

Necesidad de neuroprotección en la enfermedad de Parkinson

Pedroso Ibáñez Ivonne,* Aguiar Rodríguez Anubis,* Bringas Vega Maria Luisa,*

Álvarez Sánchez Mario,* Álvarez González Lázaro,* Díaz de la Fé Amado,* Padrón Sánchez Arnoldo*

RESUMEN

La EP es una afección neurodegenerativa relacionada con la edad y su etiología no se conoce; actualmente se plantea que es probable que se trate de una combinación entre factores genéticos y ambientales que conllevan a la degeneración de las neuronas nigrales dopaminérgicas. En relación al manejo terapéutico de la EP, el conocimiento de las bases bioquímicas de la enfermedad ha ayudado a encontrar fármacos que pretenden restaurar la función perdida del sistema dopaminérgico nigroestriatal. A pesar de las más modernas terapias, nuestros pacientes continúan evolucionando a la discapacidad progresiva. Actualmente, el abordaje farmacológico resulta insuficiente para detener la degeneración de las neuronas dopaminérgicas y mantener el beneficio del control motor. Hoy tenemos el reto de trabajar en la dirección de desarrollar una terapéutica, que aplicada en los primeros estadios de la EP sea capaz de enlentecer, detener o revertir su evolución clínica. El uso clínico de agentes neuroprotectores se ha obstaculizado por su toxicidad o por haberse demostrado su ineficacia (coenzima Q, riluzole, selegilina, etc.). En estudios de laboratorio se han obtenido drogas neuroprotectoras potenciales, pero los marcadores clínicos pueden confundirse con efectos beneficiosos sintomáticos al tratamiento y los marcadores imagenológicos pueden afectarse por los cambios farmacológicos y farmacodinámicos resultantes. La comprensión de los mecanismos responsables de la degeneración neuronal permitirá el desarrollo de los agentes neuroprotectores a que actualmente no hay drogas o terapias que bloqueen totalmente la progresión de la EP.

Palabras clave: enfermedad neurodegenerativa, neuroprotección, enfermedad de Parkinson.

Necessity of a neuroprotective therapy in the treatment of Parkinson's disease (PD)

ABSTRACT

PD is a neurodegenerative affection of unknown etiology related to age. Currently a combination of genetic and environmental factors that lead to the degeneration of dopaminergic nigral neurons is the considered probability. The knowledge of biochemical bases of the disease has helped to find medications that pretend to restore the function or avoid the loss of the nigrostriatal dopaminergic system. In spite of most updated therapies, our patients continue to a progressive disability. At present time the pharmacological approach is insufficient to stop the degeneration of dopaminergic neurons and to maintain the benefit of motor control. Nowadays we have the challenge to work in the development of a therapy that applied in earlier stages of PD be capable to slow down, stop or revert its clinical evolution. The clinical use of neuroprotective agents has had the obstacle of its toxicity or lack of efficacy (coenzyme Q, riluzole, selegiline, etc.). At lab studies, potential neuroprotective drugs have been obtained, but clinical markers can be confused with symptomatic markers that can be affected due to pharmacological changes and resulting pharmacodynamics. There are no drugs or therapies that totally block the progression of PD. The comprehension of responsible mechanisms of neuronal degeneration will lead to the development of neuroprotective agents.

Key words: Neurodegenerative affection, neuroprotection, Parkinson's disease.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una afección neurodegenerativa relacionada con la edad,¹⁻³ que ocupa el segundo lugar en frecuencia de presentación en el mundo en este grupo, después de la Enfermedad de Alzheimer.¹

Los cambios patológicos que la distinguen son la formación de agregados de proteínas anormales, llamados inclusiones intracitoplasmáticas o Cuerpos de Lewy⁴ y la muerte de células dopaminérgicas en la *sustancia nigra*, con la disminución consiguiente de los niveles de dopamina.⁵ No obstante, existe una compleja disfunción neuroquímica

que involucra diversos sistemas de neurotransmisores, además de la dopamina, entre ellas las neuronas específicas en los ganglios autonómicos, médula espinal y neocorteza.^{6,7}

