando ha alcanzado su meta, a esta anomalía para caminar se le llama marcha festinante. (Gilman, 1994).

También se han reportado manifestaciones no motoras, así en los estadios iniciales de la enfermedad se han encontrado déficit cognitivos leves o moderados afectando la función visuoespacial, la atención, y la fluidez verbal (Levin et. al. 1992). La demencia de la EP sigue un patrón de afección predominantemente subcortical, la cual puede afectar al 20-30% de los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad (Brown y Marsden, 1984). Mientras que la depresión es el trastorno afectivo más frecuente en la EP y afecta a un 50% de los pacientes; en algunos casos es consecuencia de la limitación motora (Gotham et. al. 1986). También son habituales los trastornos del sueño; es frecuente la reducción en el sueño de ondas lentas, múltiples despertares y disminución del sueño REM (Kales et. al. 1971).

La EP despertó gran expectación a causa de su larga evolución y de las características clínicas y epidemiológicas. Charcot, 1880 (en Otero-Siliceo et al. 1996) afirmó que la enfermedad era más frecuente en personas mayores de 40 o 50 años.

En 1986 Hornykiwicz analizó cerebros de pacientes con EP y encontró una reducción significativa de Dopamina (DA), serotonina y noradrenalina principalmente en el cuerpo estriado y la sustancia nigra (SN). Además se puntualizó que de las tres aminas biogénicas, la más reducida era la DA. Posteriormente se demostró que las neuronas que estaban degenerando eran las neuronas dopaminérgicas de la porción compacta de la sustancia nigra (SNc; Yurek y Sladek, 1990; Gibb y Less, 1991), y pérdida moderada de la porción dorsal de la misma (Gibb y Less, 1991). Así, la EP se caracteriza anatomopatológicamente por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la SNc, con típicas inclusiones eosinofílicas intracitoplásmicas, denominados cuerpos de Lewy (Otero-Siliceo en Oero-Siliceo, 1996) los cuales están constituidos por neurofilamentos que se acumulan tras su fragmentación y fosforilación anormal (López-Pousa et. al. 2003). En el estriado se observan alteraciones ultraestructurales: las dendritas de estas neuronas están hinchadas y con marcado decremento de espinas

dendríticas (McNeill et. al. 1988), también se observa disminución en el porcentaje en los botones sinápticos que contienen vesículas granulares pequeñas (Hökfelt y Ungerstedt, 1969), así como alteración en el tamaño de los botones sinápticos (Avila-Costa et. al.1998) presencia de cuerpos multivesiculares, mitocondrias hinchadas y células oscuras (Jedrzejewska et al, 1990), cambios en los tipos de contactos sinápticos (Forno y Norville, 1979; Ingham et al, 1993; Avila-Costa et. al.1998) además de la proliferación astrocítica, degeneración axónica y neuritas densas (Forno y Noville 1979; Machado, 1990). Además se observa disminución de la serotonina y norepinefrina (Bernheimer et. al. 1973; Langston et. al. 1987); decremento de la actividad de las enzimas biosintéticas de catecolaminas, la tirosina hidroxilasa (TH) y la dopa descarboxilasa (Lloyd et. al. 1975; Waters et. al. 1988; Pickel et. al. 1992a). Aumento de acetilcolina, la cual incrementa su acción cuando desciende el nivel de DA (Segura et. al. 2003). Además se observa pérdida de inmunoreactividad a encefalinas y dinorfinas en la SN de estos pacientes (Waters, 1988).

El umbral exacto de la disfunción dopaminérgica nigroestriatal para la expresión clínica del parkinsonismo aún no es conocida, ya que la pérdida de las neuronas nigrales empieza varios años antes de que la enfermedad se manifieste. Por lo que se ha propuesto que la EP existe varias fases (Barrio et. al. 1997); I) un estado libre de enfermedad en donde los factores de riesgo están presentes; II) una fase presintomática o subclínica caracterizada por la iniciación y progresión de la enfermedad, la cual es debida a mecanismos compensatorios para la supervivencia de las neurona de la SNc y también de las células postsinápticas en el estriado que ayudan a mitigar la pérdida progresiva de la inervación dopaminérgica (Anglade et. al. 1995), se ha reportado un aumento metabólico del recambio de DA, y por lo tanto una elevada actividad de las neuronas dopaminérgicas remanentes, así como un incremento de la densidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos (sensibilización) (Seeman P. y Niznik. 1990). Presumiblemente el sistema nigroestriatal tiene una considerable capacidad para resistir un déficit dopaminérgico de más del 50% sin presentar manifestación clínica y III) la fase sintomática donde la enfermedad cruza el umbral, cuando el grado de deficiencia dopaminérgica no permite mantener la función

normal, se ha observado que los síntomas clínicos aparecen cuando el 80% de las neuronas dopaminérgicas se han perdido (Pery y Young 1986, Hornykiewicz, O. 1986)

Así, la EP se caracteriza por un problema clínico mayor causado por la disminución de DA en el cuerpo estriado, como resultado de una severa degeneración de la vía dopaminérgica nigroestriatal. Por lo tanto se han establecido numerosas hipótesis para tratar de explicar el origen de esta enfermedad. De las cuales éstas son sólo algunas.

- a) Es resultado de un proceso fortuito, es decir la disminución de neuronas dopaminérgicas se relaciona con el envejecimiento normal y que puede ser acelerado por una acción acumulativa de daños repetidos de la vida diaria (virus, toxinas, trauma cerebral, etc.), a este concepto se le conoce también como la hipótesis de envejecimiento acelerado (Appel, 1981).
- b) Es causada por un defecto en el mecanismo de reparación del ácido desoxirribonucleico (DNA). Se postula que ocurre una mutación somática en la embriogénesis temprana, lo cual causa una acumulación gradual de daño neuronal (Barbeau et. al. 1982 en Otero-Siliceo, 1996).
- c) En la EP, el estrés oxidativo es inducido por la producción de radicales libres generados por el metabolismo de la DA (Lange, 1994; Yamamoto, 1998; Shoulson, 1998; Cassarino y Bennet, 1999; lidia et. al. 1999; Molina-Arjona et. al. 1999).

ETIOLOGIA

La etiología específica de la EP aún no es clara, estudios epidemiológicos indican un gran número de factores que pueden incrementar el riesgo de desarrollar dicha enfermedad (Tanner y Langton 1990).

- ✓ Edad: La EP puede afectar a toda la población sin importar su edad, contrariamente a lo que se cree, no se trata de una patología exclusiva de las personas mayores, aunque es cierto que la mayoría de los enfermos superan los 60 años (Checkoway y Nelson, 1999). Cuando la EP se inicia antes de los 40 años se define como «enfermedad de Parkinson de inicio temprano», y se presenta con las mismas características que en los pacientes de más edad. La enfermedad de «inicio juvenil» (antes de los 20 años) se diferencia por una mayor frecuencia de historia familiar de EP y por la presencia de distonía al inicio (Muthane, 1994).

- ✓ Sexo: En años recientes, estudios epidemiológicos han marcado diferencias sexuales en la incidencia de ciertas enfermedades neurológicas. Se ha demostrado que hay un marcado dimorfismo sexual en la incidencia de la EP, encontrando una mayor susceptibilidad en los hombres comparado con las mujeres (Cuende y Baylín 1998; Murray, 2003). Li et. al. (1985) reporta una prevalencia en varones tres veces superior a la de las mujeres.

- ✓ Genética: A finales del siglo XIX, Charcot (en Otero-Siliceo et al. 1996) observó una alta frecuencia en antecedentes familiares en personas afectadas por la EP. Desde entonces se sugirió la importancia de una posible base genética de dicha enfermedad. Un gran número de familias han sido identificadas, donde sus miembros, en distintas generaciones sufren de EP (Wood, 1998). Recientemente la EP se ha ligado a la región q-21-23 del cromosoma 4 en una familia Italo-americana, estos pacientes relativamente jóvenes, desarrollaban los síntomas clínicos y patológicos de la EP incluyendo los cuerpos de Lewy, dicha mutación fue detectada en el gen que codifica para la proteína α -sinucleína (Polimeropoulos et. al. 1997). Se considera a esta proteína un componente fundamental de los cuerpos de Lewy (Spillantini et. al. 1997). Por otra parte, el gen responsable del parkinsonismo juvenil autosómico recesivo AR-JP *Parkin*, está situado en el *locus* cromosómico q 25.2-27. Diversas mutaciones patogénicas en este gen como deleciones, sustituciones o multiplicaciones en varios exones se han identificado en pacientes con EP familiar

con herencia autosómica recesiva en familias de origen japonés (Kitada et. al. 1998), europeas y africanas (Tassin et. al. 1998).

- ✓ Factores ambientales: Diversos estudios han encontrado una asociación entre la EP y determinados factores ambientales, como son: habitar en ambiente rural, consumo de agua de pozo, exposición a pesticidas y a preservativos de la madera (factores que reflejan la posible exposición a compuestos neurotóxicos) (Gorell et. al. 1999). La exposición prolongada a cobre y manganeso o la exposición combinada a plomo, cobre y hierro, se han relacionado con mayor riesgo para presentar EP. (Olanow y Tatton, 1999). La principal evidencia de un factor ambiental de la EP esta relacionado con la toxina MPTP (1-metil-4-fenil,2,3,6-tetrahidroxipiridina) Adictos a drogas quienes tomaban MPTP desarrollaban este síndrome que resembled estrechamente a la EP, tanto clínica como patológicamente (Langston et. al. 1983). El MPTP induce toxicidad a través de su conversión en los astrocitos al ión pyridinium (MPP⁺) en una reacción catalizada por la monoaminoxidasa B (MAO-B) (Singer et. al. 1987).

PATOGÉNESIS.

- ✓ Defectos no básicos han sido detectados en los niveles de ácido ascórbico, α -tocoferol, catalasa o glutatión peroxidasa. La actividad de la super oxido dismutasa (MnSOD) se encuentra elevada; mientras que se ha descrito una disminución selectiva de la forma reducida del glutatión (GSH) en la SNc en los pacientes con EP, estos niveles reducidos no han sido detectados en otras áreas del cerebro ni han sido reportados en ningún otro desorden degenerativo. La reducción del GSH puede deteriorar la eliminación del H₂O₂ y promover la formación de OH[•], particularmente en presencia de fierro (Jenner y Olanow, 1996).

- ✓ Un decremento selectivo de un 30-40% en la actividad del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial ha sido encontrada en la SNc (Schapira et. al. 1990), al igual que en plaquetas y músculo de pacientes con EP (DiMauro 1993). Dicho defecto puede contribuir a la degeneración celular en la EP debido al decremento en la síntesis de ATP y un defecto bioenergético, o mediante la generación de radicales libres directamente en este sitio, o como un incremento compensatorio de la respiración en el complejo II. Otra posibilidad es que el defecto del complejo I produzca apoptosis, ya que hay evidencias de que la reducción en el potencial de membrana mitocondrial como resultado del daño en la bomba de protones puede llevar a la apertura del poro de permeabilidad transitorio mitocondrial y liberar pequeñas proteínas que señalizan el inicio de la apoptosis (Olanow y Tatton 1999).

- ✓ Se ha observado que tanto el factor neurotrófico derivado de la glia (GDNF) y el factor neurotrófico ciliar (CNTF) protegen a las neuronas de la SNc de ratas, de la transección de los axones nigroestriatales (Lin et. al. 1993). El GDNF ha demostrado que promueve la sobrevivencia y crecimiento de las neuronas nigroestriatales en ratones y monos lesionados. En un estudio de hibridación *in situ* no se encontraron niveles detectables de RNAm para la expresión de GDNF en cerebros obtenidos de enfermos de Parkinson. Es poco probable que la disminución en la expresión de GDNF inicie la pérdida de neuronas dopaminérgicas, sin embargo reduce un importante mecanismo de defensa contra daños, y de esta manera contribuye a la degeneración celular (Olanow y Tatton 1999).

- ✓ Los factores de transcripción (FT) son proteínas que se unen a secuencias de DNA y que modulan la expresión de los genes. Los FT se localizan en el citoplasma de forma inactiva, tras un estímulo determinado ya sea Ca^{+} , especies reactivas de oxígeno (ROS) o factores tróficos se activan y translocan al núcleo. Entre los FT destaca el factor nuclear κ -B (Nf κ -B) (Segura 2003). Los niveles de interleucina 1β (IL- 1β), interferón γ (INF- γ), y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en la SNc de pacientes con EP están incrementados de un 760-1570% en comparación con los controles. La activación de los receptores TNF- α esta asociado con la translocación

nuclear del Nfk-B con el desarrollo de apoptosis en neuronas dopaminérgicas en cultivo. Además en pacientes con EP hay un incremento de 70 veces la translocación del Nfk-B, lo cual sugiere que la activación del TNF- α al igual que mecanismos parecidos de transducción pueden jugar un papel similar en la neurodegeneración que ocurre bajo estas condiciones (Hunot et. al. 1996).

- ✓ La excitotoxicidad es una causa establecida de la neurodegeneración que ha sido implicada en la EP basada en dos posibles mecanismos. El primero resulta del incremento en la formación de glutamato. Las neuronas de la SNc son ricas en receptores para glutamato, y reciben una extensa inervación glutamatérgica de la corteza y del NST, en la EP la falta de dopamina provoca la desinhibición del NST lo cual incrementa la tasa de disparo en las aferencias excitatorias a la SNc, provocando daño excitotóxico (Rodríguez et. al. 1998). Un segundo mecanismo sugiere que la reducción de la energía por defecto del complejo I mitocondrial, resulta en la pérdida del Mg-bloqueador dependiente de ATP de los receptores NMDA, lo cual permite que una concentración fisiológica de glutamato medie el flujo de Ca^+ al interior de la célula (Olanow y Tatton 1999). El Ca^+ es un ion fundamental en procesos intracelulares, interviene en la producción del potencial de acción, la liberación de neurotransmisores, la plasticidad neuronal y probablemente la formación de memoria. Sin embargo la entrada masiva de Ca^+ o el fallo de los mecanismos que regulan su concentración intracelular, desencadenan una serie de acontecimientos que conllevan a la muerte neuronal (Yu et. al. 2001). Ya que dicho aumento puede conducir a la activación de rutas moleculares, entre las que se incluyen a las proteincinasas, las fosfolipasas A2, la óxido nítrico sintasa y las proteasas (Segura et. al. 2003).

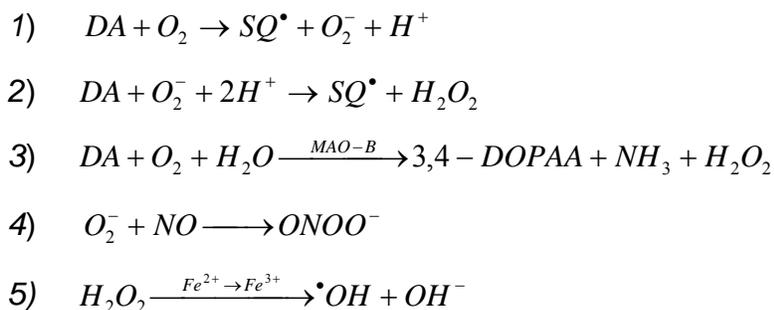
- ✓ Estrés oxidativo: las reacciones de oxido-reducción, son reacciones biológicas esenciales y necesarias que conducen a la formación de diferentes compuestos en los procesos metabólicos celulares. Estas involucran la transferencia de electrones y pueden generar productos conocidos como radicales libres (RL) o especies reactivas de oxígeno (ROS) los cuales son especies químicas que contienen un

electrón no pareado (González-Fragela et. al. 1998). La producción de especies reactivas de oxígeno, entre ellas radicales libres y H_2O_2 , es un proceso natural inevitable y constante, todas las células independientemente de su tipo están produciendo permanentemente estas moléculas con electrones desapareados los cuales son productos normales del metabolismo aeróbico celular proveniente de la cadena respiratoria mitocondrial. En condiciones metabólicas normales, existe un balance entre los eventos oxidativos (producto de los radicales libres) y los sistemas de defensa (antioxidantes; Cadet y Brannock 1998). Cuando este balance no se mantiene, ya sea por una pérdida o disminución del sistema protector o por el aumento en la producción de los radicales libres, el tejido entra en “estrés oxidativo”; dicho estado provoca la destrucción indiscriminada de macromoléculas celulares como proteínas, ADN, carbohidratos y peroxidación de lípidos con la consecuente pérdida progresiva de la fluidez membranal, reducción del potencial de membrana y aumento de la permeabilidad de iones como el calcio (Ca^{2+}) (Oyama et al. 1996; Clarke, 1999; Leist y Nicotera, 1999).

El cerebro es extremadamente vulnerable al daño por ROS debido a su alto requerimiento metabólico de oxígeno; contiene una alta concentración de ácidos grasos poliinsaturados y a que hay hierro en altas concentraciones en algunas áreas (Finotti et. al. 2000). Así la sobreproducción de radicales libres ataca y daña irremediablemente el tejido neuronal, contribuyendo de manera directa o sinérgica a con los procesos neurodegenerativos (Segura et. al. 2003). Aunque las neuronas poseen mecanismos de defensa altamente efectivos de reducción y remoción, responsables de contrarrestar los efectos tóxicos de los ROS, éstos incluyen a la superóxido dismutasa (SOD) la cual remueve O_2^- y produce H_2O_2 , que a su vez, es removido por la glutatión peroxidasa (GSH-Px) o la catalasa, además la quinona reductasa que utiliza el NADPH o NADH para reducir las quinonas (productos oxidados de los compuestos con una estructura catecol) a hidroquinonas, compuestos menos tóxicos (Cardenas 1994). Además de un segundo sistema no enzimático como la vitamina E “ α tocoferol” y la vitamina C “ácido ascórbico” (Sies 1992).

En la EP el estrés oxidativo ha recibido la atención principal, debido al potencial que tiene la DA para oxidarse (figura 1) y formar H₂O₂ y otras especies reactivas de oxígeno (ROS). Así el estrés oxidativo y la consecuente muerte neuronal se puede desarrollar en la SNc cuando: a) incrementa el recambio de DA, resultando en un exceso en la formación de peróxido, b) deficiencia de la glutathion peroxidasa, por lo que disminuye la capacidad de limpiar H₂O₂, ó c) un incremento en el hierro reactivo, el cual promueve la formación de OH[•] (Olanow y Tatton 1999), en la actualidad no se conoce ningún sistema enzimático o de protección posible para la eliminación del OH[•], excepto la que provee la evolución de la vida, el continuo recambio celular de las moléculas dañadas, ello implica que una vez que se forma el daño celular es inminente, a no ser de la actividad eficiente de la célula para eliminar al H₂O₂ (González-Fragela et. al. 1998).

Durante su autooxidación, la DA es convertida a semiquinona "SQ" y anión superóxido "O₂⁻" (1), el cual puede reaccionar con otras moléculas de DA y formar SQ y peróxido de hidrógeno "H₂O₂" (2) o reaccionar con óxido nítrico y formar el altamente tóxico peroxinitrito "ONOO⁻" (4). El H₂O₂ también es formado mediante el metabolismo enzimático de la DA por la monoaminoxidasa "MAO" (3), así el H₂O₂ generado durante estas reacciones en presencia de Fe²⁺ (5), genera radical hidroxilo "OH[•]" a lo cual se le denomina reacción de Fenton, (Barzilai et. al. 2001).



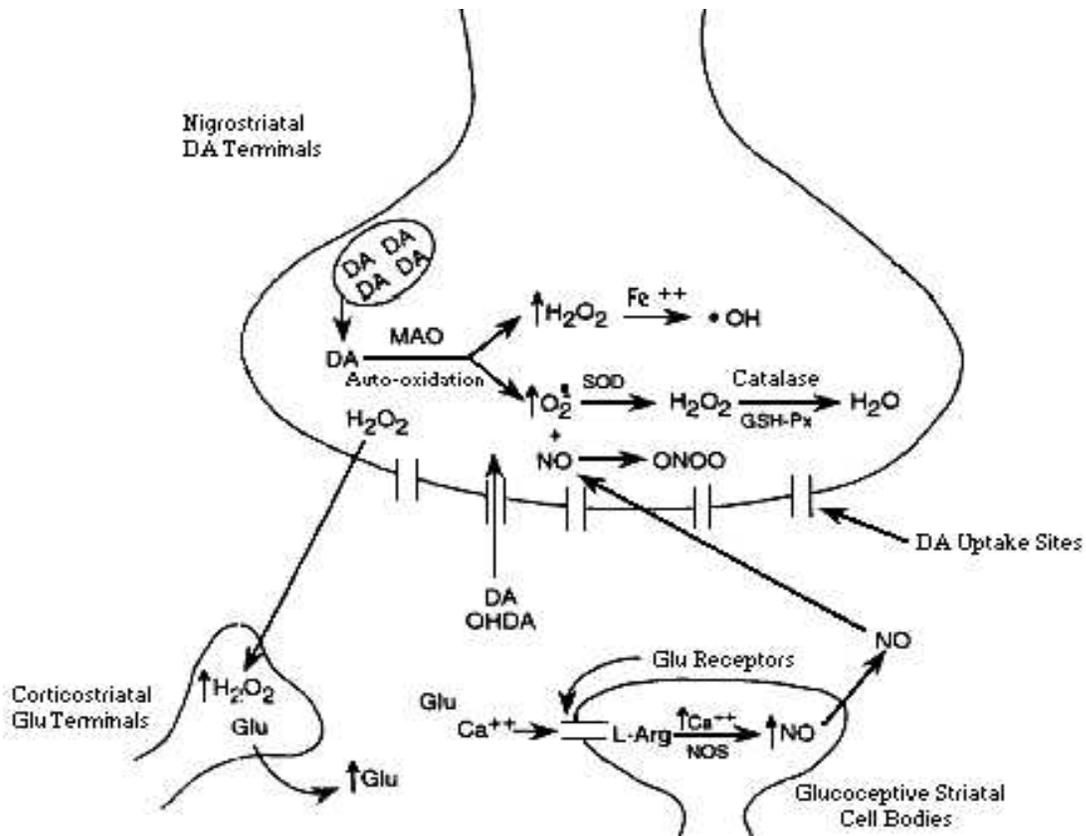


Figura 1: interacción de la dopamina y el glutamato en la degeneración del sistema dopaminérgico nigroestriatal (Cadet y Brannock, 1998)

Como ya se mencionó anteriormente, la EP es reflejo de alteraciones en los ganglios basales. Los cuales son considerados el mayor eslabón subcortical entre las áreas sensoriales y motoras de la corteza cerebral y, al igual que el cerebelo son un sitio de convergencia e integración de diversas aferencias. La importancia de los ganglios basales es la integración sensoriomotora, que se hace evidente al observar los déficit de movimiento, postura y tono muscular que presentan los pacientes con desórdenes de estos núcleos (DeLong, 1974).

