

ETIOPATOGENIA DA DOENÇA DE PARKINSON: A REVOLUÇÃO DO M.P.T.P.

CRISTINA SAMPAIO E A. CASTRO CALDAS

Centro de Estudos Egas Moniz. Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

Faz-se a apresentação do modelo experimental da doença de Parkinson, desenvolvido a partir do momento em que se constatou que um derivado sintético da heroína — o MPTP — provoca nos humanos, um quadro semelhante ao da doença *idiopática*.

Discute-se o mecanismo de acção do MPTP e as implicações que este fenómeno tem no processo da descoberta de um factor etiológico para a doença de Parkinson.

Finalmente discutem-se as perspectivas terapêuticas abertas pela exploração do modelo experimental do MPTP.

SUMMARY

Parkinson Disease — MPTP — a new approach

An experimental model of Parkinson disease was presented. It was developed when it was proved that a by-product of heroine — the MPTP — affects the human being in a similar way of the idiopathic disease. The importance of this phenomenon in the discovery of an etiologic factor for the Parkinson disease were discussed, as well as the new therapeutic approaches.

A descoberta fortuita de uma substância que aparentemente tem toxicidade selectiva para os neurónios dopaminérgicos da substância nigra — o MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina — veio contribuir para o progresso no conhecimento da doença de Parkinson e pode ter importância para a sua terapêutica.

Em 1979 foi descrito, na Califórnia, o caso de um jovem toxicómano que desenvolveu, de uma forma aguda, um quadro de parkinsonismo após injeção endovenosa de uma substância de síntese. O doente faleceu algum tempo depois, por intoxicação aguda, e a autópsia revelou uma marcada rarefacção das células da substância nigra, tal como acontece na doença de Parkinson idiopática¹.

Não se podia, no entanto, afirmar inequivocamente a presença de corpos de Lewis, ao contrário do que se verifica na doença de Parkinson. Este facto não invalida as hipóteses formuladas, a que faremos referência adiante, visto que é possível que a ausência de corpos de Lewis se relacione com a idade do doente — podendo estes aparecer em indivíduos idosos não portadores da doença de Parkinson — e ainda, porque o efeito tóxico é agudo, nos casos de intoxicação pelo MPTP.

Posteriormente surgiram novos casos de toxicómanos que após a utilização de heroína sintética endovenosa desenvolveram quadros agudos de parkinsonismo. A droga utilizada por alguns destes indivíduos foi analisada e isolou-se um produto de contaminação o MPTP que se provou ser o causador do síndrome².

Estes achados foram aproveitados para a construção de um novo modelo experimental de doença de Parkinson: a administra-

ção endovenosa de MPTP a macacos rhesus provoca um quadro de acinesia, rigidez, tremor postural, postura flectida, encerramento das pálpebras e sialorreia em tudo semelhante aos sinais clínicos da doença; e, mais interessante ainda, foi a constatação de que, tal como nos doentes, a Levodopa é eficaz no tratamento (o que já acontecera no caso dos toxicómanos)³. Este modelo, que constitui uma aproximação anatómica, química e terapêutica da doença, vem substituir, com grande vantagem, o modelo até agora utilizado que tinha sido proposto por Ungerstedt. Este último, consiste em induzir a degenerescência unilateral da via nigro-estriada, em ratos, por injeção estereotáxica de 6-hidroxi-dopamina⁴. Cria-se, assim, um modelo essencialmente farmacológico em que a resposta à administração de Levodopa ou de agonistas da dopamina é avaliada através do comportamento motor dos animais, que executam um movimento rotatório no sentido contralateral à lesão.

No momento actual é possível levantar diversas questões que carecem de resposta. É preciso em primeiro lugar compreender o mecanismo de acção do MPTP, isso permitirá desenvolver modelos experimentais de forma a elucidarmos a etiologia da doença de Parkinson; é necessário de seguida compreender a possível correspondência entre o quadro clínico desenvolvido pelos toxicómanos injectados com MPTP, os modelos experimentais desenvolvidos e a provável determinante tóxica da doença de Parkinson e finalmente será possível abrir novas perspectivas terapêuticas.

1 — Ao procurar esclarecer o mecanismo de acção do MPTP, importa explicar a razão da toxicidade selectiva para os neurónios dopaminérgicos.