Actualmente se reconoce que los síntomas clínicos de la enfermedad surgen en individuos en que la enfermedad lleva años en su evolución preclínica.⁸ Después de su debut, a pesar del uso de los fármacos que constituyen el tratamiento sintomático, el cuadro clínico empeora con una inevitable progresión, ocasionando complicaciones que conllevan a la pérdida de las habilidades de la vida cotidiana y de la deambulacion independiente,⁹ la consecuencia es la discapacidad para trabajar socialmente y para mantener las actividades de la vida cotidiana.¹⁰

En relación al manejo terapéutico de la EP, las neurociencias durante las últimas décadas han avanzado

* Clínica de Trastornos del Movimiento y Neurodegeneraciones, CIREN. Cuba.

rápidamente en el conocimiento de las bases bioquímicas y en encontrar fármacos que intentan restaurar la función perdida del sistema dopaminérgico nigroestriatal.¹¹

En los primeros estadios, los síntomas se controlan bien con levodopa y agonistas dopaminérgicos;¹² sin embargo, más tardíamente la mayoría de los casos evoluciona hacia complicaciones motoras relacionadas con el uso de la medicación y otros síntomas que no responden a la estimulación dopaminérgica.^{13,14}

Hasta este momento, con las estrategias de tratamiento actual, se ha cambiado la evolución natural de la enfermedad, pero no se ha modificado suficientemente, detenido la progresión, ni se han controlado las complicaciones evolutivas.^{9,15}

Por esta razón, se convierte en prioridad encontrar una manera de abordar la neuroprotección en el curso de la EP, que de ser suficientemente potente puede funcionar como un tratamiento curativo.

MECANISMOS DE MUERTE CELULAR

Es importante la comprensión de los mecanismos responsables de la degeneración neuronal en el desarrollo de los agentes neuroprotectores. Actualmente se considera que la causa, en relación a etiología y patogénesis, es probablemente multifactorial.

En un pequeño número de pacientes con formas familiares es conocido el papel de factores genéticos como agentes causales; se han reconocido mutaciones en varios genes que dan como resultado cuadros parkinsonianos: PARK1 por disfunción del gen de la α -sinucleína, PARK 2 por disfunción del gen Parkin, PARK 5 disfunción de ubiquitin carboxiterminal hidrolasa, PARK6 disfunción de PINK 1, PARK7 disfunción de DJ-1, PARK 8 disfunción de LRRK2.¹⁶

Sin embargo, en la mayoría de los portadores de formas esporádicas es más probable que estén relacionados con factores ambientales interactuando con la susceptibilidad genética.¹⁷⁻¹⁹

La contribución de los factores ambientales aún no se conoce totalmente. Algunos tóxicos como el MPTP y los hidrocarburos pueden ser los responsables de pequeñas proporciones de pacientes.^{20,21} En estudios epidemiológicos se ha mostrado que la vida rural,²²⁻²⁵ la relación con la industria agrícola^{6,26} y la exposición a pesticidas incrementa el riesgo de padecer EP;²⁷ mientras que el hábito de fumar y el consumo de café lo disminuyen.²⁸

La patogenia no está totalmente esclarecida pero diversos factores bioquímicos juegan importantes roles en la cascada de eventos relacionados con la disfunción y muerte celular incluyendo:

- **Disfunción mitocondrial.** El defecto en el complejo mitocondrial 1 puede contribuir a la degeneración neuronal porque disminuye la síntesis de Trifosfato de Adenosina (ATP). Muchos tóxicos ambientales como el 1 metil-4 fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) y los pesticidas pueden inhibir la función del complejo 1, provocando el bloqueo de la actividad de los canales electrotransportadores y colapsando la transducción de energía, esto también puede ocurrir mediante las mutaciones en los genes mitocondriales.²⁹
- **Estrés oxidativo.** La mayoría de las neuronas dependen de la energía producida en la mitocondria y altos niveles de especies reactivas al oxígeno tanto como el aumento de los niveles de hierro libre.³⁰ El aumento en la formación de radicales libres puede producir la muerte celular. Además, la auto oxidación de sobredosis de dopamina o levodopa puede producir quinonas de dopamina.³¹ La formación de especies tales como semiquinonas y otros radicales libres puede dañar específicamente los ácidos nucleicos, las proteínas y los componentes lipídicos de la membrana.³²
- **Excitotoxicidad.** La excitotoxicidad es el resultado de la producción de glutamato que puede cambiar la permeabilidad de la célula al calcio a través de puentes con los receptores N-metil-D-aspartato.³² La activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) puede producir una formación excesiva de óxido nítrico, lo que aumenta la neurotoxicidad.³³
- **Deterioro del sistema proteosomal ubiquitina.** La α sinucleína, el gen Parkin o el gen UCH-L1 pueden participar en la neurodegeneración del PD. El gen Parkin codifica para una proteína y actúa como una ligasa de proteína-ubiquitina E3.³⁴ UCH-L1 es la enzima neuroespecífica recicladora de ubiquitina. La disfunción de esos genes puede resultar en el daño en la degradación de la proteína mediada por ubiquitina, que conlleva a la acumulación anormal de proteínas en las neuronas que son tóxicas a través de la activación de la cascada apoptótica mediada por las caspasas y otros mecanismos.³⁵⁻³⁷
- **Neuroinflamación.** Se ha demostrado que la reacción glial y la reacción inflamatoria están presentes en el cerebro de los pacientes con EP. La expresión de la ciclooxigenasa y otros factores asociados con inflamación se encuentran muy elevados y esto sugiere que el daño neuronal mediado por reacción inmune contribuye significativamente al desarrollo de EP.³⁸

La contribución de cada uno de los factores anteriormente citados incide en la degeneración neuronal variando su presencia de un paciente a otro.¹⁶

Toda esta información indica que la muerte celular al menos en parte por la vía de un proceso apoptótico mediado por señales.^{39,40}

Teniendo en cuenta este conocimiento durante la década pasada la tendencia en el tratamiento de la EP fue hacia el desarrollo de nuevas drogas que apuntaran a diferentes blancos y vías de proteger las células dopaminérgicas y otras células relacionadas, que pueden eventualmente cambiar el curso de la enfermedad; pero no se ha logrado droga alguna que produzca efecto neuroprotector permanente en EP.^{39,41}

Actualmente, bajo la consideración de que el EP puede desarrollarse como resultado de diferentes causas, se hace improbable que el tratamiento dirigido a una causa pueda ser útil para todos los síntomas de la enfermedad.

ACERCA DE LAS ESTRATEGIAS DE NEUROPROTECCIÓN QUE SE HAN USADO HASTA LA ACTUALIDAD

Los intentos para modificar el curso de la enfermedad de EP no son nuevos.

El estudio DATATOP demostró que la Selegilina puede retardar la introducción de levodopa por nueve a doce meses, aunque las bases para conocer los mecanismos responsables no se conocen totalmente.^{42,43}

Curiosamente la atención se ha focalizado recientemente en el metabolito de la Selegilina, la desmetilselegilina y otros propargilaminas que han demostrado tener acciones neuroprotectoras potentes *in vitro*, posiblemente a través de interacciones con GAPDH y por su potencial para interferir con programas de protección intrínsecos.

Están pendientes de conocerse los resultados acerca del posible efecto protector de la rasagilina, otro inhibidor de la MAO-B.

Un estudio a baja escala usando tratamiento con altas dosis de coenzima Q10 mostró que estos compuestos bioenergéticos pueden retrasar la progresión clínica cuando se da en pacientes con diagnóstico temprano pero el resultado necesita confirmarse con un ensayo a largo plazo.⁴⁴⁻⁴⁶

Un estudio reciente a gran escala del Riluzole, que es un agente antiglutamatérgico se discontinuó basándose en un análisis de inutilidad.^{47,48}

Los agonistas dopaminérgicos han surgido como importantes candidatos para modificar la enfermedad con base en estudios de laboratorio que han demostrado su capacidad para proteger las neuronas dopaminérgicas y no dopaminérgicas en una variedad de modelos *in vitro* e *in vivo*. Los mecanismos responsables de estos beneficios no se conocen pero pudieran involucrar su capacidad para producir efectos antioxidantes a través de la dismi-

nución de la producción de dopamina y la actividad de barrido de los radicales libres, así como su potencial para interferir con las señales intracelulares proapoptóticas.^{39,49}