GANGLIOS BASALES.

El término ganglios basales, es utilizado para referirse a un grupo de núcleos anatómica y funcionalmente relacionados, localizados en el telencéfalo, diencefalo y mesencéfalo. Este grupo de núcleos incluye al: Núcleo estriado (NE) que en los primates esta dividido por la cápsula interna en una porción dorsomedial (núcleo caudado) y en una porción ventrolateral (putamen) los cuales son considerados como los núcleos de entrada de los ganglios basales. El núcleo caudado y el putamen se desarrollan de la misma estructura mesencéfala, por lo que estos núcleos se componen del mismo tipo de células (Carpenter, 1976, 1981); núcleo subtalámico (NST) el cual se encuentra en la región ventral del diencefalo, en la unión con el mesencéfalo (DeLong y Georgopoulos, 1981; Carpenter, 1976); globo pálido (GP) compuesto por el segmento interno (GPi) y el externo (GPe) (Reiner et. al. 1984); en el mesencéfalo se encuentra la sustancia negra (SN) dividida en una región ventral denominada *pars reticulata* (SNr) y una región dorsal *pars compacta* (SNc) la cual esta compuesta por células dopaminérgicas cuyos cuerpos neuronales contienen neuromelanina, este pigmento oscuro, el cual parece ser un polímero de la DA o de sus metabolitos, da a la SN su nombre, pero su función es aún desconocida (Coté y Crutcher, 1991). El Gpi y la SNr constituyen los principales núcleos de salida de los ganglios basales (Carpente, 1976,1984; Alexander y Crutcher, 1990).

La complejidad del estriado, entre todas las estructuras de los ganglios basales, es ejemplificada por la rica diversidad de neurotransmisores que se han detectado, ya sea entre las neuronas estriatales o entre las aferencias del estriado. Las evidencias muestran que las neuronas estriatales contienen GABA , acetilcolina, sustancia P, somatostatina y péptidos opiáceos, mientras que las aferencias incluyen aquellas que contienen glutamato (provenientes de la corteza), DA (de la SNc) y 5-hidroxitriptamina (del rafe dorsal) (Hattori et. al. 1976; Herrera-Marschitz et. al. 1986; Sandler et. al. 1987; Voorn y Buijs, 1987; Reiner y Anderson, 1990; Stoof et. al. 1992; Picket et. al. 1992b; McGeer y Mcgeer, 1993; Ostergaard, 1993; Angulo y Mc Ewen, 1994; White et. al. 1994). Las fibras cortico-estriatales provienen de toda la corteza (Kemp y Powell, 1970);

en los primates, la corteza prefrontal proyecta al núcleo caudado, mientras que la corteza sensoriomotora proyecta al putamen (DeLong y Georgopoulos, 1981; Alexander y Crutcher, 1990). Por lo que se ha señalado que las funciones motoras de los ganglios basales, se llevan acabo principalmente mediante el putamen y las funciones cognitivas mediante el núcleo caudado (Coté y Crutcher, 1991; Robbins y Everitt, 1992).

Estudios celulares con tinción de Nissl, revelan la existencia de aproximadamente 111 millones de neuronas en el estriado de humano (Fox et. al. 1975). De las cuales se han descrito siete tipos neuronales (Chang et. al. 1982a; DiFiglia et. al. 1976; DiMova et. al. 1980; Chang y Kitai 1982b; Graverland et. al. 1985). Se ha reportado (Wilson, 1998) que la mayor composición celular (aprox. 95%) en el estriado esta dado por las llamadas “neuronas espinosas medianas de proyección” las cuales se caracterizan principalmente por presentar una gran densidad de espinas que cubren a las dendritas. Estas células tienen un cuerpo celular de entre 12-20 μ m de diámetro, ultraestructuralmente presentan un núcleo relativamente grande con pocas indentaciones y agregados de cromatina en la membrana nuclear, también presentan poca cantidad de citoplasma y pocos organelos (Fox et al. 1975) Además presentan de 25-30 ramificaciones dendríticas que irradian en todas direcciones, presentando un radio de 300-500 μ m (Wilson, 1998), las cuales son lisas en sus primeras 30 μ m, de ahí se ramifican y presentan numerosas espinas dendríticas. Otra característica de estas neuronas es que su axón colateral se distribuye en la misma área que su árbol dendrítico (Bishop et al. 1982; Wilson y Groves, 1980). Aunque su morfología es homogénea, además de contener ácido gamma aminobutírico (GABA) como neurotransmisor, expresan diferentes neuropéptidos (Penny et. al. 1986), incluyendo substancia P (Christenson-Nylader et. al. 1989) y dinorfina (Davies y Dray, 1976). También se ha reportado otro tipo de neurona espinosa menos común, que tiene pocas, pero largas ramificaciones dendríticas (Bolam et. al. 1981; Graveland et. al. 1985).

El 5% restante de la población total del estriado esta conformado por varios tipos de neuronas (interneuronas), cuya característica principal es la de carecer de espinas dendríticas. Se han identificado de 7-8 tipos de interneuronas en base a su morfología,

aunque tres son las mejor detalladas, de acuerdo al tipo de neurotransmisor y neuromodulador que expresan, caracterizándose estructural y funcionalmente como:

1. Interneuronas gigantes colonérgicas, que representan el 2% de la población total en el estriado (Bolam et. al. 1984; Wilson, 1998).
2. Interneuronas en forma de canasta que contienen GABA/parvoalbumina, además se incluye también otro grupo de interneuronas que contienen GABA/calretinina, sin embargo este tipo de neurona no está caracterizada en detalle (Wilson, 1998).
3. Interneuronas que contienen somatostatina/óxido nítrico sintetasa, que representan 1-2% de la población total (DiFiglia et. al. 1982; Kawaguchi et. al. 1995; Wilson, 1998).

ORGANIZACIÓN FUNCIONAL

Existen evidencias de que las funciones de los ganglios basales no solamente incluyen aspectos sensoriomotores de programación de movimientos también están involucrados en aspectos de planeación de los movimientos, selección y memoria motora (Albin et. al. 1989; De long y Georgopoulos, 1981; Coté y Crutcher, 1991; Graybiel, 1990a; Alexander y Crutcher, 1990; Parent y Hazrati, 1995).

Las complejas conexiones de los ganglios basales se pueden simplificar en base a circuitos intrínsecos, los cuales están organizados funcional y estructuralmente, además aparentemente trabajan en paralelo y están funcionalmente segregados, relacionándose corteza-ganglios basales-tálamo-corteza. A la fecha se conocen 5 circuitos principales:

1. Circuito motor, que proyecta a regiones corticales motores precentrales, tálamo, núcleos ventral lateral *pars oralis*, ventral anterior *pars parvocellularis*, y ventral anterior *pars magnocellularis*.
2. Circuito óculomotor, que proyecta a regiones corticales visuales frontal, suplementaria y tálamo.
3. Circuito prefrontal, que proyecta a la corteza prefrontal dorsolateral y tálamo.

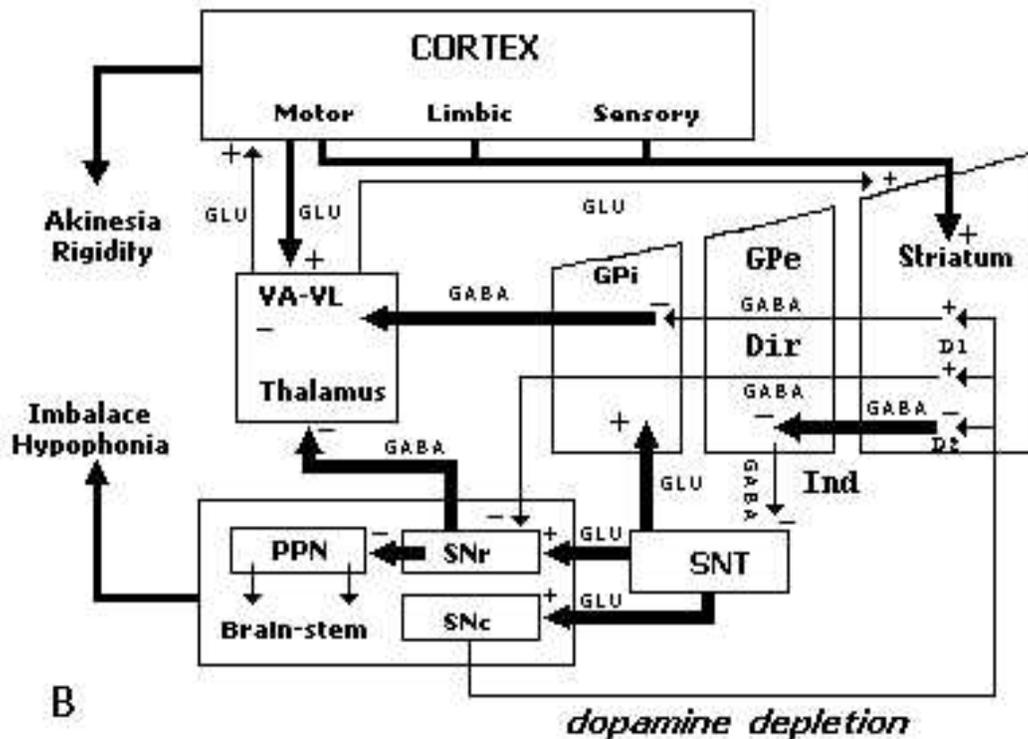


Figura 2.- (A) Modelo esquemático que ilustra el circuito motor normal (Corteza-ganglios basales-tálamo-corteza). El estriado el cual es considerado el núcleo de entrada a los ganglios basales, modula la actividad de GPi/SNr (núcleos de salida) mediante dos vías paralelas, directa (Dir) e indirecta (Ind). La vía directa proyecta del estriado al Gpi/SNr, mientras que la vía indirecta proyecta del estriado al GPe y este al STN antes de alcanzar al GPi/SNr. Debido, al hecho de que los receptores D₁ y D₂ actúan diferencialmente sobre la vía directa e indirecta, el resultado de una entrada dopaminérgica apropiada al estriado, produce la inhibición de GPi/SNr y así facilita la actividad del sistema motor tálamo-cortical. Las conexiones excitatorias están marcadas por (+) y las inhibitorias por (-). (B) Modelo esquemático que ilustra el circuito motor en la Enfermedad de Parkinson, así como la lesión de la vía nigroestriatal. La depleción de Dopamina a el estriado, provoca la reducción de la actividad de la vía directa, y la hiperactividad glutamatérgica del SNT, que se traduce en un aumento de la acción inhibitoria de los núcleos de salida GPi/SNr causando la depresión del sistema tálamo-cortical; lo cual es la posible causa de los síntomas parkinsonicos. El resultado de las alteraciones que se presentan después de la pérdida dopaminérgica en todo el circuito, está indicado por el grosor de las flechas (Bjarkam et. al. 2001).

Las áreas específicas de la corteza envían proyecciones glutamatérgicas (y posiblemente aspartérgicas) excitatorias (Sandler, et. al. 1987; Bolam e Izzo 1987; Graybiel, 1990a; Carlsson y Carlsson, 1990; McGeer y McGeer, 1993) a regiones específicas del estriado (caudado y putamen), los cuales representan los núcleos de entrada de los ganglios basales. Por otra parte, los núcleos de salida de los ganglios basales (Gpi y SNr) ejercen efectos inhibitorios mediados por GABA sobre los núcleos del tálamo (Albin et. al. 1989; Alexander y Crutcher 1990; Graybiel, 1990a; McGeer y McGeer, 1993; White et. al. 1994). Dentro de cada circuito, dicho flujo inhibitorio está modulado por dos vías opuestas pero paralelas, que van desde el estriado hasta los núcleos de salida de los ganglios basales (Alexander y Crutcher 1990).

El circuito motor incluye una vía "directa" que inicia en el estriado, cuyas eferencias inhibitorias, las cuales contienen GABA y sustancia P, proyectan directamente a los núcleos de salida (Gpi/SNr) (Hong et al. 1977; Brauth et. al. 1983, Christensson-Nylander et. al. 1986; Reiner y Anderson, 1990; Alexander y Crutcher, 1990). La activación de esta vía tiende a desinhibir la etapa talámica del circuito (Alexander y Crutcher, 1990; Coté y Crutcher, 1991). Cada circuito también incluye una vía "indirecta", en la cual, las neuronas estriatales de proyección que contienen GABA y encefalina (DiFiglia et al. 1982; Weber, 1982; Bolam et al. 1983; Reiner y Anderson, 1990; Alexander y Crutcher, 1990; Coté y Crutcher, 1991; Graybiel, 1990b; McGeer y McGeer, 1993; Angulo y McEwen, 1994), proyectan al GPe (Graybiel y Ragsdale, 1983), ahí las eferencias GABAérgicas del GPe proyectan al NST cuyas proyecciones glutamatérgicas excitatorias conectan con los núcleos de salida (Nakanishi y Kita, 1987; Smith y Parent, 1988). La tasa espontánea de descarga de las neuronas del GPe ejerce una influencia inhibitoria sobre el NST. La activación de la proyección inhibitoria GABA/encefalina, proveniente del estriado, tiende a suprimir la actividad de las neuronas del GPe y por lo tanto a desinhibir al NST, incrementando la excitación sobre los núcleos de salida e incrementando la inhibición sobre los núcleos del tálamo (Alexander y Crutcher, 1990; Cote y Crutcher, 1991).

Así, la activación de ambas vías produce efectos opuestos, es decir al incrementar la actividad de las neuronas de la vía directa, se inhibe tónicamente a las neuronas de los núcleos de salida, disminuyendo la inhibición de las neuronas del tálamo. Mientras que al incrementar la actividad de las neuronas de la vía indirecta, se inhibe tónicamente la actividad del GPe, este decremento conlleva a la desinhibición de las neuronas del NST y éstas a su vez incrementan la actividad de las neuronas de los núcleos de salida, inhibiéndose las neuronas del tálamo (Alexander y Crutcher 1990; DeLong 1990; Smith et. al. 1998).

Por otra parte, la DA en el estriado parece que tiene efectos diferenciales sobre la actividad de las vías directa e indirecta (Gerfen y Young, 1988; Gerfen, 1992), facilitando la transmisión de la vía directa y decrementando la actividad de la vía indirecta. Esta actividad diferencial de la DA esta posiblemente regulada por los diferentes tipos de receptores que hay, de los cuales se han encontrado al menos 7 subtipos de receptores genéticamente diferentes, divididos en dos familias: D₁ (D₁, D₅) y D₂ (D₃, D₄, D_{1C} y D_{1D}) (Schwartz et al. 1992, Sidhu 1998; Missale et. al. 1998), en donde los receptores D₂ se han encontrado en las neuronas que proyectan al GPe y los receptores D₁ en las neuronas que proyectan al GPi (Gerfen, 1992) bajo condiciones normales, la actividad de la vía directa incrementa las eferencias de los ganglios basales hacia las neuronas tálamo-corticales (figura 1A), las cuales a su vez, modulan la actividad de las áreas motoras precentrales (Wichmann y DeLong, 1993). La influencia de la inhibición tónica de las eferencias de los ganglios basales sobre la actividad de las neuronas tálamo-corticales, podrían ayudar a suprimir el movimiento, mientras que la reducción fásica de las eferencias de los ganglios basales, permitiría la actividad motora voluntaria.

CONSECUENCIAS DE LA DEPLECIÓN DOPAMINÉRGICA.

Las consecuencias de la depleción de DA mediante la lesión unilateral de la vía nigroestriatal con 6-OHDA, produce la alteración en la integración de respuestas motoras.

FUNCIONALES.

La denervación dopaminérgica estriatal provoca que aumente la densidad de los receptores D_2 y la disminución de los receptores D_1 (Joyce 1991) estas alteraciones inducen cambios funcionales dentro de la circuitería de los ganglios basales (Albin et. al. 1989; Calabresi et. al. 1993). Se ha propuesto que debido a que la DA ejerce funciones diferenciales sobre la frecuencia de disparo en las neuronas espinosas de proyección, en la vía directa se decrementa esta actividad, mientras que en la vía indirecta aumenta esta frecuencia de disparo (DeLong 1990; Greenamyre 1993; Calabresi et. al. 1993).

NEUROQUÍMICAS.

La depleción de la DA altera la expresión del RNAm de algunos neuropéptidos y neurotransmisores (Sivam et. al. 1987); se incrementa la concentración de RNAm del GABA, preproencefalina y serotonina (Descarries et. al. 1992). Así mismo aumentan, por un lado los niveles de RNAm de preproencefalina-A (PPE-A) (Vía indirecta) y por otro lado disminuyen los niveles de preproencefalina-B (PPE-B) (vía directa) (Henry et. al. 1999). También se ha observado que se incrementa la liberación de acetilcolina y aumento en los sitios de recaptura (DeBoer et. al. 1993) asimismo se pierde el control inhibitorio que ejerce la serotonina sobre la liberación de acetilcolina (Joyce 1991).

ULTRAESTRUCTURALES

Ingham y cols (1991 y 1993) lesionaron ratas e hicieron un análisis a los 12, 26 días y 13 meses después de la lesión, reportando que el estriado denervado presenta un mayor número de contactos axodendríticos, además los botones sinápticos son más grandes, comparados con los animales control desde los 12 días poslesión. También reportaron que los animales control (sin lesión) de 13 meses de edad presentaron el mismo incremento en el tamaño de los botones sinápticos que en los animales lesionados. Estos autores indican que las alteraciones que encontraron en los animales control, son inherentes a las alteraciones que se observan en la vejez.

En estudios realizados en nuestro laboratorio se ha demostrado, que muestras de núcleo caudado de pacientes con EP (Colín 1994), así como ratas con depleción dopaminérgica a diferentes tiempos postlesión (Avila-Costa 1996; Avila-Costa 1998), presentan un aumento en el tamaño de los botones presinápticos, cambios en los blancos postsinápticos, aumento en el número de sinapsis perforadas, así como degeneración neuronal, estableciéndose una correlación entre el desarrollo natural de la EP y lo que se observa cuando se inducen estas alteraciones dentro del núcleo caudado mediante el empleo de la 6-OHDA. Más aún, 40 días después de la lesión no sólo se observan las alteraciones en el caudado ipsilateral (lesionado) anteriormente descritas, si no que también el caudado contralateral (no lesionado) presenta alteraciones ultraestructurales, llegando a la conclusión de que dicho caudado no puede ser tomado como control.

MODELOS EXPERIMENTALES DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

El estudio del Sistema Nervioso desde hace mucho tiempo, se ha realizado mediante investigación análoga en animales de laboratorio bajo procedimientos generales que posibilitan la demostración de ciertos padecimientos. El experimento puede constar en

producir por algún medio una lesión específica, que permitirá demostrar que la ausencia de cierta área provocará ciertas alteraciones (Avila-Costa, 1996), o la utilización de ciertas sustancias químicas neurotóxicas que permiten estudiar los mecanismos básicos que regulan la función neural tanto a nivel celular, molecular o conductual de diferentes organismos, la finalidad de estos modelos es recrear algunos de los eventos que suceden en las enfermedades neurodegenerativas (Anaya 1997).

El desarrollo de agentes químicos que selectivamente destruyen neuronas dopaminérgicas nigroestriatales en animales de laboratorio, proporcionó un nuevo periodo de investigación en el área. Entre las neurotoxinas selectivas, que han sido utilizadas en animales experimentales, se encuentran la 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA) y el 1-metil-4, fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) (Winn 1991).

Los modelos animales de la degeneración nigral, han tenido gran importancia, ya que se puede definir la naturaleza anatómica, ultraestructural, fisiológica, bioquímica y conductual de esta degeneración. La alteración dopaminérgica, puede ser evaluada de diversas maneras: cuantificando la reducción de células de la SNc, midiendo la actividad de la Tirosina hidroxilasa (TH) (enzima limitante en la síntesis de catecolaminas), midiendo la concentración de dopamina en el estriado (Alexi et. al. 2000).