Demonstrou-se que a Monoaminaoxidase B (MAO-B) converte o MPTP em MPP⁺. Verificou-se, além disso, que a actividade catalítica da MAO-B é fundamental para a toxicidade do MPTP uma vez que, se inibirmos previamente a acção da MAO-B eliminamos a toxicidade do MPTP nos ratinhos e nos macacos^{5,6,7}. Determinou-se por autoradiografia que a localização celular da MAO-B raramente é neuronal e quando o é prefere os terminais serotoninérgicos, nos outros casos situa-se na glia⁸. Propõe-se, então, que o MPTP seja convertido em MPP⁺ nos terminais serotoninérgicos e nas células gliais que envolvem os neurónios dopaminérgicos da substância nigra e que, posteriormente, a molécula de MPP⁺ penetre nessas células destruindo-as; importa, no entanto explicar qual a razão da acumulação do MPP⁺ nos neurónios dopaminérgicos. Demonstrou-se que o MPP⁺ utiliza os sistemas de recaptção das catecolaminas para penetrar nas células onde interfere com os sistemas de respiração mitocondriais, exercendo, assim, a sua acção tóxica.

Mas, se o sistema de recaptção está presente em todos os neurónios catecolaminérgicos, para explicar a menor sensibilidade dos neurónios noradrenérgicos ao MPTP devemos considerar a disposição dos corpos neuronais e dos terminais nervosos. Considerando as duas estruturas pigmentadas do encéfalo (porque há evidência de existir uma relação entre o MPTP e a neuromelanina) — substância nigra em oposição ao locus ceruleus, verifica-se que o locus ceruleus possui numerosas aferências catecolaminérgicas enquanto que a substância nigra está desprovida dessas aferências. Assim, e uma vez que a recaptção é mais intensa nos terminais nervosos que nos corpos celulares acontece que no locus ceruleus o MPP⁺ é preferencialmente acumulado nos axónios aferentes que são destruídos num primeiro tempo, regenerando depois devido à preservação do corpo celular, enquanto que na substância nigra a menor incidência de terminais nervosos privilegia os corpos celulares na acumulação do tóxico⁹.

Existem outras propostas de mecanismo de acção para o MPTP: segundo alguns autores a degenerescência das células da substância nigra dever-se-ia à acção de agentes redutores que incluem produtos oxidados do metabolismo da dopamina. Verificou-se que as células da nigra possuem menos GSH (enzima que detoxifica o peróxido de hidrogénio) que os restantes neurónios. Esta depleção em GSH terá como consequência tornar as células da nigra mais vulneráveis à acção dos agentes tóxicos. Uma vez que o MPTP é quelado pela GSH a acção desta diminui ainda mais justificando assim a acção lesiva do MPTP¹⁰.

Confrontam-se assim duas teorias que pretendem dar corpo aos factos relativos ao mecanismo de acção do MPTP e que se podem sintetizar em:

- a) O MPTP é metabolizado pela MAO-B em MPP⁺ e este exerce directamente a sua acção tóxica;
- b) O MPTP diminui a actividade da GSH o que determina um aumento de radicais livres, logo maior poder citotóxico.

Será, no entanto, importante salientar que já existem alguns dados experimentais que não suportam a hipótese b). Verificou-se, in vitro, que a inibição da produção de radicais livres em hepatócitos de cultura não reduz o poder citotóxico do MPP⁺¹¹.

Anteriormente referimo-nos a uma relação entre o MPTP e a neuromelanina, importa explicá-la:

Tem-se verificado uma correlação directa entre o grau de pigmentação da substância nigra de uma espécie animal e a sensibilidade dessa espécie à neurotoxicidade do MPTP.

Em trabalhos in vitro mostrou-se haver uma afinidade pouco marcada do MPTP para a neuromelanina, o que não acontece com o MPP⁺ que possui uma afinidade elevada para este pigmento. Atendendo a este facto não é difícil pensar que o MPP⁺ após entrar na célula pigmentada seja quelado pela melanina e posteriormente libertado de forma gradual determinando uma exposi-

ção constante a uma concentração elevada de MPP⁺ o que explica a degenerescência selectiva dos neurónios pigmentados da substância nigra¹².

Por outro lado, na sequência da explicação de que o MPTP actua por diminuição do potencial redutor das células ao quelar o GSH, há autores que propõem que as células mais pigmentadas são aquelas que produzem mais produto de oxidação da dopamina, o que implica maior poder redutor logo maior vulnerabilidade ao MPTP.