Las formas alternativas de modificar la enfermedad basadas primariamente en terapias celulares y/o terapias génicas se desarrollan también para la EP. Ensayos usando tejido mesencefálico fetal transplantado ha demostrado que las células transplantadas pueden sobrevivir formando conexiones con las células huésped y producen dopamina.⁵⁰

Sin embargo, estudios a doble ciego no han demostrado beneficios clínicos significativos después del trasplante.⁵¹

Los factores de crecimiento tales como el GDNF liberado dentro del estriado por infusión directa o por terapia génica han demostrado notables beneficios en modelos de laboratorio y están comenzando a probarse clínicamente.^{52,53}

Estudios preliminares han mostrado que las células madre de origen embriogénico pueden promover la diferenciación en neuronas dopaminérgicas y producir beneficios en ratones con lesiones dopaminérgicas.⁵⁴

Con todas estas opciones terapéuticas, el futuro es promisorio pero queda un largo camino que recorrer en este sentido.

Hasta el momento actual el objetivo de realizar neuroprotección ha fracasado por varias causas. Los estudios de laboratorio han suministrado numerosas drogas candidatas neuroprotectoras pero los resultados clínicos han sido realmente confusos por los efectos sintomáticos que se logran y esto no permite dar una medida inequívoca de la progresión de la enfermedad, propiedad que puede usarse para determinar si la droga tiene efecto neuroprotector.

Las neuroimágenes han proporcionado diferentes instrumentos que se pueden usar como marcadores en estudios de neuroprotección.

La PET ¹⁸F-dopa mide la actividad de la descarboxilasa y β CIT, que mide los transportadores dopaminérgicos.^{55,56}

Estos métodos se basan en la suposición de que las relaciones entre la actividad de la descarboxilasa y/o la actividad de los transportadores de dopamina son fijas y el número de neuronas nigroestriales. Sin embargo, esta relación puede perturbarse por la intervención terapéutica. El rango de muerte de las células nigrales no se conoce a cabalidad; sin embargo, técnicas de imágenes han demostrado que ocurre aproximadamente 10% por año.⁸ En estudios de cruce seccional correlaciona con varias disfunciones motoras.^{15,50}

En pequeñas series de pacientes la F-dopa ha mostrado correlación con densidad de células y dopamina estriatal *postmortem* en la *Sustancia nigra pars compacta*.¹⁴

Esto puede usarse para evaluar la integridad de las neuronas dopaminérgicas presinápticas por la medición del emplazamiento de los transportadores dopaminérgicos, actividad de la descarboxilasa y los transportadores de vesículas monoaminas tipo II.⁵⁵

Estos biomarcadores pueden confundirse con los efectos farmacológicos en señal de respuesta independiente de los cambios en las neuronas dopaminérgicas.⁵⁶

PROBLEMAS ACTUALES

Actualmente los que manejamos estos pacientes diseñamos una estrategia de tratamiento en relación a sus síntomas predominantes y su estadio evolutivo con el objetivo de lograr mejoría sintomática, así como de sus parámetros de calidad de vida personal, familiar y social, pero es necesario encontrar un fármaco que realice verdaderamente neuroprotección, conflicto actualmente no resuelto.

En este momento el ánimo en ese sentido ha mejorado con los recientes avances en la comprensión de las causas de la enfermedad y la posibilidad de introducir terapias potenciales que consigan prevenir la progresión y evitar la discapacidad que experimentan millones de pacientes con PD.

También consideramos que una posibilidad útil podría ser, encontrar una estrategia de tratamiento que tenga la capacidad para actuar sobre varios blancos terapéuticos.

CONCLUSIONES

- La habilidad para enlentecer la progresión de la enfermedad constituye un problema urgente para clínicos, pacientes y familia.
- Es importante encontrar un método para detectar la velocidad de progresión de la enfermedad que pueda usarse para calcular un posible agente neuroprotector pues la medición de la pérdida de neuronas en el presente sólo puede lograrse *postmortem*.
- La neuroprotección puede retrasar la declinación que producen los síntomas motores y preservar la calidad de vida.
- No hay drogas o terapias que bloqueen totalmente la progresión de la EP.