MODELO CON MPTP.

El MPTP es una toxina que afecta a las mitocondrias, causando destrucción selectiva de las neuronas de la SNc. El MPTP es convertido al ion MPP^+ , el cual es reconocido y tomado por el sistema de recaptura de DA de alta afinidad de las neuronas dopaminérgicas (Alexi et. al. 2000). Una vez incorporado este ion daña el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial induciendo muerte celular (Sonsalla et. al. 1992; Alexi et. al. 2000). La administración sistémica de MPTP reduce entre el 80 y 85% el

número de neuronas dopaminérgicas, al igual que de la concentración de DA y sus metabolitos (Langston et. al. 1984; Hallman et. al. 1985).

En monos la infusión unilateral de MPTP, a través de las arterias carótidas produce hemiparkinsonismo, el cual se caracteriza por presentar rigidez de los miembros, temblor en reposo, bradiquinesia, dificultad para iniciar movimientos y heminegligencia (Burns et. al. 1983) además de presentar giro espontáneo ipsilateral, que puede ser revertido con la aplicación sistémica de agonistas dopaminérgicos (Davis y Dray 1979; Bankiewicz et. al. 1986). La administración sistémica bilateral de MPTP en monos, provoca severas deficiencias motoras como la bradiquinesia, aquinesia, rigidez muscular, temblor y postura encorvada, síntomas semejantes a los que presentan las personas con EP (Langston et. al. 1984; Carlman et. al. 1991).

MODELO CON 6-OHDA

La 6-Hidroxidopamina (2,4,5-trihidroxifeniletilamina; 6-OHDA) es una de las neurotóxicas más comúnmente usadas para generar modelos experimentales de degeneración *in vivo* e *in vitro*. Es un análogo hidroxilado de la DA (Blum et. al. 2001) la cual produce depleción selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la SNc y sus terminales en el estriado. Este modelo generalmente permite la conservación de otros sistemas catecolaminérgicos ya que destruye selectivamente las células que mueren en la EP (Ungerstedt, 1968). Jolicoeur et. al. (1991) reportan que la administración bilateral de 6-OHDA a ratas en el haz medial del cerebro anterior, producía cambios neuroquímicos (muy parecidos a los observados en humanos con EP), además de adipsia, afagia, akinesia, catalepsia y desbalance sensorial bilateral. Aunque la adipsia y la afagia desaparecen con el tiempo, el daño motor y sensorial es permanente (Fibiger et. al. 1973; Marshall et. al 1974; Ungerstedt 1971c; Zigmond y Stricker 1972; Zigmond y Stricker 1973).

Una vez administrada la 6-OHDA actúa de la siguiente forma, la neurotoxina es selectivamente transportada a las neuronas catecolaminérgicas por vía del sistema de

recaptura de alta afinidad de DA (Thoenen y Tranzre, 1973), la cual provoca una acumulación intraneuronal del compuesto citotóxico con la subsecuente degeneración de las terminales axónicas y de los cuerpos celulares (Heikkila y Cohen, 1971; Zigmond et al, 1990). Ya que, bajo condiciones fisiológicas la 6-OHDA es rápidamente oxidada, no enzimáticamente por el oxígeno molecular (Soto-Otero, 2000) produciendo radicales libres, peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y productos de oxidación de quinonas, los cuales también están involucrados como intermediarios de radicales libres inestables (León, 1996). Así, el H_2O_2 resultante de la autooxidación de la 6-OHDA puede ser fácilmente reducido en presencia de fierro (Fe^{2+}) vía la reacción de Fenton, formando radical hidroxilo (OH^\bullet) el cual es considerado el más dañino de los radicales libres para las células; el hecho de que las neuronas dopaminérgicas sean ricas en fierro es debido probablemente a la neuromelanina (Enochs et. al. 1994). También se ha reportado que la 6-OHDA puede actuar directamente, por inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial a nivel de los complejos I y IV (Glinka et. al. 1998). Debido al déficit metabólico (depleción de ATP intracelular), las neuronas no pueden ejercer sus funciones fisiológicas normales y consecuentemente mueren (Blum et. al. 2001).

En la investigación preclínica de la EP, los modelos en rata han sido ampliamente utilizados, en donde la 6-OHDA ha sido inyectada en uno de tres sitios, ya sea en la SNc, el haz medial o el complejo caudado-putamen, bilateral o unilateralmente; la elección de uno u otro modelo depende del objetivo del experimento. El modelo animal que indudablemente ha contribuido en la mayoría de investigaciones preclínicas de la EP es la lesión unilateral del haz medial del cerebro anterior en ratas (Deumens et. al. 2002), la cual produce, cerca de la depleción total de la DA en el cuerpo estriado. Así, después de la inyección unilateral de 6-OHDA, las terminales dopaminérgicas degeneran del lado de la lesión, el animal presenta giro espontáneo ipsilateral, disminuye su conducta exploratoria espontánea y presenta adipsia y afagia (Ungerstedt, 1971a; Miller y Beninger, 1991; Fornaguera et al. 1993).

Aunque la conducta de giro espontáneo disminuye con el tiempo, esta conducta puede ser provocada mediante la administración de algunas drogas que activen los sistemas

dopaminérgicos (Ungerstedt y Arbuthnott, 1970; Ungerstedt, 1971a). Por lo que, el hecho de que la apomorfina (agonista dopaminérgico) induzca giro contralateral, es debido a que los receptores a DA, denervados se vuelven hipersensibles (Ungerstedt y Arbuthnott, 1970; Ungerstedt, 1971b; Marcotte et al, 1994) por lo tanto la apomorfina induce gran actividad en el lado lesionado y el animal rota hacia el lado intacto, ya que se ha establecido que las ratas giran en dirección al sistema dopaminérgico que tenga la menor actividad (Becker y Joynt R.J. 1990).

El número de giros que el animal presenta después del tratamiento, se puede registrar sin dificultad y provee una estimación confiable del grado de depleción de DA (Schmit et. al. 1982). De acuerdo con esto, si un animal depletado unilateralmente de DA, se le administra apomorfina y se registran 200 giros o más en 30 minutos, se puede asegurar que la denervación de DA estriatal es aproximadamente de un 95% o más (Ungerstedt, 1971a; Hefti et. al. 1980; Dravid et. al. 1984).

TRATAMIENTOS

El tratamiento de la EP sigue siendo un problema de difícil solución. Desde que se entendió que la enfermedad se debía a una deficiencia de suministro de DA. Se han establecido diversas estrategias farmacológicas con el objeto de minimizar los síntomas de esta enfermedad y mejorar la función dopaminérgica.

En la actualidad la farmacología desarrolla dos líneas de acción, una etiopatogénica que tiene como objetivo detener la muerte celular y fomentar la recuperación de las poblaciones celulares ya afectadas mediante la búsqueda de fármacos que modulen las rutas bioquímicas implicadas en estos procesos; la segunda línea de acción mucho más avanzada hasta la fecha, es la fisiopatológica, que busca prevenir, retardar o paliar la aparición de la sintomatología propia de la alteración en los niveles neurotransmisores, y presentar como objetivo principal el mantenimiento de los mismos (Segura et. al. 2003).

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

- ✓ L-DOPA, se forma a partir del aminoácido L-tiroxina, como uno de los pasos intermedios en la síntesis de catecolaminas, la DA se sintetiza por la descarboxilación de este aminoácido. A partir de 1967 se inicia su introducción

como farmacoterapia, Cotizas (1967) reporta que la administración oral de L-DOPA provoca efectos benéficos sostenidos y dramáticos en pacientes con EP. Posteriormente se establece que produce efectos anti-rigidez. Investigaciones más recientes reportan que este fármaco tiene efectos transitorios cuando es administrada a bajas dosis (Tolosa et. al. 1998). En administraciones a corto plazo, la L-DOPA revierte algunos de los déficits motores de dicha enfermedad, a través de su conversión a DA, sin embargo, cuando se administra a largo plazo o se incrementa la dosis, este fármaco pierde eficacia y frecuentemente aparecen serios efectos colaterales como las oscilaciones motoras on-off y discinesias, sin que los pacientes presenten algún tipo de mejoría. (Wolters et. al. 1995; Jenner P. 1995).

- ✓ El pramipexole es un agonista dopaminérgico no ergótico, activo por vía oral, que posee una actividad selectiva sobre los receptores dopaminérgicos de la subfamilia D₂ (D₂, D₃ y D₄) y con afinidad preferente por los receptores D₃. Está aprobado como monoterapia para el tratamiento inicial de la EP y como tratamiento coadyuvante a la L-DOPA en pacientes con enfermedad avanzada. Los datos obtenidos de estudios de duración relativamente larga sugieren que la monoterapia con pramipexole mejora las actividades de la vida diaria y los síntomas motores en la EP inicial. Como el resto de los otros agonistas, los efectos adversos más frecuentes que produce son náuseas, mareos, somnolencia, insomnio, estreñimiento, astenia y alucinaciones (Shannon et. al. 1997).

- ✓ El ropinirole posee también una afinidad exclusiva por los receptores D₂ con estructura no ergólica que, como el pramipexole, es eficaz en monoterapia de la EP inicial. Se ha evidenciado una capacidad similar a la observada con L-DOPA para revertir los síntomas parkinsonianos en estadios iniciales de la enfermedad, aunque en estadios avanzados la eficacia de la L-DOPA es superior a la del ropinirole. Asimismo, su administración como coadyuvante mejora las fluctuaciones motoras y permite una reducción de las dosis de L-DOPA (Lieberman et. al. 1998).

- ✓ La cabergolina es un potente agonista D₂ con una vida media superior a 65 h, por lo que una única dosis al día produce una estimulación dopaminérgica continua. Se ha demostrado su eficacia en la EP inicial, durante un período de tiempo superior a un año, siendo sólo marginalmente menos efectiva que la L-DOPA (Rinne et. al. 1997)

- ✓ La apomorfina, un agonista de acción rápida, que actúa sobre los receptores D₁ y D₂, se puede administrar por vía subcutánea, intranasal, sublingual y rectal. Numerosos estudios han verificado su eficacia en el tratamiento de las fluctuaciones motoras por vía subcutánea y transnasal (Muñoz et. al. 1997). A su vez, estudios recientes han revelado la posibilidad de administrarlo vía transdérmica. Los pacientes con fluctuaciones motoras de larga duración, incapacitantes y resistentes a múltiples estrategias farmacológicas, se pueden beneficiar de la apomorfina (Colzi et. al. 1998).

- ✓ La **Bromocriptina** (2-bromo- α -ergocriptina) es un derivado del ácido lisérgico, es decir un alcaloide, que funcionalmente es agonista de los receptores dopaminérgicos D₂ (receptores de la vía indirecta) a concentraciones micromolares y antagonista de los receptores D₁ (receptores de la vía directa) a concentraciones nanomolares (Inoue et. al. 1997). La Bromocriptina se introdujo en 1974, como el primer agonista dopaminérgico útil clínicamente, ya que tiene acción farmacológica sobre los síntomas iniciales de la EP (Jackson et. al. 1988; Weiner, 1999; Ramaker et al. 2000). Este fármaco tiene una vida media de alrededor de 7-8 hrs., y su máxima concentración en el plasma es de 70-100 minutos (De Yébenes et. al. 1997; Ogawa, N. 1998; Henry et. al. 1999). Además este fármaco parece que actúa sobre los receptores D₂ presinápticamente (a nivel del autoreceptor) suprimiendo el recambio de DA (Lange, K. 1994; Kulisevki, 1997). Funcionalmente los receptores D₂ parecen mediar la depresión inducida por la Bromocriptina, además su estimulación probablemente modula la expresión del ARNm de la PPE-A (preproencefalina-A) y reduce la actividad excitatoria de las aferencias corticales (Korczyń, et. al. 1999; Henry et. al. 1999). Además modula la frecuencia de disparo

de las células nigro-estriatales y de las células del tegmento-acumbens (Jackson et. al. 1988).

Estudios bioquímicos han reportado que la Bromocriptina inhibe el incremento y la acumulación de metabolitos dopaminérgicos como el DOPAC (Jackson et, al. 1988; Corrodi et. al. 1973; Bannon et. al. 1986).

La administración de Bromocriptina atenúa las complicaciones motoras inducidas por la administración a largo plazo de la L-DOPA (Ramaker et. al. 2000). Cuando se administra como monoterapia en etapas iniciales de la EP, induce efectos más determinantes y duraderos, reduciendo la frecuencia de aparición de las discinecias (Ogawa, N. 1998; Korczyn et. al. 1999; Agid et. al. 1999; Henry et. al. 1999).

Se ha reportado que la Bromocriptina tiene propiedades antioxidantes (Yoshikawa et. al. 1994; Jenner, 1995), demostrando que funciona como barredor de radicales libres (Muralikrishnan y Mohanakumar, 1998), ya que cuando se administra en homogenados de cerebro de rata, elimina a los radicales $O_2^{\cdot-}$, $ONOO^-$ y H_2O_2 , inhibiendo significativamente la peroxidación de lípidos, además se le atribuyen fuertes efectos de neuroprotector y antioxidante (Lange K. 1994; Yoshikawa et. al. 1994; Kondo et. al. 1994; Tanaka et. al. 1995; Ogawa, N. 1998; Yamamoto, 1998; lida et. al. 1999).

En preparaciones *in vitro* e *in vivo* de la SNc de ratones tratados con MPTP, la Bromocriptina bloquea la formación de radicales OH^{\cdot} incrementando la actividad de las enzimas antioxidantes (Murakikrishnan y Mohanakumar, 1998). Además se ha reportado que la Bromocriptina, inhibe la frecuencia de recambio en la recaptura de DA. (Kondo et. al. 1994).

Reportes clínicos han mencionado que la Bromocriptina induce algunos efectos colaterales transitorios como náuseas y vómito (Agid et. al. 1999; Remarker et. al. 2000). En algunos casos, cuando se administra repetidamente, induce efectos como

confusión, alucinaciones visuales y paranoia (Henry et. al. 1999; Korczyn et. al. 1999).

ANTIOXIDANTES

La neurodegeneración que ocurre en la EP, puede involucrar “estrés oxidativo”, inducido por la producción de radicales libres, generados mediante el metabolismo de la DA (Lange, 1994; Yamamoto, 1998; Shoulson, 1998; Cassarino y Bennet, 1999; lida et. al. 1999; Molina-Arjona et. al. 1999).

- ✓ El tratamiento con fármacos antioxidantes, en animales lesionados con MPTP o con MPP+, atenúa la degeneración de las células de la SN e incrementa los niveles de DA en el estriado. En animales lesionados con 6-OHDA los antioxidantes como el quelador de hierro “desferrioxamina” y la vitamina E, provocan ligeras mejorías en los déficits motores (Kienzl et. al. 1999).

POTENCIADORES DE LA LIBERACIÓN DE DA

- ✓ Otra estrategia farmacológica es aumentar la liberación de DA, este es el caso del clorhidrato de amantidina, una sal ácida hidrosoluble tricíclica que tiene la capacidad de penetrar todas las membranas celulares, inicialmente utilizado como un fármaco antivírico para la profilaxis y el tratamiento de infecciones producidas por la gripe de tipo A. En modelos animales se ha demostrado que actúa sobre la liberación y bloquea la recaptación de DA en las terminales dopaminérgicas que no presentan ningún tipo de degeneración dentro del cuerpo estriado (Schwab et. al. 1969; Muller et. al. 2002). La amantidina probablemente ejerce también su efecto beneficioso en la EP como antagonista glutamatérgico (Crosby et. al. 2003).

INHIBIDORES DE LA MONOAMINA OXIDASA.

La monoamina oxidasa (MAO), con sus dos isoformas MAO-A y MAO-B, es la principal enzima cerebral relacionada con el catabolismo intracelular de monoaminas.

- ✓ Selegilina: Es un inhibidor de la enzima mono-amino-oxidasa tipo B (MAO-B). Se ha sugerido que este fármaco inhibe al receptor presináptico de la DA, de esta forma se incrementa la síntesis de DA aumentando la transmisión dopaminérgica (Less, 1991; Yahr et. al. 1983).
- ✓ La lazabemida es un inhibidor reversible de la MAO-B, 100 veces más selectivo que la selegilina en el bloqueo enzimático. A diferencia de la selegilina, la lazabemida no se metaboliza en compuestos potencialmente peligrosos como la L-anfetamina. Se ha demostrado un teórico poder preventivo de la lazabemida en la producción de radicales libres en el cerebro. Sin embargo, los estudios clínicos realizados con lazabemida han dado lugar a resultados contradictorios (Suzuki et. al. 1995).
- ✓ La moclobemida es un antidepresivo inhibidor reversible de la MAO-A. Después de su administración hay una mayor rapidez y duración de la acción de la L-DOPA. Sin embargo, se observó hipotensión importante. En pacientes que presentaban complicaciones motoras, la administración de moclobemida redujo en un 27% el tiempo en *off*, sin modificar el período *on* (Sternic et. al. 1998). Otros estudios encontraron un empeoramiento de las discinesias (Ruggieri et. al. 1994).

ANTICOLINÉRGICOS.

- ✓ Este tipo de fármacos son empleados en pacientes que no reaccionan favorablemente al tratamiento dopaminérgico; los cuales son alcaloides que se extraen de la planta belladona (*Atropa belladonna*); funcionalmente son antagonistas competitivos de la acción de la acetilcolina (ACh). Se ha reportado que los agentes anticolinérgicos tienen su acción antagónica sobre el sistema neuromuscular. Algunos reportes indican que los factores anticolinérgicos tienen eficacia en la rigidez y temblor (Varon y Jacobs, 1991).

ANTI-EXCITOTÓXICA.

Un gran número de estudios han reportado en modelos con 1-metil-4, fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) y 6-OHDA, que los antagonistas excitotóxicos, principalmente aquellos que están dirigidos a los receptores glutamatérgicos de tipo NMDA y glicina, interrumpen el exceso en la neurotransmisión que ejerce el glutamato sobre las aferencias y eferencias (Difazio et. al. 1992; Christofferson y Neltzer, 1995; Kosinski et. al. 1998; Blandini y Greenamyre, 1993; Rodríguez et. al.1998) induciéndose una mejoría en la akinesia y la rigidez (Alexi, 2000).

- ✓ Recientemente se han estudiado los efectos de la amantidina y también los efectos del antagonista no competitivo de los receptores NMDA dextrometofano, sobre las fluctuaciones motoras y discinesias en pacientes con EP avanzada (Verhaghen-Metman et. al. 1998). Sin embargo, estudios con otros fármacos antiglutamatérgicos, como la motrigina, no han presentado efectos antiparkinsonianos claros (Pastor y Tolosa, 2001).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

En la actualidad, existen dos tipos de tratamiento quirúrgico para la EP, la cirugía funcional y las técnicas de restauración neuronal (Pastor y Tolosa, 2001).

- ✓ La cirugía funcional de la EP, trata de normalizar la actividad alterada a través de la lesión de los núcleos que están hiperactivados (GPi, NST). Esto se realiza mediante la palidotomía y la subtalamotomía, o mediante la neuroinhibición de estos núcleos empleando una estimulación directa; la neuroinhibición se realiza a través de la implantación de un electrodo, que produce estímulos eléctricos a elevada frecuencia (Pollack et. al. 1998).

Las técnicas de restauración neuronal intentan corregir el defecto bioquímico inicial de la EP, la pérdida de DA. En este grupo se incluyen procedimientos como el trasplante de células dopaminérgicas

- ✓ Las células de la médula adrenal fueron las primeras en ser empleadas a nivel de ensayo preclínico, pero su uso se ha abandonado, pues aunque inducen una mejoría temporal, no sobreviven un largo periodo tras el trasplante (incluso tras un autotrasplante) tanto en los modelos animales como en pacientes (Yurek y Sladec 1990).
- ✓ Por mucho tiempo el tejido fetal ha sido empleado para el tratamiento de ciertos desórdenes en humanos. El trasplante de mesencéfalo ventral colocado en el estriado, en animales lesionados con 6-OHDA da como resultado, que las células transplantadas sobrevivan cerca de dos años, además se forman conexiones sinápticas funcionales entre el tejido transplantado y el tejido huésped, mejorando los niveles de DA y reduciendo la conducta de giro cuando se administran metanfetaminas y apomorfina (Nishino et al. 1990; Alexi et al. 2000).

TERAPIA GÉNICA.

La terapia génica es una metodología que consiste en introducir material genético a un organismo, de manera que se utilice toda la maquinaria enzimática de las células hospedadoras y se obtengan los productos genéticos específicos deseados (García-Minié et al. 2003). La enfermedad de Parkinson se caracteriza por daños en un grupo compacto de neuronas bien definidas, lo que convierte a esta enfermedad en un perfecto blanco para la aplicación de esta metodología (Bohn M. 2001).

La terapia génica tanto *ex vivo* (células transformadas genéticamente *in vitro*, que son trasplantadas posteriormente) como *in vivo* (se lleva a cabo por el tratamiento directo del cerebro *in situ* con vectores virales o no virales, que expresa el gen o los genes de interés terapéutico) están dirigidas al reemplazo de la DA en el estriado que incluye la introducción de genes que participan en la síntesis de este neurotransmisor, o métodos

de neuroprotectores o restauradores, por medio de la liberación de genes que codifican factores neurotróficos que previenen la muerte celular del sistema nigroestriatal (García-Miniet et. al 2003).