2 — Têm-se tentado criar outros modelos experimentais menos dispendiosos e de manipulação laboratorial mais fácil. Neste sentido tentaram-se vários roedores, mas os resultados não são encorajadores: os ratos são totalmente insensíveis ao MPTP (a sua substância nigra praticamente não possui pigmento), e os ratinhos só o são para doses muito superiores às dos primatas, apesar disso têm sido utilizados em vários estudos atendendo à vantagem prática que representam¹². Recentemente desenvolveu-se a mesma metodologia no gato com resultados aparentemente satisfatórios¹³.

É óbvio que em termos logísticos e económicos é importante este trabalho de procura de uma espécie mais barata mas tão fidedigna quanto a dos primatas. Em termos metodológicos, os grandes esforços a desenvolver são os da criação de um modelo que corresponda à doença crónica que é a doença de Parkinson idiopática. Até à data apenas há informação de quadros agudos induzidos pelo MPTP — quer os dos toxicómanos que levaram à descoberta do MPTP e que podem ser considerados uma situação de experimentação humana, quer os modelos experimentais até agora criados. Nos casos humanos tem-se feito o levantamento de todos os indivíduos que podem ter tido contacto com a droga contaminada e destes foram seleccionados aqueles cujo contacto é seguro. Estes têm sido seguidos de forma a poder-se reconhecer, precocemente, o eventual aparecimento de um quadro parkinsoniano.

Como hipótese de trabalho admite-se que o tóxico tenha lesado um número de células insuficiente para determinar o quadro agudo mas que o declínio fisiológico da população de células da nigra faça atingir dentro de algum tempo o limiar patológico. Dispõe-se já da informação de que quatro desses indivíduos têm lesões patológicas na via nigro-estriada reveladas pelo PET (Tomografia de Emissão de Positrões)¹⁴.

Por outro lado procura-se desenvolver em laboratório o método da administração crónica de doses pequenas, a animais de experiência.

Recentemente demonstrou-se que quando se administram doses relativamente pequenas de MPTP ao longo de vários dias a macacos idosos (10 a 15 anos) consegue-se induzir o aparecimento de lesões anatómo-patológicas sobreponíveis às da doença de Parkinson idiopática, ou seja degenerescência do locus ceruleus e formação de inclusões eosinófilas semelhantes aos corpos de Lewis¹⁵.

3 — Até à data o problema da etiologia da doença de Parkinson tem-se dividido no binómio clássico: genética versus ambiente. Actualmente a vertente ambiente parece estar em alguma vantagem uma vez que os estudos feitos em gémeos univitelinos não demonstram concordâncias compatíveis com a hipótese genética¹⁶. Para o agente do meio ambiente existem vários candidatos: (1) vírus — hipótese sugerida pelas sequelas da encefalite de Von Economo e exaustivamente explorada sem que se tenha encontrado suporte¹⁷; (2) vírus lentos — mecanismo proposto para várias doenças degenerativas do sistema nervoso nomeadamente da doença de Alzheimer mas cujo suporte experimental é ainda muito frágil¹⁷; (3) elementos inorgânicos actuando como tóxicos por exemplo o Manganês — a evidência existente demonstra que esta causa só será responsável por um número muito limitado de casos de doença Parkinson¹⁸. (4) surge agora a questão

do tóxico ser o MPTP ou um seu derivado, tanto mais que aparentemente não é necessário haver administração endovenosa para que haja toxicidade pois verificou-se o caso de um acidente de trabalho num químico que manipulou durante anos amostras de MPTP e que sem nunca se ter injectado desenvolveu um quadro de Parkinsonismo¹⁹. Não é possível estabelecer uma relação segura causa-efeito, mas a possibilidade e a probabilidade ficam em aberto.

Muitos autores especulam sobre a possível geração de MPTP endógeno a partir de um precursor disponível no organismo que em virtude de existência de um erro enzimático seria metabolizado em MPTP, um exemplo desse possível precursor seria o L-triptofano²⁰. Outros autores propõem que os procariotas poderão mais facilmente fazer a síntese de moléculas semelhantes ao MPTP a partir de nutrientes, e postulam que tal síntese ocorre nas bactérias da flora intestinal sendo o produto tóxico posteriormente absorvido²¹. Neste campo apenas há especulações e se do ponto de vista estritamente químico tais reacções são possíveis não foi ainda demonstrado que ocorram no organismo vivo.

No mesmo sentido tem-se proposto que o MPTP tenha uma fonte exógena (ambiental) e que ao encontrar um terreno favorável (factores genéticos) desencadeie o processo fisiopatológico da doença de Parkinson.

