



Incertidumbres bioquímicas de la enfermedad Parkinson

José Perea Sasiaín, D.M.C.

ABSTRACT

The metabolism of levodopa is summarized emphasizing the high probability of physiological opiate formation in the normal human being.

RESUMEN

Se resume el metabolismo de la levodopa realzando la alta probabilidad de la formación fisiológica de opiáceos a partir de ella en el ser humano normal.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los múltiples factores causales, coadyuvantes y desencadenantes de las diversas manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson y de los diferentes parkinsonismos, el deterioro bioquímico que explica la carencia de dopamina es la muy baja actividad (1) de 3-tirosinmonooxigenasa (TH), en las neuronas melánicas.

La tirosina es un aminoácido parcialmente esencial para el ser humano pues la fenilalanina lo suple totalmente salvo por la falta genética de la 4 fenilalaninmonooxigenasa correspondiente, falla que antes redundaba fatalmente en la oligofrenia fenilpirúvica. En

todo caso el organismo humano no es capaz de ensamblar anillos benceno.

La Dopa* fue sintetizada inicialmente por Funk (2), ésta es muy oxidable, especialmente en soluciones con pH > 8 y su cadena lateral es mas reactiva que la de sus antecesores. La configuración L de este aminoácido se denomina levodopa y se forma en muchas especies vegetales y animales **.

La levodopa en el organismo humano es la base de la síntesis de los neurotransmisores adrenérgicos, codeína y morfina y de la de melanina. Al menos dos de estas vías metabólicas se hallan en las neuronas melánicas de la sustancia negra (SN), el núcleo dorsal del neumogástrico, el locus coeruleus, núcleo dorsal del raquí y sustancia innominada (3).

La TH de la médula de la glándula suprarrenal fue aislada y caracterizada por Nagatsu (4); requiere hierro para su actividad y tetrahidropteridina como cofactor. La TH de las neuronas melánicas humanas no ha sido aislada, ni caracterizada y para su localización se utilizan inmunoglobulinas marcadas contra la primera; probablemente son isoenzimas.

El papel que realiza la tirosinasa en la formación de levodopa para la vía adrenérgica, como sostiene Birkmayer (5), no debería ser considerable teniendo en cuenta que la médula suprarrenal (MSR) no tiene melanosomas y que la producción de melanina en melanocitos normales está ubicada en éstos. Se sabe que el complejo tirosinasa es una metaloproteína que contiene cobre, pero la TH de la MSR utiliza hierro. Parece improbable que el primer paso en la oxidación de la tirosina a levodopa utilice dos metales diferentes para cada una de estas vías metabólicas.

Decarboxilacion de la levodopa

Una decarboxilasa (DC) produce dopamina a partir de la levodopa. La DC mejor caracterizada y disponible en el comercio es la del *Streptococcus faecalis*. Actualmente la falta de caracterización de esta enzima o complejo enzimático en el humano determina que se utilice el nombre del grupo de decarboxilasas de los aminoácidos aromáticos (DCAA) aun cuando desde los primeros trabajos publicados se estableció que la selectividad hacia la levodopa es mayor en ciertos sistemas enzimáticos. Es muy conveniente la inhibición selectiva de estas enzimas de

la mucosa intestinal y otros tejidos para evitar la formación periférica de dopamina, lo cual permite dosis menos altas de levodopa para lograr idéntico efecto en el sistema nervioso central. Las DCAA requieren piridoxal fosfato como cofactor.

Metabolismo de la dopamina

La dopamina es metabolizada por dos vías principales: hidroxilación en posición β que lleva a la formación de noradrenalina y adrenalina y la desaminación que produce 3,4 dihidroxifenilacetaldehído compuesto inicial altamente reactivo, que se oxida a ácido 3,4 dihidroxifenilacético. Parece poco probable la liberación de amoníaco, compuesto tóxico por su alta reactividad y una transaminación es mas concebible. La formación de radicales libres de oxígeno constituye un factor bien conocido y debatido. El grupo fenólico de la posición 3 se suele metilar y se forman así compuestos menos reactivos.