- ✓ Reemplazo de DA: muchos estudios se han basado en la clonación del gen de la TH. Se han utilizado astrocitos modificados genéticamente por introducción de un ADNc de la TH, bajo el control del promotor específico de astrocitos derivado del gen de la proteína acídica fibrilar de la glía (Cortez et. al. 2000; Segovia et. al. 1998). Se considera que la actividad de la dopadescarboxilasa (AADC) en el estriado, en modelos animales de la EP es baja, por lo tanto se llevó a cabo la cotransducción de los genes de la TH y la AADC en células estriatales de ratas parkinsonianas con dos vectores virales adenoasociados separados; se observó una notable recuperación conductual y una producción de DA más efectiva que la obtenida cuando solamente se evaluó la expresión de la TH (Shen et. al. 2000).

Por otra parte, la Taurina no ha sido utilizada en el tratamiento de la EP. Se ha sugerido que el uso de fármacos con propiedades antioxidantes provoca mejorías en los déficits motores (Kienzl et. al. 1999) ya que hay evidencias en relación con el estrés oxidativo y el origen y/o desarrollo de la enfermedad de Parkinson (González-Fragela et. al. 1998),

- ✓ La **Taurina** (ácido 2-aminoetanosulfónico) es un aminoácido libre sulfonado no proteinogénico. Es uno de los aminoácidos más abundantes en el cuerpo humano. el cual lo sintetiza por varias rutas de oxidación de la cisteína (James et al. 1992; Wu et al. 1992; Lombardini, 1992b; Kim et al. 1996; Saransaari y Oja, 1999). Se ha visto que la Taurina esta envuelta en varias funciones fisiológicas importantes, sirve como un factor trófico en el desarrollo y plasticidad del sistema nervioso central, actúa como neurotransmisor, neuromodulador e inhibidor de neurotransmisores en el cerebro. Como osmoregulador, además ayuda a mover los iones sodio, potasio, calcio y magnesio dentro y fuera de las células lo que ayuda a generar impulsos nerviosos. También mantiene la integridad estructural de la membrana celular

(Huxtable, 1992; Lombardini, 1992b; Wu et al. 1992). Regula la homeostasis del calcio, modula la fosforilación de proteínas (Tang et. al. 1997).

También se ha reportado que la Taurina exógena ejerce un efecto protector ante el daño inducido por oxidantes y radicales libres al actuar como barredor o limpiador (scavenger) lo que le da un poderoso efecto antioxidante (Auroma et al. 1988; Schuller-Levis et al. 1994; Yamori et al. 1996). Avila-Costa (2001) observó en animales expuestos a un modelo de estrés oxidativo mediante ozono (O₃) degeneración neuronal, que se caracterizo por células oscuras con citoplasma denso, cisternas dilatadas de retículo endoplásmico y aparato de Golgi, vacuolas en el citoplasma y edema mitocondrial, alteraciones muy similares a las observadas en las enfermedades neurodegenerativas, además de pérdida de espinas dendríticas; en donde la Taurina funcionó como un antioxidante ya que redujo la peroxidación de lípidos, redujo la pérdida de espinas dendríticas y evito la degeneración neuronal.

JUSTIFICACIÓN

En nuestro laboratorio se analizó el efecto de la lesión de la vía nigroestriatal con 6-OHDA sobre la ultraestructura del núcleo caudado, y se observó que dicha lesión provoca aumento en el diámetro de los botones sinápticos en los caudados ipsi y contralateral, pérdida de los contactos sinápticos establecidos con espinas dendríticas y aumento del número de contactos perforados. Observándose un patrón de degeneración muy similar al de biopsias de caudados de pacientes con EP; como ya se menciona la 6-OHDA provoca una acumulación intraneuronal de compuestos citotóxicos como son radicales libres y H_2O_2 , de la misma manera, la neurodegeneración que ocurre en la EP, puede involucrar “estrés oxidativo”. Por lo que desea probarse si la administración de sustancias antioxidantes como la Bromocriptina y la Taurina pueden prevenir o revertir el daño provocado por la generación de radicales libres.

OBJETIVO GENERAL

Analizar el efecto de la Bromocriptina y la Taurina sobre la ultraestructura del estriado en ratas lesionadas con 6-OHDA.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Comparar el efecto de estos dos fármacos en la ultraestructura del estriado de los animales lesionados.
- Determinar si el tratamiento con estos fármacos favorece la sobrevivencia de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra después de la lesión.

METODO

Los experimentos se llevaron a cabo con 24 ratas macho de la cepa Wistar, de entre 180-200g, los cuales se mantuvieron en un ciclo luz-obscuridad de 12:12 con libre acceso a agua y comida.

Las ratas fueron lesionadas quirúrgicamente de la siguiente manera: Los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico una dosis de 35 mg/Kg de peso, vía intraperitoneal (i.p.). Una vez anestesiados se fijaron en un aparato estereotáxico. Las coordenadas estereotáxicas para localizar el haz medial, fueron las siguientes a partir de bregma: AP= -3.14 mm; L= 1.8 mm; V= -8.3 mm a partir de la duramadre. (De acuerdo a Paxinos y Watson, 1986).

El primer grupo consistió en 18 ratas que se les lesionó unilateralmente en el haz medial del cerebro anterior (lado izquierdo) con 4 μ l de solución salina que contenía 8 μ g de 6-OHDA y 0.2 mg de ácido ascórbico. El segundo grupo consistió en 6 ratas que fueron lesionadas en el mismo sitio con 4 μ l de vehículo solución salina-ácido ascórbico (grupo control). Ambas soluciones fueron inyectadas con una jeringa Hamilton acoplada a una micropipeta de vidrio con un diámetro de entre 50 y 100 μ m.

Con el propósito de evaluar la conducta de giro de los animales lesionados, se les aplicó apomorfina a una dosis de 0.25 mg/Kg de peso i.p. dos días después de la lesión.

Se utilizaron sólo aquellos animales lesionados con 6-OHDA que mostraron más de 200 giros en un período de 30 minutos, así como las ratas inyectadas con solución vehículo.

Dos días después de la evaluación 6 ratas lesionadas fueron tratadas diariamente con 43 mg/Kg de Taurina y 6 ratas tratadas con 0.3 mg/Kg de Bromocriptina vía oral durante

30 días; 6 ratas lesionadas no recibieron tratamiento y las 6 ratas del grupo control se mantuvieron durante el mismo tiempo.

Los animales de los cuatro grupos fueron entonces sacrificados bajo anestesia profunda con pentobarbital sódico, dosis letal i.p. a los 30 días de tratamiento. Se realizó perfusión intracardiaca por vía aortica, inicialmente con una solución salina isotónica para posteriormente aplicar el fijador, que contenía glutaraldehído al 2% y paraformaldehído al 2% en buffer fosfato (PBS) al 0.1M. Una vez perfundidas se extrajeron los cerebros y se colocaron en fijador durante una hora. Posteriormente se tomaron fragmentos del cuadrante dorsomedial de la cabeza del núcleo caudado ipsi y contralateral a la lesión para el proceso de microscopía electrónica de transmisión, y la SNc para el proceso y análisis inmunocitoquímico para TH.

Los fragmentos del cuadrante dorsomedial de la cabeza del núcleo caudado se lavaron en PBS, y fueron colocados durante una hora en tetraóxido de Osmio al 1% preparado con PBS para la postfijación; posteriormente los fragmentos se lavaron con PBS en tres cambios de 10 minutos cada uno. El segundo paso consistió en la deshidratación del tejido con alcoholes en concentraciones crecientes (del 50 al 96%) durante lapsos de 10 minutos cada uno y finalmente, el tejido fue puesto en alcohol al 100% por tres ocasiones de 10 minutos cada una. Posteriormente, el tejido se colocó en tolueno durante dos períodos de 10 minutos cada uno. Los tejidos fueron infiltrados en una mezcla de resina 1:1 araldita-tolueno a 60 °C. Se mantuvieron por 12 horas en una mezcla 3:1 de araldita-tolueno a temperatura ambiente y los fragmentos ya infiltrados se incluyeron en araldita pura a 60 °C durante 24 horas.

Una vez que se polimerizo la resina, se procedió a realizar los cortes finos de 900 Å en un ultramicrotomo Reichert-Jung utilizando cuchillas de diamante. Se montaron los cortes en rejillas de cobre y se contrastaron en acetato de uranilo al 5% durante 20 minutos y con citrato de plomo al 0.4% por 5 minutos. Los cortes fueron observados en un microscopio electrónico Jeol Jem 100 CX II y se llevo a cabo el análisis ultraestructural, realizando las mediciones directamente en la pantalla.

El análisis ultraestructural consistió en la medición de 50 botones presinápticos de ambos caudados considerándose los siguientes parámetros.

- Diámetro del eje mayor y del eje menor.
- Estructura postsináptica (espinas o dendritas)
- Número de sinapsis perforadas

Las pruebas estadísticas que se utilizaron para el análisis de resultados son:

Para el diámetro de los botones sinápticos se utilizó ANOVA. Para las características del botón sináptico (tipo de contacto sináptico, estructura postsináptica y número de contactos sinápticos) se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Asimismo se realizaron cortes histológicos del mesencéfalo ventral (SNc) de los animales de los 4 grupos, y se realizó inmunocitoquímica para tiroxina hidroxilasa, para su posterior análisis en un fotomicroscopio, haciendo un conteo de las neuronas inmunorreactivas a TH en 1250 μm en 7 cortes a partir del inicio del núcleo terminal medial del tracto óptico accesorio.

Para lo cual se realizaron cortes de entre 50-100 μm . Posteriormente se hicieron lavados sucesivos en el siguiente orden: En buffer PBS. Tres veces por 10 minutos; 3 lavados en buffer TRIS de 10 minutos; buffer TRIS y peróxido de hidrógeno 0.3% (30 minutos); buffer TRIS y borohidruro de sodio 0.01% (30 minutos); 1 ml. de buffer TRIS con 1% de suero normal de cabra y 0.3% de tritón (durante 1 h), todos con agitación, posteriormente se incubaron los cortes en una alícuota 1:1 de anticuerpo primario anti-TH en buffer TRIS 1:1000 y 1% de suero normal de cabra por 3 días a 4 °C. Posteriormente se lavaron los cortes 3 veces en buffer TRIS con 1% de suero normal de cabra durante 10 min. Con agitación. Se incubaron por 2 horas a temperatura ambiente en el anticuerpo secundario. Anti-1Gg. de conejo 1:1000 en TRIS con 1% de suero normal de cabra. Se hizo un lavado en TRIS con 1% de suero normal de cabra, para después incubar en Abidina-Biotina a temperatura ambiente. Después de 3

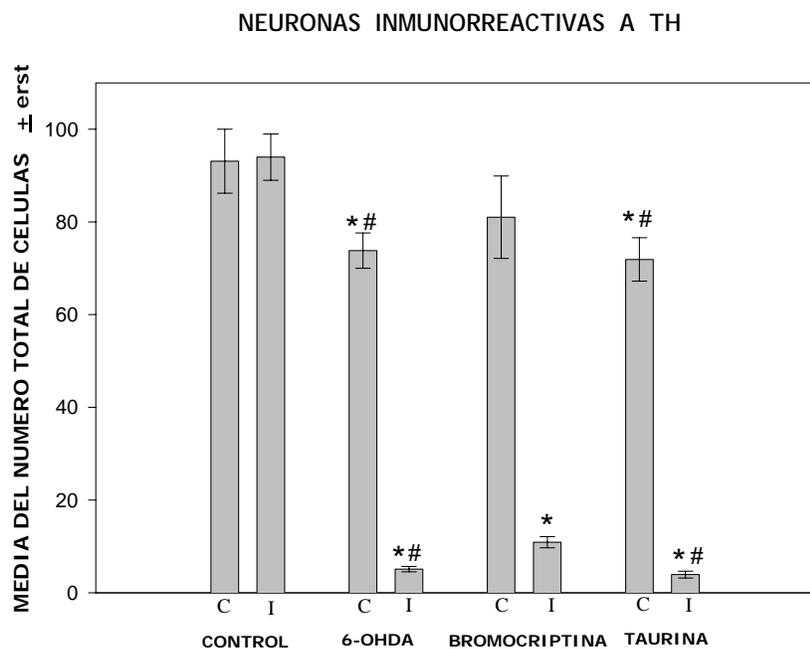
lavados en TRIS con agitación se incubaron los tejidos en 3-3 Diaminobencidina (DAB) al 0.05% y 0.003% de peróxido de hidrógeno. Se lavan una última vez en TRIS por 10 min. y se montan los cortes en portaobjetos previamente gelatinizados, se dejan secar un día.

La deshidratación de los cortes se hizo con alcoholes en concentraciones crecientes (60%, 70%, 80%, 90%, 96%) diez minutos en cada uno y 3 cambios en alcohol de 100% de 10 min. y finalmente dos cambios en tolueno de 10 min. cada uno. Para su posterior análisis mediante un fotomicroscopio, realizando un conteo de las neuronas, para posteriormente realizar el análisis mediante la prueba de ANOVA.

RESULTADOS

• INMUNOHISTOQUÍMICA PARA TIROSINA HIDROXILASA

Como ya se mencionó se realizó inmunocitoquímica para TH en la SNc, y se llevó a cabo el conteo de neuronas inmunorreactivas tanto de la SNc contralateral (no lesionada) e ipsilateral (lesionada con 6-OHDA, lesión falsa en el grupo control); como se observa en la grafica 1 el grupo lesionado con 6-OHDA que no recibió tratamiento muestra una disminución estadísticamente significativa en el número de neuronas con respecto al grupo control, mientras que en el grupo lesionado tratado con Bromocriptina, la sustancia nigra contralateral no presentó diferencias significativas respecto al control, no así la sustancia nigra ipsilateral donde la pérdida fue significativa, aunque dicha pérdida fue menor respecto a la nigra ipsilateral del grupo lesionado sin tratamiento, al igual que de la nigra ipsilateral del grupo tratado con Taurina el cual presentó valores muy semejantes al grupo lesionado sin tratamiento en ambas nigras.



Grafica 1: media del número de neuronas inmunorreactivas a tirosina hidroxilasa en la sustancia nigra compacta de los cuatro grupos analizados. * = $P < 0.05$ vs grupo control. # = $P < 0.05$ estriado contralateral vs estriado ipsilateral.

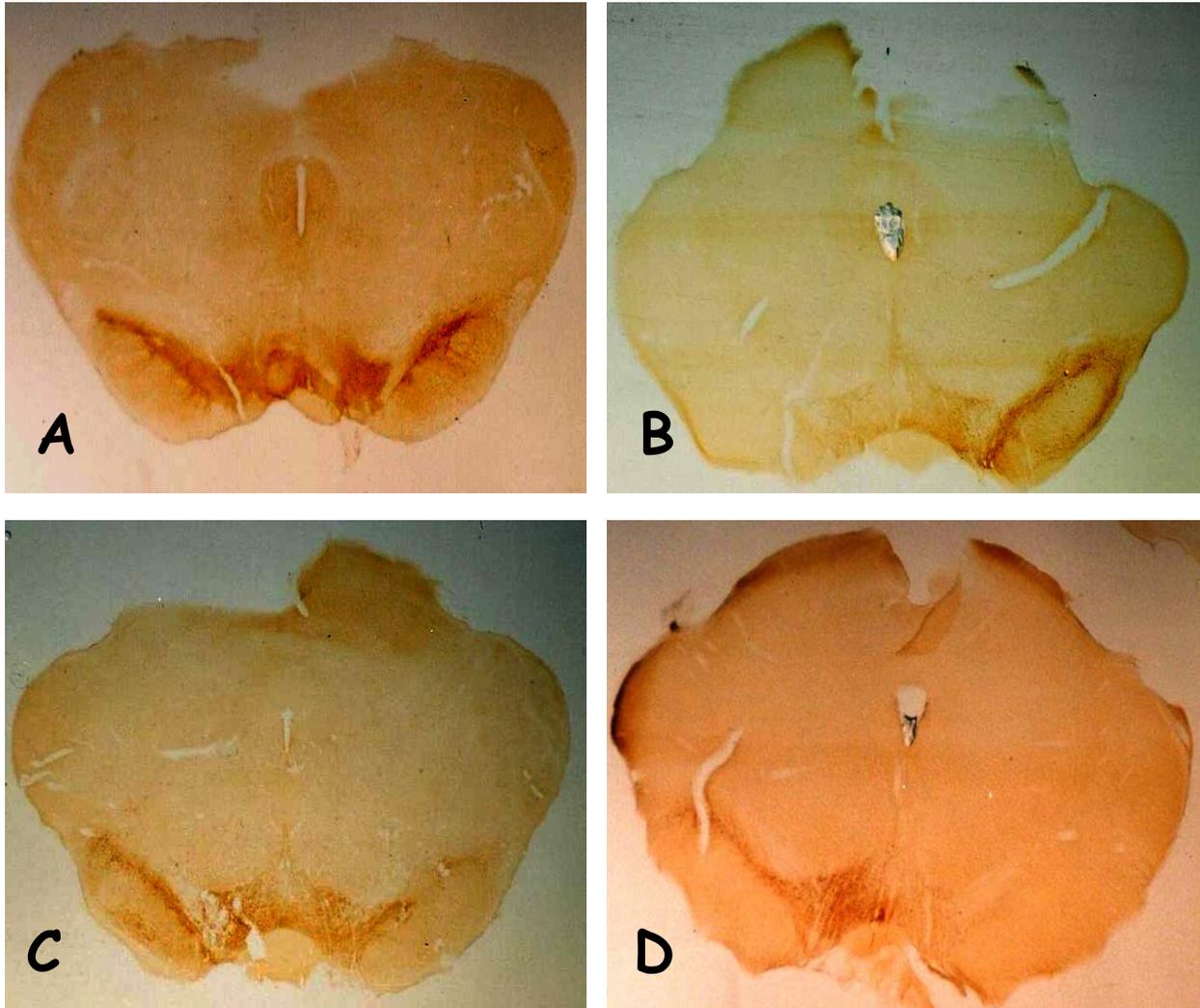


FIGURA 3: Neuronas inmunorreactivas a tirosina hidroxilasa.

A. Control 40 X

B. Lesión con 6-OHDA 40X

C. 6-OHDA + Bromocriptina 40 X

D. 6-OHDA + Taurina 40 X

- **DIÁMETRO DEL BOTÓN PRESINÁPTICO**

Como se puede observar en la gráfica 2 el grupo lesionado con 6-OHDA sin tratamiento mostró aumento significativo del diámetro del botón presináptico con respecto al grupo control. De igual forma en los grupos lesionados tratados con Bromocriptina y Taurina se puede observar dicho aumento, de manera más evidente en el caudado ipsilateral (lado lesionado) que en el caudado contralateral (lado no lesionado), siendo los valores significativamente diferentes con respecto al control. Sin embargo el grupo lesionado tratado con Bromocriptina muestra menor número de botones presinápticos con edema, en comparación al grupo tratado con Taurina y el grupo lesionado sin tratamiento.

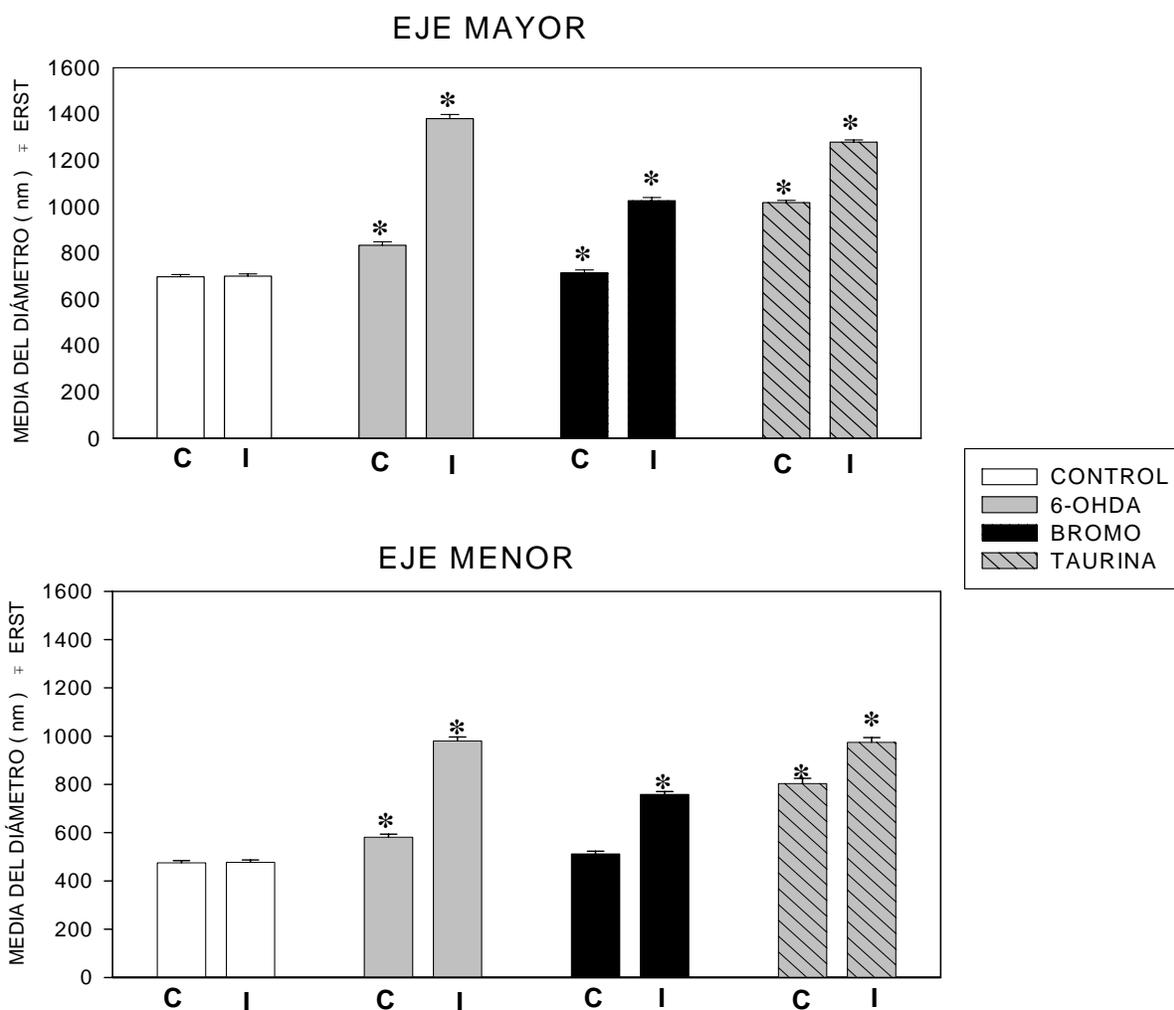
- **ESTRUCTURA POSTSINÁPTICA**

Con respecto a la estructura postsináptica (espinas o dendritas) en la gráfica 3 se observa en los caudados ipsilaterales, del grupo lesionado sin tratamiento, una disminución estadísticamente significativa del número de contactos con espinas respecto al grupo control, presentando los restantes contactos sinápticos con dendritas, mientras que el grupo tratado con Bromocriptina presenta valores muy semejantes al grupo control, es decir, mayor número de contactos con espinas que con dendritas; en contraste el grupo lesionado tratado con Taurina, presenta valores semejantes al grupo lesionado sin tratamiento. Por otro lado, con respecto al caudado contralateral ninguno de los grupos experimentales (Lesión, Lesión-Bromocriptina, Lesión-Taurina) presentan diferencias estadísticamente significativas en el número de contactos con espinas dendríticas comparados con el grupo control.