REFERENCIAS

1. Schapira AH, Olanow CW. Neuroprotection in Parkinson disease: mysteries, myths, and misconceptions 1. *JAMA* 2004; 291(3): 358-64.
2. Drijck MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. *European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 10-5.
3. Diederich NJ, Moore CG, Leurgans SE, Chmura TA, Goetz CG. Parkinson disease with old-age onset: a comparative study with subjects with middle-age onset. *Arch Neurol* 2003; 529-33.
4. Halliday GM, Heather McC. Human-based studies on α -synuclein deposition and relationship to Parkinson's disease symptoms. *Experimental Neurology* 2008; 209: 12-21.
5. Moore DJ, West AB. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 2005; 28: 57-87.
6. Braak H, Del Tredici K, Rub U. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
7. Long A, Obeso JA. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol* 2004; 3: 309-16.
8. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 314-9.
9. Kiebert KM. Issues in neuroprotection clinical trials in Parkinson's disease. [Article]. *Neurology New Approaches to Neuroprotective Therapy in Parkinson's Disease* 2006; 66(10): S50-S57.
10. Macphee GJ, Stewart DA. Parkinson's disease. [Miscellaneous Article]. *Reviews in Clinical Gerontology* 2006; 16(1): 1-21.
11. Olanow CW, Schapira AH. Neuroprotection for Parkinson's disease: Prospects and Promises. *Annals of Neurology* 2003; 53(Suppl. 3): S1-S2.
12. Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, Sheff K, Zoghbi S, Zea-Ponce Y. Decreased single-photon emission computed tomographic [123I]beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 589-98.
13. Suchowersky OM, Gronseth GM, Perlmutter JM, Reich SM, Zesiewicz TM, Weiner WJM. Practice Parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. [Article]. *Neurology* 2006; 66(7): 976-82.
14. Rascol O, Payoux P, Ory F. Limitations of current Parkinson's disease therapy. *Ann Neurol* 2003; 53: S3-S15.
15. Bonuccelli UM, Del Dotto PM. New pharmacologic horizons in the treatment of Parkinson disease. [Article]. *Neurology Present and Future Approaches to Parkinson Disease: From Molecular Insights to New Therapeutic Avenues* 2006; 67(7): S30-S38.
16. Litvan IM, Chesselet M-FMP, Gasser TM, Di Monte DAM, Parker DJ, Hagg TM, et al. The Etiopathogenesis of Parkinson Disease and Suggestions for Future Research. Part II. [Review]. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2007; 66(5): 329-36.
17. Lin JJ, Yueh KC, Chang CY, Chen CH, Lin SZ. The homozygote AA genotype of the [alpha]1-antichymotrypsin gene may confer protection against early-onset Parkinson's disease in women. *Parkinsonism & Related Disorders* 2004; 10(8): 469-73.
18. Foltynie T, Sawcer S, Brayne C, Barker RA. The genetic basis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 363-70.
19. Vaughan JR, Davis MB, Wood NW. Genetics of parkinsonism: a review. *Ann Hum Genet* 2001; 65(111): 126.
20. Pezzoli G, Strada O, Silani V. Clinical and pathological features in hydrocarbon-induced parkinsonism. *Ann Neurol* 1996; 40: 922-5.
21. Twelves D, Perkins KS, Perkins KS. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 19-31.
22. Barbeau A, Roy M, Bernier G. Ecogenetics of Parkinson's disease: prevalence and environmental aspects of rural areas. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 36-41.
23. Gorrell JM, Di Monte D, Graham D. The role of the environment in Parkinson's disease. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 652-4.
24. Fall PA, Fredrikson M, Axelson O. Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study of southeastern Sweden. *Mov Disord* 1999; 14: 28-37.
25. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology* 1992; 42: 1328-35.

26. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 1996; 46: 1275-84.
27. Semchuk KM, Lee RF. Parkinson's disease and exposure to rural environmental factors: a population based casecontrol study. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 279-86.
28. Koller W, Vetere-Overfield B, Gray C. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology* 1990; (40): 1218-21.
29. Jenner P. Parkinson's disease, pesticides and mitochondrial dysfunction. *Trends Neurosci* 2001; 24: 245-7.
30. Foley P, Riederer P. Influence of neurotoxins and oxidative stress on the onset and progression of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247: 82-94.
31. Lotharius J, Brundin P. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and alpha-synuclein. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 932-42.
32. Von Bohlen und Halbach O, Schober A, Kriegelstein K. Genes, proteins, and neurotoxins involved in Parkinson's disease. *Progr Neurobiol* 2004; 73: 151-77.
33. Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53: S26-S36.
34. Imai Y, Soda M, Takahashi R. Parkin suppresses unfolded protein stress-induced cell death through its E3 ubiquitin-protein ligase activity. *J Biol Chem* 2000; 275: 35661-4.
35. Nishikawa K, Li H, Kawamura R. Alterations of structure and hydrolase activity of parkinsonism associated human ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 variants. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 304: 176-83.
36. Elbaz A, Levecque C, Clavel J. S18Y polymorphism in the UCH-L1 gene and Parkinson's disease: evidence for an age-dependent relationship. *Mov Disord* 2003; 18: 130-7.
37. Chung KK, Dawson VL, Dawson TM. The role of the ubiquitin proteasomal pathway in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2001; 24(S7): S14.
38. Hunot S, Hirsch EC. Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53(Suppl. 3): S49-S60.
39. Schapira AH. Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2002; 9(Suppl. 3): 7-11.
40. Tatton WG, Chalmers-Redman R, Brown D, Taton N. Apoptosis in Parkinson's disease: signals for neuronal degradation. *Ann Neurol* 2003; 53(Suppl. 3): S61-S72.
41. Goetz C, Koller WC, Poewe O. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl. 4): S1-S166.
42. Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 1364-71.
43. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 176-83.
44. LeWitt PA. Clinical trials of neuroprotection for Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63(Suppl. 2): S23-S31.
45. Beal MF, Matthews RT, Tieliman A. Coenzyme Q10 attenuates the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyridine (MPTP) induced loss of striatal dopamine and dopaminergic axons in aged mice. *Brain Res* 1998; 783: 109-14.
46. Shults CW, Oakes D, Kieburtz KM, Parkinson Study Group. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson's disease: evidence for slowing of the function decline. *Arch Neurol* 2002; 59: 1541-50.
47. Jankovic J, Hunter C. A double-blind, placebo-controlled and longitudinal study of riluzole in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8: 271-6.
48. Rascol O, Olanow W, Brooks D, Brooks D, Truffinet P, Bejuit R, et al. Effect of riluzole on Parkinson's disease progression: a double-blind placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 60(Suppl. 1): A288.
49. Pan TH. Biological effects of pramipexole on dopaminergic neuron-associated genes: relevance to neuroprotection. *Neurosci Lett* 2008; [In press].
50. Olanow CW, Freeman TB, Kordower JH. Fetal nigral transplantation as a therapy for Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 1996; 19: 102-9.
51. Freed CR, Greene PE, Breeze RE. Embryonic dopaminergic tissue transplants in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710-9.
52. Le WD, Jankovic J. Are dopamine receptor agonists neuroprotective in Parkinson's disease? *Drug Aging* 2001; 18: 389-96.
53. Nutt JG, Burchiel KJ, Comella CL. ICV GDNF Study Group. Randomized double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factors (GDNF) in PD. *Neurology* 2003; 60: 69-73.
54. Annett LE, Martel FL, Rogers DC, Ridley RM, Baker HF, Dunnett SB. Behavioral assessment of the effects of embryonic nigral grafts in marmosets with unilateral 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Exp Neurol* 1994; 125(2): 228-46.
55. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93-101.
56. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs. levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002; 287: 1653-61.



Correspondencia: Dra. Ivonne Pedroso Ibáñez
Clínica de Trastornos del Movimiento
y Neurodegeneraciones
Ave. 25 No. 15805 entre 158 y 160, Playa,
C.P. 11300, Ciudad de la Habana, Cuba.
Correo electrónico: ivonpedroso@infomed.sld.cu