Tendo-se verificado que o MPTP é um dos componentes dos pesticidas (Paraquat, cyparaquat) procurou-se encontrar uma correlação entre as áreas rurais em que há maior contacto com pesticidas e as incidências de doença de Parkinson. Barbeau, no Canadá, sugeriu essa correlação²². Também se têm procurado provas, até à data meramente pontuais, de que tenha havido um aumento da incidência da doença de Parkinson desde a Revolução Industrial em relação com o aumento de poluição. No entanto, estudos comparativos da incidência da doença de Parkinson em países desenvolvidos e países em via de desenvolvimento não suportam aquela hipótese.

Deve-se, nesta altura, discutir o problema de metodologia na elaboração dos estudos epidemiológicos, uma vez que se verificam grandes diferenças na incidência da doença de Parkinson consoante a fonte de informação são os registos clínicos ou é o levantamento feito em trabalho de campo, com visitas *porta-a-porta*²³. Nesta última modalidade determinam-se incidências muito superiores às geralmente aceites o que nos leva a pôr em causa muitas das premissas assentes na epidemiologia clássica.

Em resumo, pode-se afirmar que o problema da etiologia da doença de Parkinson continua por esclarecer, no entanto a opinião mais aceite é de que existe um terreno genético no qual a aplicação de um estímulo em tempo oportuno desencadeia o processo patológico. Se esse estímulo é o MPTP ou um seu derivado e se o estímulo têm uma geração endógena ou exógena são perguntas para as quais se procura resposta. No sentido de as encontrar várias tentativas tem sido feitas, nomeadamente a determinação da toxicidade para neurónios catecolaminérgicos de substâncias que existem no meio ambiente e que têm estruturas químicas semelhantes às do MPTP. Para isso tem-se utilizado uma linha celular, PC-12, caracterizada por ser um bom modelo *in vitro* dos neurónios catecolaminérgicos. Verificou-se, por exemplo, que a 4-fenilpiridina existente na hortelã pimenta têm um poder tóxico superior ao do MPTP embora inferior ao MPP+²⁴.

(4) A hipótese do MPTP para a etiologia da doença de Parkinson implica algumas propostas terapêuticas.

(a) Assim admitindo que a toxicidade do MPTP está dependente da sua transformação em MPP+ pela MAO-B, propõe-se que o bloquear deste enzima possa ter um efeito profilático no desenvolvimento de um quadro de parkinsonismo. A dificuldade em verificar esta sugestão está no facto de não dispormos de um marcador clínico ou bioquímico que identifique os indivíduos em risco; apenas há a possibilidade de que o PET os possa reconhe-

cer. Existe, no entanto, a proposta lançada pelo grupo de Stanley Fahn para que se faça um ensaio multicêntrico com inibidores da MAO-B, numa tentativa de determinar se a sua utilização têm alguma influência no grau de progressão da doença de Parkinson²⁵. É importante referir que os inibidores da MAO-B nomeadamente o L-deprenil já se encontram na categoria dos fármacos antiparkinsoníacos, porque potenciam a acção de Levodopa ao inibir a sua degradação pela MAO-B. Contudo, a sua utilização não está muito divulgada porque os resultados terapêuticos, em termos de melhoria de resposta à Levodopa, não são relevantes na maioria dos casos²⁶.

(b) Se admitirmos que o MPTP actua por intermédio de radicais livres, levanta-se a questão de saber se a administração de anti-oxidantes como a vitamina E pode ser útil. Para isso sugere-se a realização de um ensaio clínico que verifique esta possibilidade. Já se dispõe de alguns dados preliminares que apontam para a não existência de efeito²⁷, mas são necessários resultados conclusivos.

(c) A transplantação de tecidos da medula supra-renal para o estriado de doentes parkinsoníacos, com o objectivo de repôr, *in situ*, a produção da dopamina deficitária é uma abordagem terapêutica da doença de Parkinson em fase experimental (embora já existam casos humanos com alguns anos de evolução) que pretende superar os efeitos secundários da Levodopa²⁸. Os resultados não têm uma interpretação fácil pois são afectados por muitas condicionantes da ordem técnica; não é pois lícito optar a favor ou contra as possíveis indicações desta cirurgia. O que se pode dizer é que os resultados humanos não são encorajados no que toca à resolução do problema terapêutico a longo prazo. Nestas circunstâncias a possibilidade de utilizar o modelo do MPTP em primatas e nele prosseguir a pesquisa é uma oportunidade que não tem sido desprezada²⁹.