- **NÚMERO DE SINAPSIS PERFORADAS**

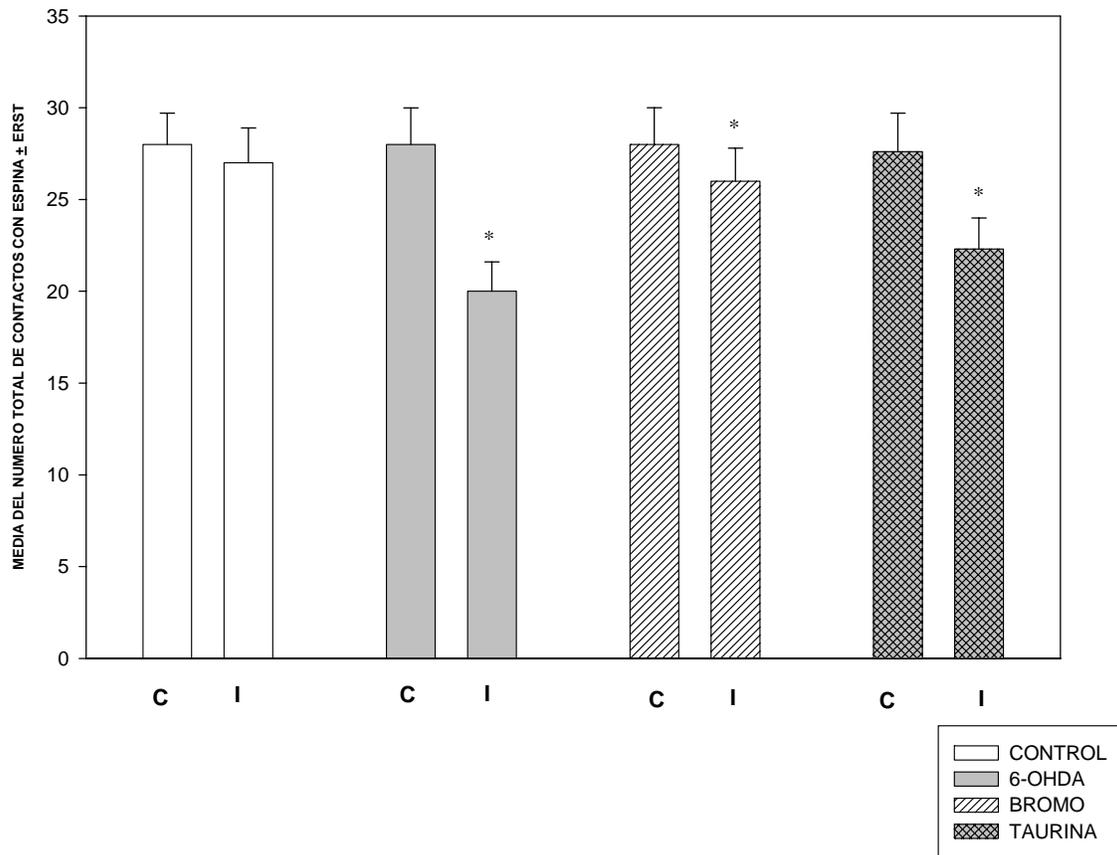
En la gráfica 4 se muestra el número de contactos sinápticos perforados. En donde los tres grupos muestran un aumento estadísticamente significativo en este tipo de contactos, tanto del caudado ipsilateral como contralateral con respecto al grupo control, sin embargo el grupo lesionado tratado con Taurina presenta un número menor de este tipo de contacto sináptico, estadísticamente significativo comparado con los grupos Lesión y Lesión-Bromocriptina.

DIÁMETRO DEL BOTÓN PRESINÁPTICO

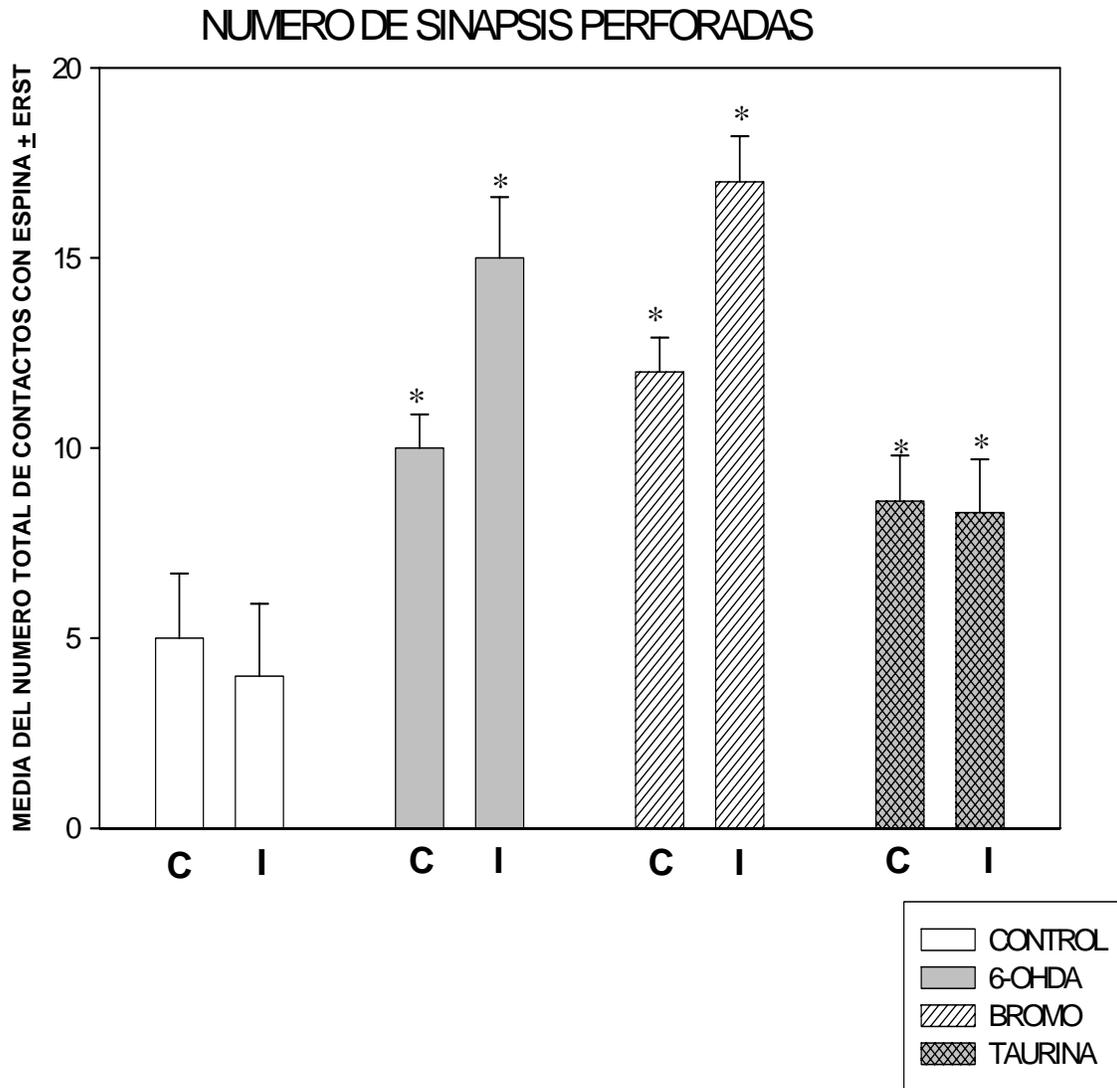


GRAFICA 2: media del tamaño de los botones sinápticos, tanto eje mayor como eje menor de los caudados contra (C) e ipsilateral (I) a la lesión de los cuatro grupos analizados. * = $P < 0.001$ vs grupo control.

CONTACTOS CON ESPINA DENDRITICA



GRAFICA 3: media del número de botones sinápticos que establecieron contacto con espina dendrítica de los caudados contra (C) e ipsilateral (I) a la lesión de los cuatro grupos analizados. * = $P < 0.001$ vs grupo control.



GRAFICA 4: media del total de botones sinápticos que establecieron contactos sinápticos perforados en los caudados contra (C) e ipsilateral (I) a la lesión de los cuatro grupos analizados. * = P < 0.001 vs grupo control.

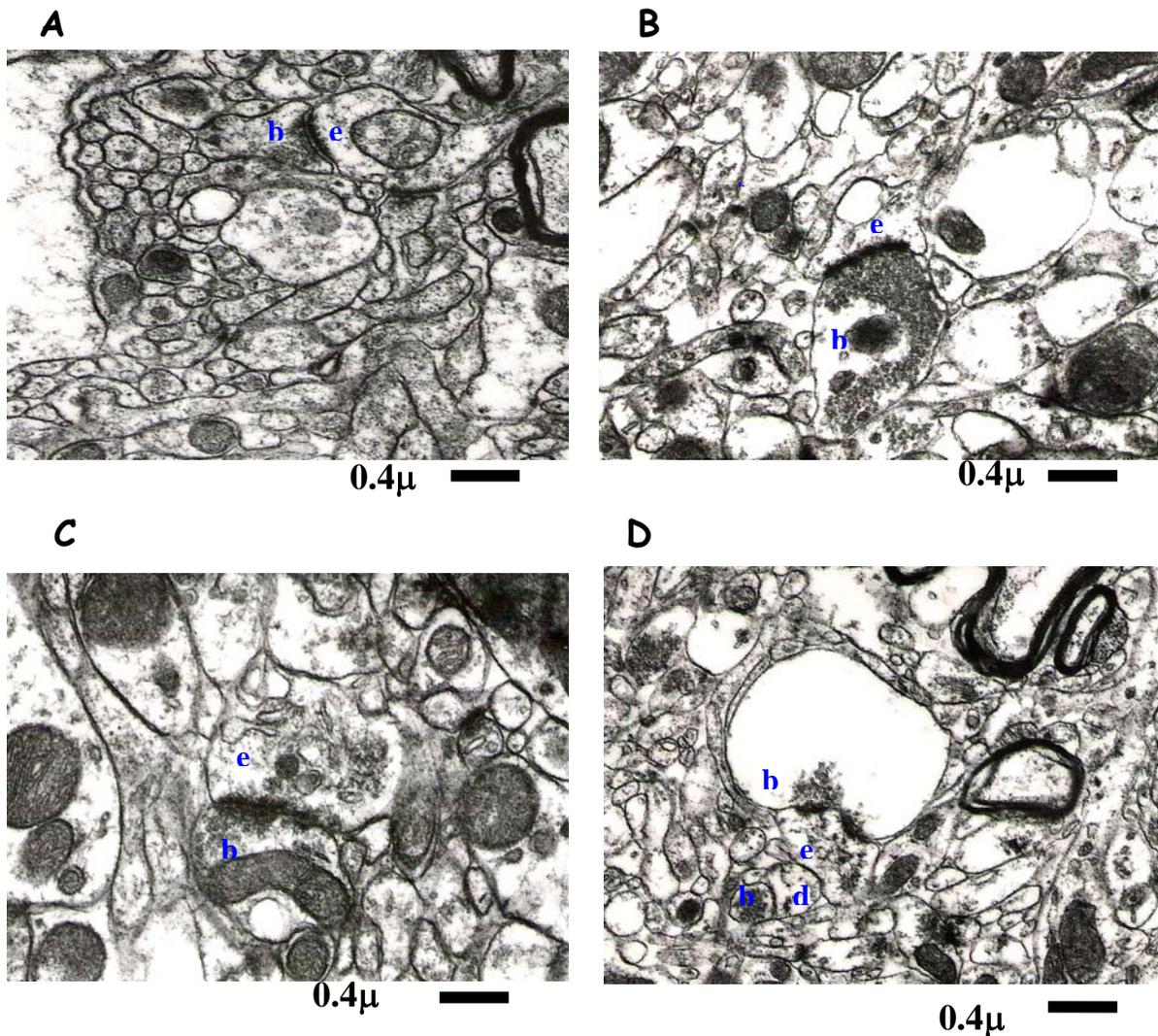


FIGURA 4. Micrografías Electrónicas en donde se observa:

A.- grupo control, donde un botón presináptico (b) establece contacto con una espina dendrítica (s). Se puede observar además, el neuropilo bien conservado.

B.- grupo lesionado (estriado ipsilateral) con 6-OHDA sin tratamiento en donde un botón presináptico (b) establece contacto con una dendrita (d). El neuropilo se observa muy vacuolado.

C.- grupo lesionado tratado con Bromocriptina (estriado ipsilateral), donde un botón presináptico (b) hace contacto con una espina (e) y el neuropilo se observa mejor conservado que el grupo lesionado con 6-OHDA.

D.- grupo lesionado tratado con Taurina en donde se observan dos botones presinápticos (b): 1. con edema muy evidente estableciendo un contacto perforado con una espina dendrítica y 2. estableciendo contacto con una dendrita (d). Los grupos experimentales presentaron gran cantidad de este tipo de contactos en comparación con el grupo control.

DISCUSIÓN.

Nuestros resultados muestran pérdida significativa de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra compacta en los tres grupos experimentales. Se ha reportado, que la 6-OHDA provoca la acumulación de compuestos citotóxicos en las terminales sinápticas de las neuronas dopaminérgicas. También se ha sugerido que induce la lesión de la vía dopaminérgica nigroestriatal mediante la generación de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y del radical hidroxilo (OH^\bullet); la producción de estas especies reactivas de oxígeno (ROS) aumentan por la deaminación de la 6-OHDA, al igual que de la DA por la MAO (Karoum et. al. 1993) o mediante su autoxidación (Soto-Otero et. al. 2000) y/o amplificados por el hierro, vía la reacción de Fenton (Barzilai et. al. 2001). Además la 6-OHDA daña la función mitocondrial, este proceso al parecer es independiente de la generación de ROS, ya que ni los antioxidantes ni los queladores de hierro pudieron evitar la inhibición mitocondrial (Glinka et.al. 1998). De esta manera, la 6-OHDA induce la degeneración, primero de las terminales presinápticas y luego de los cuerpos celulares (Zigmond et. al. 1990; Soto-Otero, 2000).

Con respecto al grupo lesionado tratado con Bromocriptina en el caso del lado contralateral no muestra diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control en la mayoría de los parámetros medidos, excepto en el número de sinápsis perforadas en donde hay un aumento de éstas; no así el lado ipsilateral el cual muestra diferencias respecto al grupo control, sin embargo siempre el daño fue menor respecto al grupo lesionado sin tratamiento al igual que el grupo lesionado tratado con Taurina. Por lo tanto, podemos decir que la Bromocriptina presentó mayor neuroprotección en el núcleo caudado y en las neuronas dopaminérgicas, tanto del lado ipsilateral como contralateral, debido probablemente a que promueve y/o estimula la formación de proteínas antioxidantes, como la glutatión peroxidasa, catalasa y SOD, entre otras, contribuyendo al reestablecimiento de los sistemas antioxidantes (Muralikrishnan y Mohanakumar, 1998; Sawada et. al. 1998). También se ha reportado que la neurotoxicidad estriatal de la 6-OHDA fue bloqueada por la Bromocriptina. Estos efectos han sido ligados a resultados *in vitro* donde la Bromocriptina presentó acción de

“barredor” o inhibidor de radicales libres citotóxicos como el OH^\bullet y el O_2^- (Jakson et. al. 1998; Kondo et. al. 1994; Ogawa et. al. 1994; Muralikrishnan y Mohanakumar, 1998).

Además, se ha sugerido que los efectos neuroprotectores de la Bromocriptina son dependientes de su acción sobre los receptores dopaminérgicos D_2 , ya que la estimulación de los autoreceptores D_2 somatodendríticos inhiben la actividad espontánea de las neuronas dopaminérgicas, mientras que la estimulación de los autoreceptores de las terminales axónicas inhiben la excitabilidad de las terminales dopaminérgicas, lo cual resulta en la inhibición de la síntesis y liberación de DA. Este podría ser un mecanismo que contribuye proteger a las neuronas remanentes, decrementando la liberación (Takashima et. al. 1999) y el recambio de DA (Muralikrishnan y Mohanakumar, 1998). Ya que el H_2O_2 formado de la DA vía la MAO o por autooxidación, y su subsecuente reacción con fierro lleva a la formación de OH^\bullet (Spencer et. al. 1994) desencadenándose así el daño a las células nerviosas a través de la peroxidación lipídica de la membrana. Sin embargo poco OH^\bullet puede ser formado por esta ruta cuando los niveles de DA son bajos (Ogawa et. al. 1994).

De la misma manera, se ha reportado que la Bromocriptina ejerce un efecto neuroprotector contra la neurotoxicidad inducida por glutamato en neuronas corticales de rata, y que dicha neuroprotección también fue mediada vía los receptores D_2 , ya que la estimulación de estos receptores activan a la fosfatidil inositol 3 kinasa (PI3K), la cual una vez activada, fosforila a la Akt una serin/treonin protein kinasa (Kihara et. al. 2002). La activación de la Akt lleva a la sobreexpresión de Bcl-2, una proteína antiapoptótica. Aún no queda claro si la citotoxicidad inducida por glutamato es apoptotica o no, pero varios grupos han indicado que la Bcl-2 protege efectivamente contra la muerte celular inducida por glutamato (Zhong et. al. 1993; Jia et.al. 1996; Lawrence et. al. 1996).

Como se observa en los resultados, el grupo lesionado y tratado con Taurina presentó valores similares a los del grupo lesionado sin tratamiento; se ha demostrado que la 6-OHDA libera fierro en su forma ferrosa (Fe^{2+}), el cual induce la formación de radicales libres vía la reacción de Fenton, además provoca la oxidación del grupo sulfhidrilo en

proteínas como la GAPDH, esta oxidación resulta en la pérdida de su actividad deshidrogenasa; la inhibición de esta actividad podría provocar muerte celular por disrupción de la glicólisis en las neuronas. Hayes (2001) reporta que la Taurina no pudo revertir la liberación de hierro o la oxidación del grupo sulfhidrilo inducida por la 6-OHDA.

Por otra parte, se cree que la degeneración neuronal es disparada por la excesiva estimulación producida por la liberación de aminoácidos excitatorios (AAE), produciendo alteraciones por excitotoxicidad (Mehta y Dawson 2001). El glutamato es el principal aminoácido excitatorio en el sistema nervioso central y está implicado en una gran variedad de enfermedades neurodegenerativas (Urushitani et. al. 2001; Kiara et. al. 2002) y actúa principalmente a través de sus receptores ionotrópicos (NMDA y AMPA/kainato; El Iridisi y Trenkner, 1999; Gilgun-Sherki et. al. 2002). Meshul (2000) reporta que la lesión con 6-OHDA resulta en un cambio tiempo-dependiente en la concentración glutamatergica estriatal; por lo tanto, la excesiva estimulación, principalmente de los receptores glutamatergicos NMDA, desencadenan una serie de eventos que incrementan la concentración intracelular de Ca^{2+} (Saransaari y Oja 2000).