Formación de opiáceos

Desde 1925 Robinson postuló la reacción de la dopamina con el aldehído re-

sultante de su desaminación como primer paso en la síntesis de la morfina por la adormidera (*papaver somniferum* L.) dando lugar a la norlaudanosolina o tetrahidropapaverolina (THP). Cantidades muy apreciables de esta sustancia así como de codeína y morfina se determinaron en personas que ingieren levodopa (6). Esto indica que sistemas enzimáticos en el ser humano sintetizan opiáceos y que estas sustancias deben desempeñar normalmente un papel importante en el funcionamiento del sistema nervioso central.

CONCLUSIONES

El aporte masivo de levodopa exógena se metaboliza por diversas vías lo que determina variaciones individuales en su efecto en el sistema nervioso central, caso de inhibición de su decarboxilación periférica. La producción de codeína y morfina implica la presencia de un sistema altamente organizado, es el correspondiente en la adormidera (*Papaver somniferum* L.) y muchas especies animales, ya que se admiten varias etapas en estas síntesis (7). La formación de morfina endógena explicaría la abundancia de receptores neuronales μ , selectivos para ella y abre

un amplio panorama de estudio para su acción somnífica, en los mecanismos de placer y del dolor y en los de estabilidad sensorial. La adicción a la morfina exógena se explicaría por la inhibición de alguno de los sistemas enzimáticos para su formación *in-situ*.

Notas *Abreviatura original del alemán DiOxyPhenylAlanin.

**Torquatti aisló el aminoácido natural o levodopa de la vaina verde de la haba (*Vicia faba* L.) y Guggenheim estableció su estructura y la encontró igual a la del producto sintetizado por Funk, salvo por tener la configuración L. Hay levodopa en cantidades muy apreciables en otros vegetales principalmente la judía aterciopelada, o frijón terciopelo, *Mucuna deeringianum* (Bort) Small y otras semillas del género *Mucuna*, y el látex de *Euphorbia lathyris* L. Las enzimas responsables han sido poco investigadas en especies vegetales, que la acumulan, por carecer o no expresarse las que catalizan pasos subsiguientes del metabolismo de la levodopa en muchas otras especies vegetales en que es intermediario en la síntesis de catecolaminas, sustancias melánicas, alcaloides. Se han clonado y secuenciado las TH de bilharzia, trucha y anguila entre otras especies animales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haavik J, Tosta K. Tyrosine hydroxylase and Parkinson's disease. *Molecular Neurobiology* 1998;16: 285-309.
2. Funk C. Synthesis of dl-3,4 dihydroxyphenyl alanine. *Journal of the Chemical Society* 1911;99: 554-557.
3. Teixeira F, Chávez M L. Cambio histopatológico en la enfermedad de Parkinson, En *Parkinson: enfoque al futuro*. Otero-Siliceo E., Coordinador, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México, Fondo de Cultura Económica, México, 1996
4. Nagatsu T, Levitt N M, Udenfriend S. Tyrosine Hydroxylase. The initial step in norepinephrine synthesis. *Journal of Biological Chemistry* 1964; 239:2910-2918.
5. Birkmayer W, Danielczyk W. La enfermedad de Parkinson. Halberstadt C. Trad. Herder, Barcelona, 1997.
6. Matsubara K, Fukushima S, Akane A, Kobayashi S, Shiono H. Increased urinary morphine, codeine and tetrahydropapaveroline in parkinsonian patient undergoing L-3,4 dihydroxyphenyl alanine therapy: a possible biosynthetic pathway of morphine from L-3,4 dihydroxyphenylalanine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1992; 260: 974-978.
7. Benyhe S. Morphine: new aspects in the study of an ancient compound. *Life Sciences* 1994; 55:969-979.