BIBLIOGRAFIA

- 1 DAVIS G.C. et al. — Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analgesics. *Psychiat. Res.* 1979; 1: 249-54.
- 2 LANGSTON J.W. et al. — Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. 1983; 219: 979-80
- 3 BURNS R.S. et al. — A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1983; 80: 4546-4550.
- 4 UNGERSTEDT U. — Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxy-dopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol.* 1971; 367 (suppl.): 69-73.
- 5 CHIBA K. et al. — Metabolism of the neurotoxic tertiary amine, MPTP, by brain monoamine oxidase. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1984; 120: 574-8.
- 6 HEIKKILA R.E. et al. — Protection against the dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine by monoamine oxidase inhibitors. *Nature* 1984; 311: 467-9.

- 7 LANGSTON J.W. et al. — Pargyline prevents MPTP induced parkinsonism in primates. *Science* 1984; 225: 1480-2.
- 8 LEVITT P. et al. — Immunocytochemical demonstration of monoamine oxidase B in brain astrocytes and serotonergic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982; 79: 6385-9.
- 9 D'AMATO R.J. et al. — Selectivity of the parkinsonian neurotoxin MPTP: high affinity binding of the active metabolite MPTP to neuromelanin. *Science* 1986; 231: 987-89.
- 10 BANNON M.J. et al. — The possible relation of glutathione melanin and 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6,-tetrahydropyridine (MPTP) to Parkinson's disease. *Biochem. Pharmacol.* 1984; 33(17): 2697-2698.
- 11 Comunicação pessoal. Continuous dopaminergic stimulation. Alicante (1986).
- 12 JOHANNESSEN J.N. et al. — Differences in the metabolism of MPTP in the rodent and primate parallel differences in the sensitivity to its neurotoxic effects. *Life sciences* 1985; 36: 219-224.
- 13 SCHNEIDER J.S. et al. — Production of a Parkinson-like syndrome in the cat with N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): Behavior, histology and biochemistry. *Exp. Neurol.* 1986; 91: 293-307.
- 14 CALNE D.B. et al. Positron emission tomography after MPTP: observations relating to the cause of Parkinson's disease. *Nature* 1985; 317: 246-8.
- 15 FORNO L.S. et al. — locus ceruleus and eosinophilic inclusions in MPTP-treated Monkeys. *Ann. Neurol.* 1986; 20 (4): 449-455.
- 16 WARD C.D. et al. — Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. *Neurology* 1983; 33:815-24.
- 17 CALNE D.B. et al. — Speculations on etiology of Parkinson's disease. *Adv. Neurology.* 1984; 40: 353-360.
- 18 MENA I.N. — *N. Engl. J. Med.* 1970; 282: 5.
- 19 LANGSTON J.W. et al. — Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6,-tetrahydropyridine. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 310.
- 20 RAMSDEN D.B. et al. — Production in nature of compound resembling methyl-phenyltetrahydropyridine a possible cause of Parkinson's disease. *Lancet* 1985; (26 Jan): 215-216.
- 21 FELLM J.G. et al. — MPTP-like molecules and Parkinson's disease. *Lancet* 1985; (20 Apr.): 924.
- 22 Barbeau A. et al. — Genetic susceptibility, environmental factors and Parkinson's disease. VIII International Symposium on Parkinson's disease. 1985 June; 9-12, NY, USA.
- 23 Schoenbert. B.S. The prevalence and incidence of Parkinson's disease. VIII International Symposium on Parkinson's disease 1985 June; 9-12, NY, USA.
- 24 SNYDER, S.G. et al. — MPTP: A neurotoxin relevant to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neurology* 1986; 36: 250-258.
- 25 LEWIN R. — Clinical Trial for Parkinson's disease. *Science* 1985; 230: 527-8.
- 26 BIRKMEYER W. et al. — Deprenyl in the treatment of Parkinson's disease. *Clin. Pharmacol.* 1983; 5(2): 195-230.
- 27 BALDESSARINI R.J. et al. — Antioxidants fail to inhibit depletion of striatal dopamine by MPTP. *Neurology* 1986; 36: 735.
- 28 BACKLUND E.O. et al. — Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in Parkinsonism. *J. Neurosurg* 1985; 62: 169-173.
- 29 REDMOND D.E. et al. — Fetal Neuronal grafts in monkeys given methylphenyltetrahydropyridine. *Lancet* II 1986; 1125-1127.

Pedido de Separatas:

A. Castro Caldas
 Serviço de Neurologia
 Hospital Santa Maria
 1600 LISBOA