Tang (1996) reporta que la Taurina tiene un efecto bifásico sobre la neurotoxicidad inducida por los AAE; mientras que dosis entre 5 - 25 mM de Taurina muestran efectos protectores dosis de 0.5 - 1 mM de Taurina potencian la toxicidad inducida por 0.25 mM de Glutamato o 0.5 mM de ácido kainico (KA), en 100% y 75% respectivamente; debido a que la Taurina es conocida como un neurotransmisor que inhibe el disparo neuronal mediante la activación de los receptores para Glicina y $GABA_A$ (Hilgier et.al. 2003); de esta manera la Taurina puede potenciar la neurotoxicidad a través de su acción sobre estos receptores, lo cual produce la apertura de canales de Cl^- en la membrana celular, resultando en un desbalance osmótico, provocando edema en la célula y posteriormente lisis celular (Mehta y Dawson 2001). De la misma manera, McNamara y Dingledine (1990) examinaron el papel de la Glicina en la neurotoxicidad causada por NMDA en cultivos de neuronas de corteza de rata; dichos cultivos fueron expuestos de 100 - 300 μM de NMDA más 0 -100 μM de Glicina, encontrando que la

adición de 100 μM de Glicina duplicó la excitotoxicidad del MND. Estos autores sugieren que la sobrecarga de Cl^- es el evento clave en la potenciación de la neurotoxicidad, además dos agonistas selectivos de los receptores para Glicina, la β -alanina y la Taurina también potenciaron la acción neurotóxica del NMDA.

Como ya se mencionó, bajo condiciones donde hay aumento del Ca^{2+} intracitoplasmático, la Taurina potencia la captura de Ca^{2+} dentro de la mitocondria, lo cual puede ser debido a su interacción con un sitio de reconocimiento en la membrana mitocondrial (Palmi et. al. 1999). Mientras que, se ha reportado que la 6-OHDA daña la función mitocondrial inhibiendo el complejo I y IV (Hayes et. al. 2001), por lo cual cabría la posibilidad de que la habilidad de la Taurina para estimular la acumulación de Ca^{2+} dentro de la mitocondria pudiera contribuir al daño por sobrecarga del ion. Urushitani et. al. (2001), han reportado que la sobrecarga de Ca^{2+} mitocondrial juega un papel crucial en la neurotoxicidad inducida por Glutamato. La excesiva elevación mitocondrial de Ca^{2+} causa muerte celular por reducción en la producción de ATP, despolarización del potencial de membrana mitocondrial con la subsecuente generación de especies reactivas de oxígeno. O bien, dicha sobrecarga de Ca^{2+} podría promover la formación del poro de permeabilidad transitorio mitocondrial (PPTM), el cual es un mecanismo alternativo de salida de Ca^{2+} de la mitocondria. Ya que bajo estas condiciones la mitocondria no puede almacenar Ca^{2+} indefinidamente. La apertura del PPTM produce la permeabilidad de las membranas mitocondriales, contribuyendo a la disminución del potencial electroquímico, con la subsecuente baja de ATP, hinchamiento de la mitocondria debido a la entrada de agua, que produce la ruptura de la membrana externa, liberando moléculas del espacio intermembranal con conocida actividad proapoptótica (Tornero et. al. 2002).

Otra posible explicación es que, la entrada masiva de calcio debida a la sobreestimulación de los receptores NMDA, como ya se mencionó, desencadena una serie de eventos que llevan a la activación de rutas moleculares, entre ellas la óxido nítrico sintasa neuronal (NOSn) la cual es calcio/calmodulina dependiente (Yu et. al. 2001; Segura et. al. 2003). Recientemente el óxido nítrico (NO) se describió como un

mensajero biológico, el cual es un gas volátil y tóxico, que no es almacenado en vesículas sinápticas y no se libera por exocitosis, sino que cruza las membranas biológicas por difusión y actúa sobre componentes intracelulares. En el estriado, el NO es producido por una pequeña población de neuronas espinosas medianas que colocalizan somatostatina y neuropéptido Y, posiblemente ayuda a la integración de transmisores a través de los parches y la matriz (Trabace y Kendrick, 2000). Su acción no puede ser terminada por recaptura ni por catabolismo enzimático, así que su control es únicamente mediante la síntesis. De esta forma la excesiva activación de la NOSn, resulta en la sobreproducción de NO, el cual reacciona rápidamente con el O_2^- y forma peroxinitrito ($ONOO^-$; Barzilai et. al. 2001). El O_2^- se forma durante la respiración mitocondrial, también es generado por la acción de algunas enzimas como la xantina oxidasa, citocromo oxidasa, la monoamina oxidasa (MOA) etc. Además en la autoxidación de catecolaminas, leucoflavinas e hidroquinonas o en condiciones de estrés oxidativo y más recientemente se ha demostrado que la reacción enzimática de la NOSn causa la producción de O_2^- (Cadet y Brannock 1998). La reacción entre el NO y el O_2^- ocurre a una tasa de $6.7 \times 10^6 M^{-1}S^{-1}$, tres veces más rápido que la dismutación por la SOD (enzima encargada de limpiar O_2^-), de esta manera la formación de $ONOO^-$ depende de la concentración de NO y O_2^- en la célula (Flint Beal 2003). Recientemente al $ONOO^-$ se le ha atribuido un papel principal en el daño de células nerviosas (Hilgier et. al. 2003). Además, se ha reportado la formación de $ONOO^-$ durante las reacciones redox seguidas de la interacción de la 6-OHDA y el NO, la implicación de estas reacciones en modelos in vivo puede promover la generación de especies reactivas de nitrógeno y oxígeno (Riobó et al. 2002).

Mehta y Dawson 2001, demostraron que la Taurina tiene una baja actividad para prevenir la oxidación provocada por el $ONOO^-$, además encontraron que la Taurina puede potenciar ligeramente la oxidación de catecolaminas posiblemente mediante la extensión de una cadena lateral de carbonos. Comparado con la Bromocriptina, la cual se ha reportado que los efectos protectores en pacientes que sufren de EP, esta relacionado con su habilidad para evitar la formación de NO, ya que actúa como un

fuerte inhibidor de la NOSn afectando su activación por la calmodulina, además de limpiar O_2^- , H_2O_2 al igual que $ONOO^-$ (Renodon et. al. 1997).

CONCLUSION.

De acuerdo con los datos obtenidos, observamos que la bromocriptina presentó efecto neuroprotector evitando la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra compacta, además previno de manera muy importante las alteraciones ultraestructurales tanto en el lado ipsilateral como en el contralateral. Mientras que el grupo tratado con taurina presentó valores similares al grupo lesionado sin tratamiento y en algunos casos el daño fue mayor (diámetro del botón presináptico), probablemente esto sea debido al gran número de mecanismos en los que la Taurina está involucrada, sin embargo es necesario realizar otros estudios en cuanto a los mecanismos de la taurina con respecto a la lesión con 6-OHDA ya que algunos autores han reportado un efecto neuroprotector. Por otro lado consideramos que es necesario probar otras sustancias antioxidantes con efectos similares a los de la bromocriptina ya que ésta, a largo plazo, produce efectos secundarios adversos que impiden la mejoría en los pacientes con EP.

BIBLIOGRAFIA.

- Albin R.L., Young A.B. y Penney J.B. (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *TINS*. 12, 10: 366-375
- Agid Y., Destée A., Durif F., Montastruc J.L., Pédarriosse A.M. and Deptula D. (1999) Efficacy and tolerability of Tolcapone compared with Bromocriptine in Levodopa-treated Parkinsonian patients. *Movement Disorders*. 14 (1): 38-44.
- Alexander G. y Crutcher M.D. (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits. Neural substrates of parallel processing. *TINS*. 13,7 : 266-271.
- Alexi T., Borlongan C.V., Faull R.L.M., Willams C.E., Clark R.G., Gluckman P.D. and Hughes P.E. (2000) Neuroprotective strategies for basal ganglia degeneration: Parkinson's and Huntington's diseases. *Progress in Neurobiology* 60: 409-470.
- Anaya M.V (1997) Estudio morfofuncional comparativo entre los trasplantes de la medulla adrenal colocados en el ventrículo lateral o en el parénquima estriatal. Tesis para obtener el título de maestra en neurociencias. ENEP Iztacala UNAM.
- Anglade P.S., Tsuji F. Javoy-Agid y E.C. Hirsch. (1995) Plasticity of a nerve aferent to nigrostriatal neurons in Parkinson's disease. *Ann. Neurol*. 37:265-272.
- Angulo J.A. y McEwen B.S. (1994) Molecular aspects of neuropeptide regulation and function in the corpus striatum and nucleus accumbens. *Brains Res. Rev.* 19: 1-28.
- Appel S.H. (1981) A unifying Hypothesis for the causes of aminotrophic lateral sclerosis, Parkinsonism and Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 10: 499-505.
- Auroma O.I., Halliwell B.M., Hoey and Butler. (1988) the antioxidant action of taurine, hypotaurine and their metabolic precursors. *Biochem. J.* 256: 251-255.
- Ávila-Costa M. R. (2001) Efecto de la taurina en el sistema nervioso de la rata expuesta a un modelo de estrés oxidativo producido por ozono: Análisis Morfológico-bioquímico y su relación con la conducta. Tesis de doctorado en ciencias biológicas. Facultad de ciencias UNAM. México DF.
- Ávila-Costa M.R. (1996). Evolución de las alteraciones ultraestructurales del neuropilo del núcleo caudado de rata después de la lesión unilateral de la vía nigroestriatal con 6-Hidroxi dopamina. Tesis de Maestría. ENEP-I. UNAM. Mex. D.F.

- Avila-Costa R.M., Colín-Barenque L., Espinosa V.J. y Machado S.J. (1998). Degeneración del neurópilo del núcleo caudado en la enfermedad de Parkinson y en el modelo experimental provocado con 6-OHDA: Análisis ultraestructural comparativo. *Patología*. México. 36:297-301.
- Bankiewicz K.S., Oldfield E.H., Chieueh C.C., Doppman J.L., Jacobwitz D.M. y Kopin I.J. (1986) Hemiparkinsonism in monkey after unilateral internal carotid artery infusion of 1-methyl-4-phenil-1,2,3,6,-tetrahydropyridine (MPTP) . *Life Sci.* 39: 7-16.
- Bannon M.J., Grace A.A., Bunney B.S. y Roth R.H. (1986) Evidence for an irreversible interaction of bromocriptine with central dopamine receptors. *Arch. Pharmacol.* 123: 109-114.
- Barrio J., Huang S.C. y Phelps E. (1997) Biological imaging and the molecular basis of dopaminergic disease. *Biochemical Pharmacology* 54: 341-348.
- Barzilai A., Melamed E. and Shirvan A. (2001) Is there a rationale for neuroprotection against Dopamine toxicity in Parkinson`s disease? *Cellular and Molecular Neurobiology*. 21 (3): 215-230.
- Becker A.B. y Joynt R.J. (1990) Extrapiramidal disease. In: *Clinical neurology*. Vol.3. Cap. 38: 1-67. Harper and Row.
- Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewics O., Jellinger K. and Seitelbergr F. (1973). Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington clinical morphological and neurochemical correlations. *J. Neurol. S ci.* 20: 415-455.
- Bishop G.A., Chang H.T., Kitau S.T. (1982) Morphological and physiological properties of neostriatal neurons: An intracellular horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience* . 7: 179-191.
- Bjarkam C.R., Sørensen J.C., Sunde N. Å. Geneser F.A. y østergrd K. (2001) New strategies for the tratament of Parkinson´s disease hold considerable promises for the future management of neurodegenerative disorders. *Biogerontology* 2: 193-207.
- Blandini F. and Greenamyre J.T. (1998) Prospects of glutamate antagonists in the therapy of Parkinson´s disease. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 12: 4-12.
- Blum D., S. Torch N., Lambeng M., Nissou A. L., Benabid R., Sadoul y Verna J.M. (2001) Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson´s disease. *Prog. Neurobiol.* 65: 135-172.

Bohn M. (2001) Parkinson's disease; a neurodegenerative disease particularly amenable to gene therapy. *Mol Ther.* 1: 494-496

Bolam J.P. e Izzo P.N. (1987) Possible sites of transmitter interaction in the neostriatum: An anatomical approach. En: Sandler, M. , Feuerstein, C. y Scatton, B. (Eds.) *Neurotransmitter interactions in the basal ganglia.* Raven Press, N.Y.

Bolam J.P., Somogyi P., Totterdel S., Smith A.D. (1981) A second type of striatonigral neuron: a comparison between retrogradely labelled and Golgi stained neurons at light and electron microscopic levels. *Neuroscience* 6 (11):2141-2157.

Bolam J.P., Smith A.D. y Wainer B.H. (1984) Characterization of cholinergic neurons in the rat neostriatum. A combined of choline acetyltransferase immunocytochemistry. Golgi impregnation and electron microscopy. *Neuroscience* 12: 711-712.

Brauth S.E., Reiner A., Kitt C.A. y Karten H.J. (1983) The substantia P-containing striato-tegmental path in reptiles: An immunohistochemical study. *J.Comp. Neurol.* 219: 305-327.

Brown R.G., Marsden C.D. (1984) How common is dementia in Parkinson's disease? *Lancet*; 2: 1262-1265.

Burns R.S., Chiueh C., Markey S.P., Ebert M.H., Jacowitz D.M. y Kopin (1983) A monkey model of parkinsonism: Selective destruction of dopaminergic neurons in pars compacta of the substantia nigra by MPTP. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 80: 4546-4550.

Cadet J.L. y Brannock C. (1998) Free radicals and the pathobiology of brain dopamine systems. *Neurochemistry international.* 32: 117-131.

Calabresi P., Mercuri N.B., Sancesario G. Y Bernardi G. (1993) Electrophysiology of dopamine-denervated striatal neurons. Implications for Parkinson's disease. *Brain* 116: 433-452.

Cardenas E. (1994) One and two-electron activation of quinonoid compounds oxidant and aspects. In: *Free radicals in the environment, Medicine and Toxicology* 119-135.

Carlson M. y Carlson A. (1990) Interaction between Glutamatergic and monoaminergic system withing the basal ganglia-implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *TINS.* 13, 7: 272-276.

Carlman L.S., Gage F.H., Schults W. (1991) Partial lesion of substantia nigra. Relation between extent of lesion and rotation behavior. *Brain Res.* 553: 275-283.

- Carpenter M.B. (1976) Anatomical organization of the corpus striatum and related nuclei. En: Melvin, D. y Yahr, M.D. (Eds.) The basal ganglia. Ravens Press, N.Y.
- Carpenter M.B. (1981) Anatomy of the corpus striatum and brain stem integrating systems. En: Rooks V. (Ed) Handbook of Physiology: The nervous system, motor control. American Physiological Society, Bethesda MD.
- Carpenter M.B. (1984) Interconnections between the corpus striatum and brain stem nuclei. En: McKenzie J.S; Kemmand R.. y Wilcock L.M. (Eds) The basal ganglia structure and function . Plenum Press, N.Y.
- Cassarino D.S. y Bennet Jr, J.P. (1999) An evaluation of the role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondrial mutation and oxidative pathology, protective nuclear responses and cell death in neurodegeneration. Brain Res. Review. 29-125.
- Chang H.T., Wilson C. J., Kitai, S.T. (1982a) Single neostriatal efferent axons in the globus pallidus: A light and electron microscopic study. Science. 213: 918.
- Chang H.T. y Kitai S.T. (1982b) Large neostriatal neurons in the rat: An electron microscopic study of gold-tone Golgi-stained cells. Brain Res. Bull. 8: 631-643.
- Checkoway H. y Nelson L.M. (1999) Epidemiologic approaches to the study of Parkinson's disease etiology. Epidemiology. 10:327-36.
- Christofferson C.L. and Meltzer L.T. (1995) Evidence for N-Methyl-D-aspartate and AMPA subtypes of the glutamate receptor on substantia nigra dopamine neurons : possible preferential role for N-ethyl-D-aspartate receptors. Neurosci. 67: 373-381.
- Christersson-Nylander M., Herrera-Marschitz M., Staines W., Hökfelt T., Terenius L., Ungerstedt U., Cuello C., Oertel W.H. y Goldstein M. (1986) Striato-nigral dynorphin and substance P pathways in the rat. Biochemical and immunohistochemical studies. Exp. Brain Res. 64: 169-192.
- Clarke P.G.H. (1999) Apoptosis versus necrosis. How valid a dichotomy for neurons? En: E.V. Koliastos y R.R. Ratan (eds) Cell death and diseases of the nervous system. Humana press, New Jersey pp.3-29.

- Colín-Barenque L. (1994) Estudio morfológico del núcleo caudado del ser humano normal y con enfermedad de Parkinson: un estudio con el método de Golgi y microscopía electrónica. Tesis para obtener el grado de Maestra en Neurociencias. ENEP-Iztacala. UNAM.
- Colzi A., Turner K., Lees AJ. (1998) Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of L-DOPA induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 573-576
- Corrodi H., Fuxe K., Hokfelt T. y Ungerstedt U. (1973) Effects of ergot drugs on central catecholamine neurons: evidence for a stimulation of central dopamine neurons. *J. Pharmacol.* 25: 409-412.
- Cortez N., Trejo F., Vergara P., Segovia J. (2000) Primary astrocytes retrovirally transduced with a tyrosine hydroxylase transgene driven by a glia-specific promoter elicit behavioral recovery in experimental parkinsonism. *J. Neurosci. Res.* 59: 39-46.
- Cotzias G.C., Van Woert M.H. y Schiffer L.M. (1967) Aromatic aminoacids and modification of Parkinson. *New Eng. J. Med.* 276: 374-379.
- Coté L. y Crutcher M.D. (1991) Motor function of the basal ganglia and diseases of transmitter metabolism. En: Kandel E.R., Chward, J.H. y Jessell T.M. (Eds) *Principles of neural sciences*. Elsevier USA.
- Crosby N., Deane K.H., Clarke C.E. (2003) Amantidine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* . 1
- Cuende M. Baylin A. (1998) Enfermedades neurológicas . En Canterero GG. Ed *Manual de medicina preventiva*. Madrid: Merck and Colnc. P.548.
- Davies J. y Dray A. (1976) Substantia P in substantia nigra. *Brain Res.* 107:623-627.
- Davies G.C., Williams A.C., Markey S.P., Ebert M.N., Caine E.D., Reichert C.M. y Kopin I.J. (1979) Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of mepiridine analogs . *Psychiatry Res.* 1: 249-254.
- DeBoer P., Abercrombie E.D., Heeringa M. y Westerink B.H.C. (1993) Differential effect of systemic administration of Bromocryptine and L-dopa on the release of acetylcholine from striatum of intact and 6-OHDA-treated rats. *Brain Research.* 608: 198-203.

- De Long M.R. and Georgopoulos A.P. (1981) Motor functions of the basal ganglia. In: J.M. Brookhart V.B. Mouncastle, V.B. Brooks and S.R. Geiger (Eds.). Handbook of Physiology. Sect. 1. The Nervous system Vol. 2. Motor control. Part. 2. American Physiology Society, Bethesda, M.A. pp. 1017-1061.
- De Long M. R. (1974) Motor functions of the basal ganglia: Single unit activity during movement, En: Neuroscience, 3th study program. Schmit, F.O. and Wonder, F.G. (Eds). Cambridge. MIT Press. Pp. 319-324.
- De Long M. R. (1990) Primate models of movement disorders of basal ganlia origin. TINS. 13(7) : 281-285.
- Descarries L., Soghomonian J., García S., Doucet G. Y Bruno J.P. (1992) Ultrastructural analysis of serotonin hyperinnervation in adult rat neostriatum following neonatal dopamine denervation with 6-hydroxydopamine.
- De Yébenes J.G.; García-Ruiz P.J. y Sánchez-Pernaute R. (1997) Estudio comparativo del efecto de la Bromocriptina y el Pergolide en la enfermedad de Parkinson. Rev. Neurol. 25 (145): 1343-1345.
- Deumens R., Blokland A., Prickerts J. (2002) Modeling Parkinson´s disease in rats: An evaluation of 6-OHDA lesion of the nigrostriatal pathway. Experimental Neurology 175: 303-317.
- Difazio M., Hollingsworth M.C., Young A. and Penny, J. (1992) Glutamate receptors in the substantia nigra of Parkinson´s disease brains. Neurology 42: 402-406.
- DiFiglia M., Pasik T., Pasik P. (1976) A Golgi study of neural types in the neostriatum of monkeys. Brain Res. 114:245-256.
- DiFiglia M., Aronin N.Y., Martin J.B. (1982) Light and electron microscopic localization of immunoreactive Leu-enkephalin in the monkey basal ganglia. Neurosci. 2(3): 303-320.
- DiMova R., Vuillet J., Seite R. (1980) Study of rat neostriatum using a combined Golgi-electron microscope technique and serial sections. Neurosci. 5:1581-1596.
- DiMauro S. (1993) Mitochondrial involvement in Parkinson´s disease : The controversy continues. Neurology 43: 2170-2172.
- Dravid A., Jatón A.L., Enz A. y Frei P. (1984) Spontaneous recovery from motor asymmetry in adult rats with 6-hydroxydopamine-induced partial lesions of the substantia nigra. Brain Res. 311: 361-365.

- El Iridisi A. y Trenkner E. (1999) Growth factors and taurine Project against excitotoxicity by stabilizing calcium homeostasis and energy metabolism. *Journal of Neuroscience* 19 (21): 9459-9468.
- Enochs W. S., Sarna T., Zecca L., Riley P.A. y Swartz H.M. (1994) The roles of neuromelanin, binding of metal ions, and oxidative cytotoxicity in the pathogenesis of Parkinson's disease: a hypothesis. *J. Neural. Transm.* 7.: 83-100.
- Fibiger H.C., Zis A.P. and McGeer E.G. (1973) Feeding and drinking deficits after 6-hydroxydopamine in the rat: similarities to the lateral hypothalamic syndrome. *Brain Res.* 55, 135-148.
- Finotti N., Castagna L., Moretti A., Marzatico F. (2000) Reduction of lipid peroxidation in different rat brain areas after cabergoline treatment. *Pharmacological Research* 42(4): 287-291.
- Flint Beal M (2003) Mitochondria, oxidative damage, and inflammation in Parkinson's disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 991: 120-131.
- Fornaguera J., Schwarting R.K.W., Boix F. y Huston J.P. (1993) Behavioral indices of moderate nigrostriatal 6-hydroxydopamine lesion: A preclinical Parkinson's model. *Synapse* 143: 179-185.
- Forno L.S. y Norville R.L. (1979) Ultrastructure of the neurostriatum in Huntington's and Parkinson's disease. *Advances in Neurology.* 23, 123-135.
- Fox C.A., Rafols J.A. and Cowan W.M. (1975) Computer measurements of axis cylinder diameters of radial fibers and "comb" bundle fibers. *Comp. Neurol.* 159: 201-224.
- García-Martínez J.C. (2003) La enfermedad de Parkinson vista por un afectado *Rev. Neurol.* 7(4):391-400.
- García-Minet R., Alberti-Amador E., Castellano-Ortega M. R. (2003) Terapia génica *ex vivo* en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Rev. Neurol.* 36 (11): 1073-1077.
- Gerfen C.R. y Young W.S. (1988) Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: An in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study. *Brain Res.* 460: 161-167.
- Gerfen C.R. (1992) D₁ and D₂ dopamine receptor regulation of striatonigral and striatopallidal neurons. *Seminars in the Neurosciences.* 4(2): 109-119.

- Gibb W.R.G. and Less A.J. (1991) Anatomy, pigmentation ventral and dorsal suboculations of the substantia nigra and differential cell death in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 54: 388-396.
- Gilmans Winans, N.S. (1994). *Principios de neuroanatomía y neurofisiología clínica de Monter y Gats. El manual moderno S.A. de C.V.* (3 ed.). Méx. D.F. 183-192 p.
- Gilgun-Sherki Y., Rosenbaum Z., Melamed E. y Offen D. (2002) Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: Current state. *Pharmacological Reviews.* 54: 271-284.
- Glinka Y., Tipon K.F. y Youdim M.B.H. (1998) Mechanism of inhibition of mitochondrial respiratory complex 1 by 6-hydroxydopamine and its prevention by desferrioxamine. *Eur. J. Pharmacol.* 351: 121-129.
- González-Fragela M.E., Céspedes E.M., Arencibia R., Broche F., Gómez A.A., Castellano O. Y García J.C. (1998) Indicadores de estrés oxidativo y efecto del tratamiento antioxidante en pacientes con enfermedad de Parkinson primaria. *Rev. Neurol* 26 (149): 28-33.
- Gorell J.M., Rybicki B.J., Johnson C.C., Peterson EL. (1999) Smoking and Parkinson's disease. A dose-response relationship. *Neurology.* 52: 115-119
- Gotham A.M., Brown R.G., Marsden C.D. (1986) Depression in Parkinson's disease. A quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry;* 49: 381-389.
- Graybiel A.M. (1990a) The basal ganglia and the initiation of movement. *Rev. Neurol.* 146. 10: 570-574.
- Graybiel A.M. (1990b) Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *TINS,* 13, 7: 244-254.
- Graybiel A.M. y Ragsdale W. (1983) Biochemical anatomy of the striatum. En: Emson, P.C.(Ed) *Chemical Neuroanatomy.* Raven Press. 427-504.
- Graverland G., Williams R.S., DiFiglia M. (1985) a Golgi study of the human neostriatum neurons and afferents fibers. *J. Comp. Neurol.* 234: 317-333.
- Greenamyre J.T. (1993) Glutamate-dopamine interactions in the basal ganglia relationship to Parkinson's disease. *J. Neural Trasm.* 91: 286-291.

- Hallman H., Lange J., Olson L., Stromberg I. (1985) Neurochemical and histological characterization of 1-metil-4fenil-1,2,3,6-tetrahydropyridine on brain catecholamine neurons in the mouse. *J. Neurochem.* 44: 117-127.
- Hattori S.N., McGeer E.G. y McGeer P.L. (1976) Synaptic Morphology in the neostriatum of the rat. Possible serotonergic synapses. *Neurochem. Res* 1: 451-467.
- Hayes J., Tison K.F., Bianchi L. y Della Corte L. (2001) Complejities in the neurotropic action of 6-hidroxydopamine in relation to the cytoprotective properties of taurine. *Brain research bulletin.* 55(2): 239-45
- Hefti F., Melamed E. y Wurtman R.J. (1980) Partial lesions of the dopaminergic nigrostriatal system in rat brain: Biochemical characterization. *Brain Res.* 195: 123-137.
- Heikkila R. y Cohen G. (1971) *Science*, 172, 1257-1258. En García-Hernández, F. Y Massieu-Trigo, L. Las enfermedades de Alzheimer y Parkinson: Avances teóricos y experimentales. *Ciencia*, 44: 455-472.
- Henry B., Crossman A.R. and Brotchie M.J. (1999) Effect of repeated L-dopa, Bromocriptine, or Lisuride administration on preproenkephalin-A and preproenkephalin-B mRNA levels in the striatum of the 6-Hidroxydopamine-lesioned rat. *Experimental Neurology.* 155: 205-220.
- Herrera-Marschitz M. Christensson-Nylander I. Sharp T., Staines W., Reid M., Hökfelt T., Terenius L. y Ungerstedt U. (1986) Striato-nigral dinorphins and substance P in the rat. *Exp. Brain Res.* 64:193-207.
- Hilgier W., Anderzhanova E., Oja S.S., Saransaari P. and Albrecth J. (2003) Taurine reduces ammonia and N-metil-D- aspartate- induced accumulation of cyclic GMP and hydroxyl radical in microdialysates of rat striatum. *European Journal of Pharmacology* 468: 21-25
- Hökfelt T. y Ungerstedt U. (1969). Electron and fluorescence microscopical studies on the nucleus caudatus putamen of the rat after unilateral lesions of ascending nigrostriatal dopamine neurons. *Acta Physiol. Scand.* 76, 415-426.
- Hong J.S., Yang H.Y., Racagni G. y Costa E. (1977) Projections of substance P containing neurons from neostriatum to substantia nigra. *Brain Res.* 122(3): 541-544.
- Hoover J.E. y Strick P.L. (1993) Multiple output channels in the basal ganglia. *Science* 259: 819-821.

- Hornykiewicz O. (1986) Parkinson's disease and the adaptive capacity of the nigrostriatal dopamine system: Possible neurochemical mechanism. *Adv Neurol.* 60: 140-147.
- Hunot S., Bernard V., Faucheux B., Boissiere F., Leguern E. et. Al. (1996) Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) gene expression in the human brain: a post-mortem in situ hybridization study with special reference to Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 103: 1043-1052.
- Huxtable R.J. (1992) Physiological actions of taurine. *Physiological. Rev.* 72(1): 101-106.
- Iida M., Miyazaki I., Tanaka K., Kabuto H., Iwata-Ichikawa E. and Owaga N. (1999) Dopamine D₂ receptor-mediated antioxidant and neuroprotective effects of ropirinole, a dopamine agonists. *Brain Research.* 838: 51-59.
- Inoue K., Kiriike N., Kurioka M., Fujisaki Y., Iwasaki S., Yamagami S. (1997) Bromocriptine enhances feeding behavior without changing dopamine metabolism. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 58(1):183-188.
- Ingham C.A., Hood S.H. y Arbuthnot G.W. (1991) A light and electron microscopical study of enkephalin-immunoreactive structures in the rat neostriatum after removal of the nigrostriatal dopaminergic pathway. *Neuroscience* 42: 715-730.
- Ingham C.A., Hood S.H., VanMaldengen B., Weenink A. y Arbuthnot G.W. (1993) Morphological changes in the rat neostriatum after unilateral 6-hydroxydopamine injection into the nigrostriatal pathway. *Exp. Brain. Res.* 93: 17-27.
- Jackson M.D., Owen F.J. and Ross B.S. (1988) The motor effects of Bromocriptine. A review. *Psychopharmacology* 95: 433-446.
- James H., Morris and Quilton (1992) The metabolic basis for taurine requirement of cats. En: B. Lombardinni, S.W. Schaffer y J. Azuma (eds.) *Taurine nutritional value and mechanisms of actino.* Plenum press. N.Y. pp. 33-43.
- Jedrzejewska A., Wierzba-Bobrowicz T., Olejniczak P., Poszwinska Z. y Dymecki J. (1990). Ultrastructure and immunocytochemistry of left and right nigrostriatal system after lesion of right side of substantia nigra of rat. *Adv. Neurol:* 53: 41-49.
- Jenner P. (1995) The rationale for the use, of dopaminergic agonists in Parkinson's disease. *Neurology* 45 (Suppl 3): S6-S12.

- Jenner P. y Olanow C.W. (1996) Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 47 : 161-170.
- Jia W.W., Wang Y., Qiang D., Tufaro F., Remington R., Cynader M. (1996) A Bcl 2 expressing viral vector protects cortical neurons from excitotoxicity even when administered several hours after the toxic insult. *Brain Research*. 42: 350-353.
- Jolicoeur F.B., Rivest R., Drumbeller A. (1991) Hypokinesia, rigidity and tremor induced by hypothalamic 6-OHDA lesion in the rat. *Brain. Res. Bull.* 26: 317-320.
- Joyce N.J. (1991) Differential response of striatal dopamine and muscarinic cholinergic receptor subtypes to the loss of dopamine I. Effects of intranigral or intracerebroventricular 6-hydroxydopamine lesion of mesostriatal dopamine system. *Exp. Neur.* 113: 261-276.
- Joyce N.J. (1993) Differential response of striatal dopamine and muscarinic cholinergic receptor subtypes to the loss of dopamine III. Results in Parkinson's disease case. *Brain Research*. 600: 156-160
- Kales A, Ansel R.D, Markhan C.H.(1971) Sleep in patients with Parkinson's disease and in normal subjects prior to and following L-DOPA administration *Clin Pharmacol Ther*; 12: 397-406.
- Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M (2000) *Principios de Neurociencia*. McGraw-Hill Interamericana. España .
- Karoum F., Charapusa S.D., Egan M.F., Wyatt J. (1993) Absence of 6-hydroxydopamine in the rat brain after treatment with stimulants and other dopaminergic agents: a mass fragmentographic study. *J. Neurochemistry* 61: 1369-1375.
- Kawaguchi Y., Wilson C.J., Augood S.J., Emson P.C. (1995) Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *TINS* 18 (12) : 527-535.
- Kemp J.M. y Powell T.P.S. (1970) Cortico-Striate projection in the monkey. *Brain Res.* 93: 525-546.
- Kienzl E., Jellinger K., Stachelberger H. and Llnert W. (1999) Iron as catalyst for oxidative stress in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Life Sciences*. 65(18/19): 1973-1976.
- Kihara T., Shimohama S., Sawada H., Honda K., Nakamizo T., Kanki R., Yamashita H. Y Akaike A. (2002) Protective effect of dopamine D₂ agonists in cortical neurons via the phosphatidylinositol 3 kinase cascade. *J. of Neuroscience Research* 70: 274-282.

- Kim H.W., Shim M.J. , Kim W.B. y Kim B.K. (1996) Dexamethasone recovers phorbol-ester induced reduction of taurine transportation in mouse macrophage cell line, raw 264.7. En: J.R. Huxtable. J.Azuma, K. Kuriyama, M. Nakagawa y A. Baba (eds) Taurine 2 Basic and clinical aspects. Plenum Press. N.Y. pp. 1949-1963.
- Kitada T., Asakawa S., Hattori N., Matsumine H., Yamamura Y., Minoshima S. (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*; 392: 605-608.
- Kondo T., Ito T. And Sugita Y. (1994) Bromocriptine scavenges methamphetamine-induced hydroxyl radicals and attenuated dopamine depletion in mouse striatum. *Neurobiology*. 738: 222-229.
- Korczyn A.D., Brunt E.R., Larsen J.P., Nagy Z., Poewe W.H. and Ruggieri S. (1999) A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease. *Neurology*. 53: 364-370.
- Kosinski C.M., Standaert D.G., Testa C.M., Penny Jr. J.B. and Young A.B. (1998) Expression of metabotropic glutamate receptor 1 isoforms in the substantia nigra pars compacta of the rat. *Neurosci*. 86: 783-798.
- Kulisevsky J. (1997) Tratamiento inicial de la enfermedad de Parkinson. *Rev. Neurol. (Suppl 2)*. 25: S163-S169.
- Lange K.W. (1994) Neuroprotection by dopamine agonists, *J. Neural Transm. (Supplementum)*. 43: 183-201.
- Langston J.W., Forno L.S., Rebert C.S., Irwin I. (1984) Selective nigral toxicity after systemic administration of MPTP in the squirrel monkey. *Brain. Res.* 292: 390-394.
- Langston J.W., Irwin I. and Ricaute G.A. (1987). Neurotoxin parkinsonism and Parkinson's diseases. *Pharmacol. Ther.* 32: 19-49.
- Langston J.W., Forno L.S., Robert C.S. e Irwin I. (1984) Selective nigral toxicity after systemic administration of MPTP in the squirrel monkey. *Brain Res.* 292: 390:394.
- Langston J.W., Ballard P.A., Tetrud J.W., Irwin I. (1983) Chronic parkinsonism in humans due to a product of mepiridine analog synthesis. *Science* 219:979-80.

- Lawrence M.S., Ho D.Y., Sun G.H., Steinberg G.K., Sapolsky R.M. (1996) Overexpression of Bcl-2 with herpes simplex virus vector protects CNS neurons against neurological insults in vitro and in vivo. *Journal of Neurosciences*. 16: 486-496.
- León F.L.I. (1996). Etiología de la enfermedad de Parkinson. En Otero-Siliceo. *Parkinson, enfoque al futuro*. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Fondo de Cultura Económica. México D.F. 25-34 p.
- Less A.J. (1991) Selegiline hydrochloride and cognition. *Acta Neurol. Scand.* 84: suppl. 136:91-94.
- Leist M. y Nicotera P. (1999) Calcium and cell death. En: E.V. Koliastos y R.R. Ratan (eds) *Cell death and diseases of the nervous system*. Humana press, New Jersey pp. 69-91.
- Levin B.E., Tomer R., Rey G. (1992) Cognitive impairments in Parkinson's disease. *Neurol Clin*; 10: 471-485.
- Li S.C., Schoenberg B.S., Wang C.C., Cheng X.M., Rui D.Y., Bolis C.L. (1985) A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the people's Republic of China. *Arch. Neurol*; 42: 655-657.
- Lieberman A., Olanow C.W., Sethi K., Swanson P., Waters C.H., Fahn S. et al. (1998) A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. *Neurology* 51: 1057-1062.
- Lin W.W., Doherty D.H., Lile J.D., Bektesh S., Collins F. (1993) GDNF: a glial cell-line derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science* 260: 1130-1132.
- Lloyd K.G., Davidson L. and Hornykiewicks O. (1975) The neurochemistry of Parkinson's disease: effects of L-DOPA therapy. *J. Pharmacol.* 195: 453-464.
- Lombardini J.B. (1992b) Effects of taurine on protein phospholilation in mamaliann tissues. En: B. Lombardinni, S.W. Schaffer y J. Azuma (eds.) *Taurine nutritional value and mechanisms of actino*. Plenum press. N.Y. pp. 309-318.
- López-Pousa S. Garre-Olmo A., Turon-Estrada E., Gelada-Batlle E., Lozano-Gallego M. Hernández-Ferrándiz M., Morante-Muñoz V., Peralta-Rodríguez V., Cruz-Reina M.M. (2003) Incidencia clínica de la demenci por los cuerpos de Lewy. *Revista de Neurología*; 36(8): 715-720.

- Machado-Salas J., Ibarra O., Martínez-Fong D., Cornejo A., Aceves y Kuri J. (1990) Degenerative ultrastructural changes observed in the neuropil of the caudate nuclei from Parkinson's disease patients. *Stereotact. Func. Neurosurg.* 54+55, 297-305.
- Marcotte E.R., Sullivan R.M. y Mishra R.K. (1994) Striatal G-proteins: Effects of unilateral 6-hydroxydopamine lesion. *Neurosci. Lett.* 169: 195-198.
- Marshall J. F., Richardson J.S. and Teitelbaum P. (1974) Nigrostriatal bundle damage and the lateral hypothalamic syndrome. *J. comp. Neurol.* 87, 808-880.
- Masliah E., Iwai A., Mallory M., Veda K., Saitoh T. (1996). Altered presynaptic protein NACP is associated with plaque formation and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Am J Pathol*; 148: 201-210.
- McGeer P.L., y McGeer E.G.(1993) Neurotransmitters and their receptors in the basal ganglia. En: Narabayashi, H; Nagatsu, T; Yanagisawa, N; Y Mizuno, Y. (Eds.) *Advances in Neurology.* Vol 60 Raven Press, N.Y.
- McNamara D. and Dingledine R. (1990) Dual effect of glycine on NMDA-induced neurotoxicity in rat cortical cultures. *Journal of Neuroscience* 10 (12): 3970-3976.
- McNeil T.H., Brown S.A., Rafols J.A., and Shulson I. (1988). Atrophy of medium spiny istriatal dendrites in advances Parkinson's disease. *Brian Research.* 445: 148-152.
- Meshul C.K., Cogen J.P., Cheng H.W., Moore C., Krents L., McNeill T. (2000) Alterations in rat striatal glutamate synapses following a lesion of the cortico- and/or nigrostriatal pathway. *Experimental neurobiology* 165, 191-206.
- Mehta T. R. and Dawson R. Jr. (2001) Taurine is a weak scavenger of peroxynitrite and does not attenuate sodium nitroprusside toxicity to cells in culture *Amino Acids* 20: 419-433
- Miller R. y Beninger R.J. (1991) On the interpretation of asymmetries of posture and locomotion produced with dopamine agonist in animals whit unilateral depletion of striatal dopamine. *Progress in Neurobiology.* 36, 229-256.
- Missale C., Nash R.S., Robinson W.S., Jeber M. and Caron G.M. (1998) Dopamine receptors: From structure to function. *Physiological Reviews.* 78 (1): 189-225.

- Molina-Arjona J.A., de Bustos F., Benit-León J., Jiménez-Jiménez F.J., Rodríguez J., Trincado R., Porta-Etessan J., Vega S. y Bermejo F. (1999) Factores prooxidantes y antioxidantes séricos y riesgos para la enfermedad de Parkinson: Estudio poblacional. *Rev. Neurol.* 29(1): 12-15.
- Moore R.Y., Bhatnagar R.K. y Haller A. (1971) Anatomical and chemical studies of a nigro-neostriatal projection in the cat. *Brain Res.* 30: 119-135.
- Muller T., Kuhn W., Schulte T., Przuntek H. (2003) Intravenous amantidine sulphate application improves the performance of complex but not simple motor task in patients with Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 339: 25-28.
- Muñoz E, Martí MJ, Marín C, Tolosa E. (1997) Long term treatment with intermittent intranasal or subcutaneous apomorphine in patients with L-DOPA related motor fluctuations. *Clin Neuropharmacol.* 3: 245-252.
- Muralikrishnan D. y Mohanakumar P.K. (1998) Neuroprotection by Bromocriptine against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxicity in mice. *J. FASEB.* Vol. 12: 905-912.
- Murray H.E., Pillai A.V., McArthur S., Razzvi N., Datla K. P., Dexter D.T. and Gilles G.E. (2003) Dose- and sex-dependent effects of the neurotoxin 6 hydroxydopamine on the nigrostriatal dopaminergic pathway of adult rats: differential actions of estrogen in males and females. *Neuroscience* 116: 213-222.
- Muthane U.B., Swamy H.S., Satishchandra P., Subbhast M.N., Raos S. y Swbakvishua D. (1994) Early onset Parkinson's disease: are juvenile and young-onset different? *Mov Disord.* 9: 539-544.
- Nakanishi H. y Kita S.T. (1987) Intracellular study of rat substantia nigra pars reticulata neurons in an vivo slice preparation: Electrical membrane properties and response characteristic to subthalamic stimulation. *Brain Res.* 437: 45-55.
- Nishino H., Hashitani T., Kumazaki M., Sato H., Furuyama F., Isobe Y., Watari N., Kanai M. y Shiosaka (1990) Long-term survival of grafted cells, dopamine synthesis/release, synaptic connections and functional recovery after transplantation of fetal nigral cell in rats with unilateral 6-OHDA lesions in the nigrostriatal dopamine pathway. *Brain Res.* 538: 83-93.
- Ogawa N. (1998) Early introduction of dopamine agonists in the long-term treatment of Parkinson's disease. *Neurology.* 51 (Suppl 2): S13-S20.

- Ogawa N., Tanaka K., Asanuma M., Hawaii M., Masumizu T., Koho M. y Mori A. (1994) Bromocriptine protects mice against 6-hydroxydopamine and scavenges hydroxyl free radicals in vitro. *Brain Research* 657: 207-213.
- Olanow C.W., and Tatton W.G. (1999) Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu. Rev. Neurosci.* 22:123-144.
- Østergard K. (1993) Organotypic slice cultures of the rat striatum-I A histochemical and immunocytochemical study of acetyltransferase, glutamate decarboxylase and GABA. *Neurosci.* 53(3) : 679-693.
- Otero-Siliceo E., Abascal-Arias M.R., Alanís-Quiroga M., et. al. (1996) Parkinson enfoque al futuro. Fondo de Cultura Económica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- Oyama Y., Okasaki E., Chikaisha L., Nagano T. y Sadakata C. (1996) Oxidative stress induced increase in intracellular Ca^{2+} and Ca^{2+} -induced increase in oxidative stress: An experimental model using dissociated rat brain neurons. *Jpn.J. Pharmacol.* 72:381-385.
- Palmi M., Tchuisseu G., Fusi F., Sgaragli G.P., Dixon H.B.F., Frosini M. Y Tiptons K.F. (1999) Potentiation of mitochondrial Ca^{2+} sequestration by taurine. *Biochemical Pharmacology.* 58: 1123-1131.
- Pastor P. y Tolosa E. (2001) La enfermedad de Parkinson: diagnóstico y avances en el conocimiento de la etiología y en el tratamiento. *Medicina Integral* 37 (3): 104-117.
- Parent A. and Hazrati L-N. (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortical-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res. Rev.* 20 :91-127.
- Paxinos G. y Watson C. (1986) The rat brain in stereotaxic coordinates. 2nd. Edn. Academic Press. New York.
- Penny G.R., Aesharous S. y Kitai S.T. (1986) The glutamate decarboxylase, Leucine-enkephalin, methionine-enkephalin and substantia P immunoreactive neurons in the neostriatum of the rat and cat: Evidence for partial population overlap. *Neuroscience* 17(4): 1011-1045.
- Perry T.L., Young V.W. (1986) Idiopathic Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and glutathione metabolism in the substantia nigra of the patients. *Neurosci Lett.* 67:269-74.

- Pickel V.M., Jonson E., Carson M. y Chan J. (1992a). Ultrastructure of spared dopamine terminals in caudate-putamen nuclei of adult rats neonatally treated with intranigral 6- Hidroxidopamine. *Developmental Brain Res.* 70, 75-86.
- Pickel V.M., Chan J. y Sesack S.R. (1992b). Cellular basis for interactions between catocholaminergic afferents and neurons containing leu-enkephalin-like inmunorreactivity in rat caudate-putamen nuclei. *Journal of Neurosci Res.* 31, 212-230.
- Polimeropoulos M.H., Lavedan, C. Leroy, E. Ide, S.E. Dehejia A. (1997) Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson´s disease. *Science.* 274:1197-1199.
- Pollack P., Benazzouz A.L., Krack P., Limousin P., Benazzouz A. (1998) Deep Brain Stimulation. En Jankovic J, Tolosa E, editores: *Parkinson's disease and Movement Disorders* (3.a ed.). Baltimore: Williams and Wilkins. 1085-1101.
- Ramaker C., Van de Beeck J.T.W., Finken J.J.M. and Van Hilten J.J.B. (2000) The efficacy and safety of adjunct Bromocriptine therapy for levodopa-induced motor complications: A systemic review. *Movement Disorders.* 15 (1): 54-64.
- Reiner A., Brauth S.E. y Karten H.J. (1984) Evolution of the amniote Basal ganglia. *TINS* 7(9): 320-325.
- Reiner A. y Anderson K.D. (1990) The patterns of neurotransmitter and neuropeptide co-occurrence among striatal projection neurons: conclusions based on recent findings . *Brain Res: Rev.* 15:251-265.
- Renodon A., Boucher J.L., Sari M.A., Delaforge M., Ouazzani J. y Mansuy D. (1997) Bromocriptine is a strong inhibitor of brain nitric oxide synthase : Possible consequences for the origing of its therapeutic effects. *FEBS Letters* 406: 33-36.
- Rinne U.K., Bracco F., Chouza C., Dupont E., Gershanik O., Martí-Massó J.F. (1997) Cabergoline in the treatment of early Parkinson's disease: results of the first year of treatment in a double-blind comparison of cabergoline and l-DOPA. *Neurology.* 48: 363-368.
- Rinwald E. y Vigouret J.M. (1988) Parkinsonian syndromes and Parkinson´s disease . Sandoz pp1-27.
- Robbins T.W. y Everitt B.J.(1992) Fuctions of dopamine in the dorsal and ventral striatum. *Seminars in the Neuroscience.* 4 (2): 119-128.

- Roibó N., Schöpfer F.J., Boveris A.D., Cadenas E. y Poderoso J.J. (2002) The reaction of nitric oxide with 6-hydroxydopamine: implications for Parkinson's disease. *Free radical Biology and Medicine* 32(2): 115-121.
- Rodriguez M.C., Obeso J.A. and Alanow C.W. (1998) Subthalamic nucleus-mediated excitotoxicity in Parkinson's disease: a target for neuroprotection. *Ann. Neurol.* 44 (1): S175-S188.
- Ruggieri S., Stocchi F., Bramante L. et al. (1994) MAO-A inhibitor (moclobemide) has a symptomatic effect in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 9 (Supl 1): 72.
- Sandler M. Feuerstein C. y Scantton B. (1987) Neurotransmitter interactions in the basal ganglia. Raven Press, N.Y.
- Saransaari P. and Oja S.S. (1999) Taurine release is enhanced in cell-damaging conditions in cultured cerebral cortical astrocytes. *Neurochem Res.* 24(12): 1523-1529.
- Saransaari P. and Oja S.S. (2000) Involvement of metabotropic glutamate receptors in ischemia-induced taurine release in the developing and adult hippocampus. *Neurochemical Research* 25(8): 1067-1072.
- Sawada H., Mashakasu I., Kihara T., Urushitani M., Akaike A., Kimura J. y Shimohama S. (1998) Dopamine D₂-type agonist protect mesencephalic neuron from glutamate neurotoxicity: Mechanisms of neuroprotective treatment against oxidative stress. *Annals of neurology*, vol 44(1): 110-119.
- Schapira A.H.V., Cooper J.M., Dexter D. (1990) Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 54: 823-827.
- Schmit R., Ingvar M., Lindvall O., Stenevi U. y Bjorklund A. (1982) Functional activity of substantia nigra grafts reinnervating striatum: Neurotransmitter metabolism and (C¹⁴)2-deoxy-D-glucose autoradiography. *J. Neurochem.* 38: 737-748.
- Schuller-Levis G., Quinn M.R., Wright C. y Park E. (1994) Taurine protects against oxidant-induced lung injury: possible mechanism(s) of action. En: R.J. Huxtable y D. Michalk (eds) *Taurine in health and disease*. Plenum Press, N.Y. pp. 31-39.
- Schuwab R.S., England A.C.Jr. y Poskanzer D.C. (1969) Amantidine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 208: 1168-1170.

- Schwartz J., Giros B., Martres M. y Sokoloff P. (1992) The dopamine receptor family: Molecular biology and pharmacology. *Seminars in The Neurosciences*. 4(2): 99-108.
- Seeman P. and Niznik. (1990) Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia: *FASEBJ*. 4:2737-2744.
- Segovia J., Vergara P., Brenner M. (1998) Astrocyte-specific expresión of tyrosine hydroxylase alter intracerebral gene transfer induces behavioural recovery in experimental parkinsonism. *Gene Ther* 5: 1650-1655.
- Segura T., Galindo, M.F., Rallo-Gutiérrez B., Ceña V., Jordán J. (2003) Dianas farmacológicas en las enfermedades neurodegenerativas. Revisión en neurociencias; editor J.V: Sánchez-Andrés. *Rev Neurol*; 36 (11): 1047-1057.
- Shannon K.M., Bennett J.P.Jr, Friedman J.H. (1997) Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as a monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurology*. 49: 724-728.
- Shen Y., Muramatsu S. I., Ikeguchi K., Fujimoto K.I., Fan D.S., Ogawa M., et. Al. (2000) Triple transduction with adeno-associated virus vector expressing tyrosine hydroxylase, aromatic-L-amino-acid decarboxylase, and GTP cyclohydrolase I for gene therapy of Parkinson's disease. *Hum. Gene Ther*. 11: 1509-1519.
- Shoulson I. (1998) Where do we stand on neuroprotection? Where do we go from here? *Movement Disorders*. 13 (suppl 1): 446-48.
- Sidhu A. (1998) Coupling of D₁ and D₅ dopamine receptors to multiple G proteins. *Molecular Neurobiology* 16 (2): 125-134.
- Sies H., Stahl W., Sundquist A.R. (1992) Antioxidant function of vitamins (vitamins E and C, β -carotene and others carotenoids). In: *Beyond deficiency: new views on the function and health benefits of vitamins* (ed Machlin LJ, Sauberlich HE).
- Singer T.P., Castagnoli N. Jr., Ramsay R.R., Trevor A.J. (1987) Biochemical events in the development of parkinsonism induced by 1-methyl-4phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *J. Neurochem*. 49: 1-8.
- Sivam S.P., Breese J.R., Krause J.E., Napier T.C., Mueller R.A. y Hong J.S. (1987) Neonatal and adult 6-hydroxydopamine-induced differentially alter tachkinin and enkephalin gene expression. *Journal of Neurochem*. 49: 1623-1633.

- Smith Y. y Parent, A. (1988) Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain Res.* 453: 353-356.
- Smith Y., Bevan M.D., Shink E. and Bolam J.P. (1998) Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience.* 86 (2): 353-387.
- Sonsalla P.K., Giovanni A., Sieber B.A., Donne K.D., Manzano L. (1992) Characteristic of dopaminergic neurotoxicity produced by MPTP and methamphetamine. *Ann NYAS* 648: 229-238. En: Alexi T., Borlogan C.V., Faull R.L.M., Williams C.E. Clark R.G., Gluckman P.D., Hughes P.E. (2000) Neuroprotectives strategies for basal ganglia degeneration: Parkinson's and Huntington's diseases: *Progress in Neurobiology* 60: 409-470.
- Soto-Otero R., Mendez-Alvarez E., Herminda-Ameijeiras A., Muñoz-Patiño A.M. and Labandeira-Garcia J.L. (2000) Autoxidation and neurotoxicity of 6-H-hydroxidopamine in the presence of some antioxidants: Potential implication in relation to the pathogenesis of Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 74: 1605-1612.
- Spencer T.S., Parker W.D., Bennet J. (1994) L-Dopa increases nigral production of hydroxyl radicals in vivo: potential L-dopa toxicity? *Neuroreport.* 5: 1009-1011.
- Spillantini M.G., Schmidt M.L., Lee V.M.Y., Trojanowski J.Q., Jakes R., Goedert M. (1997) α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature*;338:839-840.
- Sternic N., Kacar A., Filipovic S., Svetel M., Kostic V. (1998) The therapeutic effect of moclobemide, a reversible selective monoamino oxidase A inhibitor in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 21: 93-96.
- Stoof J.C., Drukarch B., DeBoer P., Westerink B.H.C. y Groeneweger H.J. (1992) Regulation of the activity of striatal cholinergic neurons by dopamine. *Neurosci.* 47(4): 755-770.
- Suzuki T., Akaike N., Ueno K., Tanaka Y., Himori N. (1995) MAO inhibitors, clorgyline and lazabemide prevent hydroxyl radical generation caused by brain ischemia/reperfusion in mice. *Pharmacology.* 50: 357-362
- Takada M., Itoh K., Sugimoto T. Y., Mizuno N. (1985) Topographical projections from the thalamus to the putamen in the cat. *Neuroscience* 54: 207-212.

- Takashima H., Tsujihata M., Kishikawa M. y Freed W. (1999) Bromocriptina protects dopaminergic neurons from levodopa-induced toxicity by stimulating D₂ receptor. *Experimental Neurology* 159: 98-104.
- Tanaka M., Sotomatsu A., Yoshida T., And Hirai S. (1995) Inhibitory effects of bromocriptine on phospholipid peroxidation induced by L-dopa and iron. *Neurosci. Letter*. 183: 116-119.
- Tang X.W., Deupree D.L., Sun Y., Wu J.Y. (1996) Biphasic effect of taurine on excitatory amino acids-induced neurotoxicity. [Journal article] *Advances in experimental medicine and biology*. 403: 499-505
- Tang X.W., Hsu C.C., Schloss J.V., Faiman M.D., Wu E., Chao-Yuh Y.. and Jang-Yen W. (1997) Protein phosphorylation and taurine biosynthesis in vivo and in vitro. *The Journal of Neuroscience* 17 (18): 6947-6951.
- Tanner C.M. And Langton J.W. (1990) Do environmental toxins cause Parkinson's disease? A critical review. *Neurology* 40:17-30.
- Tassin J., Durr A., De Broucker T., Abbas N., Bonifati V., De Michele G. (1998). Chromosome 6-linked autosomal recessive early-onset Parkinsonism: linkage in European and Algerian families, extension of the clinical spectrum, and evidence of a small homozygous deletion in one family. The French Parkinson's Disease Genetics Study Group, and the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. *Am J Hum Genet*; 63: 88-94.
- Thoenen H. y Tranzer J.P. (1973) *Ann Rev. Pharmac.* 132:169-180. En: García-Hernández, F. Y Massieu-Trigo; L. *Las enfermedades de Alzheimer y Parkinson: Avances Teóricos y Experimentales.* *Ciencia*,44: 455-468.
- Tolosa E., Martí M.J., Valldeorila F. y Molinuevo J.L. (1998) History of levodopa and dopamine agonists in Parkinson's disease treatment. *Neurology*. 50(suppl 6) : S2-S10.
- Tornero D., Ceña V., González-García C. y Jordán J. (2002) Papel del poro de permeabilidad transitorio mitocondrial en los procesos neurodegenerativos. *Revista de Neurología*. 35 (4): 354-361.
- Trabace L., Kendrick K.M. (2000) Nitric oxide can differentially modulate striatal neurotransmitter concentrations via soluble guanylate cyclase and peroxynitrite formation. *J Neurochem* 75:1664-1674.

- Ungerstedt U. (1968) 6-hidroxidopamine induced degeneration of central monoaminergic neurons. Eur. J. Pharmacol. 5, 107-110.
- Ungerstedt U. y Arbuthnott, G.W. (1970) Quantitative recording of rotational behavior in rat after 6-hidroxidopamine lesions of the nigrostriatal dopamine system. Brain Res. 24, 485-493.
- Ungerstedt U. (1971a) Striatal dopamine release after anphetamine or nerve degeneration revealed birotational behavior. Acta Physiol. Scand. Sup. 367, 69-93.
- Ungerstedt, U. (1971b) Postsynaptic supersensitivity after 6-OHDA induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. Acta Physiol. Scand. Sup. 367, 69-93.
- Ungerstedt U. (1971c) Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. Acta physiol. scand. 367, 95-122.
- Urushitani M., Nakamizo T., Inoue R., Sawada H., Kihara T., Honda K., Akaike A. And Shimohama S. (2001) N-Metil-D-Aspartate receptor-mediated mitochondrial Ca² overload in acute excitotoxic motro neurons death: A mechanism distinct from chronic neurotoxicity after Ca² influx. Journal of Neuroscience research 63: 377-387.
- Varon J. and Jacobs, M.B. (1991) Treating the progressive stages of Parkinson's disease Postgrad-Med. 90(1): 63-66.
- Velasco F. (1986) Enfermedad de Parkinson. Arch. Invest. Med. Mexico, 10:108-117.
- Verhaghen Metman L., Del Dotto P., Van den Munckhof P., Fang J., Mouradian M.M., Chase T.N.(1998) Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. Neurology 50: 1323-1326
- Voorn P. y Bujis R.M. (1987) Ultrastructural demonstration of dopamine in the central nervous system. <En: Steinbush, H:W:M: (Ed) Monoaminergic neurons: Light microscopy and ultrastructure. John Wile & Sons.
- Waters C.M., Peck R., Rossor M., Reynolds G.P. y Hunt S. P. (1988). Immunocytochemical studies on the basal ganglia and substania nigra in Parkinson's disease and Huntington's chorea. Neurosci. 25,2, 419-438.
- Weber E., Evans C.J. y Barchas J.D. (1982) Predominance of the amino-terminal octapeptides fragment of dynorphin in rat brain regions. Nature 299: 77-79.

- Weiner J.W. (1999) The initial treatment of Parkinson's disease should begin with levodopa. *Movement Disorders*. 14 (5): 716-724.
- White L.E., Hodges H.D., Carnes K.M., Price J.L., Dubinsky J.M. (1994) Colocalization of excitatory and inhibitory neurotransmitter markers in striatal projection neurons in the rats. *The Journal of Comparative Neurology*. 339: 328-340.
- Wichmann T. y DeLong M.R. (1993) Pathophysiology of parkinsonian motor abnormalities. En: Narabayashi, H.; Nagatsu, T., Yanagisawa, N. y Mizuno, Y. (Eds) *Advances in Neurology*, vol 60, Raven Press, Ltd. New York.
- Wilson J.C. (1998) The basal ganglia. In: Gordon M. Shepard (Ed.) *The synaptic organization of the brain*. Fourth edition. Oxford University Press. New York. pp. 329-375.
- Wilson C.J. y Groves P.M. (1980) Fine structure and synaptic connection of common spiny neurons of the rat neostriatum: A study employing intracellular injection of horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.* 194: 599-615.
- Winn P. (1991) Excitotoxins as tools for producing brain lesions. En: Conn, P.M. (Comp) *Lesion and transplants*. *Methods in Neurosciences* vol 7 Academic Press inc.
- Wolters CH. E., Tissingh G., Bergsmans L.M. y Kuiper M. (1995) Dopamine agonists in Parkinson's disease. *Neurology (Suppl 3)*: S28-S34.
- Wood N. (1998) Genetic risk factors in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*
- Wu J.Y., Tang X.W. and Tsai W.H. (1992) Taurine receptor: Kinetic and pharmacological studies. En: B. Lombardini, S.W. Schaffer y J. Azuma (eds.) *Taurine nutritional value and mechanisms of action*. Plenum press. N.Y. pp.263-269.
- Yahr M.D., Mendoza M.R., Moros D. And Gergmann K.J. (1983) Treatment of Parkinson's disease in early and late phase. Use of pharmacological agents with special references to deprenyl (selegiline). *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 95: 95-102.
- Yamamoto M. (1998) Do dopamine agonists provide neuroprotection. *Neurology*. 51 (suppl 2) : S10-S12

- Yamori Y., Nara Y., Ikeda K. y Mizushima S. (1996) Is taurine a preventive nutritional factor of cardiovascular disease or just a biological marker of nutrition ? En: Huxtable (ed.) Taurine 2. Plenum press. N. Y. pp. 623-629.
- Yoshikawa D.M., Manamiyama Y., Naito Y. And Kondo M. (1994) Antioxidant properties of Bromocriptine a dopaminergic agonist. J. Of Neurochemistry. 62:1034-1038.
- Yu S.P., Canzoniero L.M., Choi D.W. (2001) Ion homeostasis and apoptosis. Curr. Opin. Cell Biol. 13: 405-411.
- Yurek D.M. and Sladek J.R. (1990) Dopamine cell replacement: Parkinson's disease. Ann Rev Neurosci. 13: 415-440.
- Zigmond M.J., Abercrombie E.D., Berger T.W., Grace A.A. y Stricker E.M. (1990) Compensations after lesions of central dopaminergic neurons: some clinical and basic implications. TINS 13, 7: 290-295.
- Zigmond M. J. and Stricker E. M. (1972) Deficits in feeding behaviour after intraventricular injection of 6-hydroxydopamine in rats. Science 177, 1211-1214.
- Zigmond M. J. and Stricker E. M. (1973) Recovery of feeding and drinking by rats after intraventricular 6-hydroxydopamine or lateral hypothalamic lesions. Science 182, 717-720.
- Zhong I.T., Kane D.J., Bredesen D.E. (1993) Bcl-2 blocks glutamate toxicity in neural cell lines. Brain Research. 19: 353-355.

ABREVIATURAS

EP	Enfermedad de Parkinson
DA	Dopamina
GB	Ganglios Basales
NE	Núcleo Estriado
SN	Substancia Nigra
SNc	Substancia Nigra Compacta
SNr	Substancia Nigra Reticular
GPI	Globo Pálido Interno
GPe	Globo Pálido Externo
NST	Núcleo Subtalámico
ROS	Especies Reactivas de Oxígeno
CAT	Catalasa
SOD	Superóxido Dismutasa
GSH-Px	Glutati6n Peroxidasa
NOSn	Óxido Nítrico Sintasa Neuronal
O ⁻ ₂	Anión Superóxido
H ₂ O ₂	Peroxido de Hidrógeno
OH [•]	Radical Hidroxilo
NO	Oxido Nítrico
ONOO ⁻	Peroxinitrito
MAO	Monoaminoxidasa
6-OHDA	6-Hidroxidopamina (2,4,5 Trihidroxifeniletilamina)
MPTP	1-Metil-4,Fenil-1,2,3,6-Tetrahidropiridina
TH	Tirosina Hidroxilasa