

NEUROTRANSMISORES EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON. REVISION.

Ernesto Bonilla

*Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina. Universidad del Zulia e
INBIOMED-FUNDACITE-Zulia.*

RESUMEN

En la Enfermedad de Huntington se han encontrado alteraciones en las concentraciones de diversos neurotransmisores en varias zonas cerebrales.

En el cuerpo estriado, región en la cual se produce el daño patológico más típico, se ha demostrado un descenso significativo en las concentraciones de GABA, acetilcolina, sustancia P y dinorfina. Por el contrario, el contenido de somatostatina y neuropéptido Y, está aumentado.

Estos cambios reflejan el grado de afectación de los diferentes tipos celulares responsables de la síntesis y liberación de esos neurotransmisores.

La Enfermedad de Huntington es un desorden neurodegenerativo crónico caracterizado por movimientos coreiformes involuntarios, trastornos psicológicos y demencia. Se hereda en forma autosómica dominante con penetrancia completa (16). La pérdida neuronal y la gliosis en el estriado

representan los hallazgos neuropatológicos más típicos (31). La muerte de los enfermos ocurre después de 10 a 30 años de haberse iniciado los síntomas (34). Mediante las técnicas de ADN recombinante se ha identificado un marcador genético ligado al gen de la Enfermedad de Huntington que está situado en el cromosoma 4 (26).

De los diferentes tipos celulares que han sido identificados en el estriado humano normal, no todos son afectados con la misma intensidad por el proceso patogénico de la Enfermedad de Huntington. Las más alteradas son las neuronas espinosas de mediano tamaño (Tipo I). Por otro lado, la pérdida neuronal puede afectar a otras regiones cerebrales: globo pálido, corteza cerebral, núcleos talámico y subtalámicos, tallo cerebral y hasta la médula espinal (32). Sin embargo, se han encontrado casos de Enfermedad de Huntington en los cuales no se observaron cambios patológicos a pesar de la existencia de síntomas coreicos y de una historia familiar positiva. Este hallazgo parece indicar que el desarrollo de las alteraciones neuropatológicas es posterior a la aparición de las manifestaciones clínicas (32).

Diversos investigadores han encontrado cambios en las concentraciones de varios neurotransmisores en el estriado de pacientes con Enfermedad de Huntington (14). En la Tabla I puede observarse una lista de los neurotransmisores cuyas concentraciones son afectadas en esta enfermedad.

Acido gamma-amino-butírico (GABA). Se han reportado niveles subnormales de GABA en la sustancia negra, putamen, globo pálido y núcleo caudado de pacientes coreicos (36, 43). La actividad de la descarboxilasa glutámica se ha encontrado reducida en el núcleo caudado, la sustancia negra, el putamen y el globo pálido (11, 12). Además, el número de receptores GABAérgicos del caudado también está disminuido (13, 14). La disminución de las neuronas GABAérgicas puede traducirse en una reducción de la inhibición producida sobre las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas. Este efecto explicaría los movimientos coreicos observados cuando se administra levodopa a pacientes con Enfermedad de Huntington presintomática, así como la eficacia de los antagonistas dopaminérgicos en el tratamiento de los movimientos anormales. Sin embargo, el hecho de que las concentraciones de GABA sean normales en otras regiones cerebrales (32) o estén aumentadas tal como lo hemos encontrado en el área 10 de Brodmann (Bonilla y col., resultados no publicados), hace improbable que el GABA sea responsable de la patogenia de esta enfermedad. De hecho, el tratamiento de los pacientes coreicos con muscimol (droga GABAmimética) no ha producido ningún efecto beneficioso (42). Adicionalmente, el gamma-acetilenil-GABA (45) y el gamma-vinil-GABA (41), los cuales son

dos potentes inhibidores de la transaminasa del GABA, no mejoran el cuadro clínico de los pacientes coreicos cuando se administran por períodos cortos.

TABLA I

ALTERACIONES EN LAS CONCENTRACIONES DE DIVERSOS NEUROTRANSMISORES EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Neurotransmisores	Estriado	Globo Pálido	Sustancia Negra
GABA	↓	↓	↓
Acetilcolina	↓	N*	N
Glutamato	N↓	N	N
Sustancia P	N↓	↓	↓
Met-Encefalina	N	↓	↓
Dinorfina	↓	↓	↓
Dopamina	N↑	↑	↑
Somatostatina	↑	↑ N	N
Neuropéptido Y	↑	N	N
Colecistoquinina	N	↓	↓
Polipéptido Intestinal Vasoactivo	N	N	N
Neurotensina		↑	

* N = normal

Por otro lado, la isoniazida, la cual origina una elevación en el contenido cerebral de GABA, produce mejoría de los síntomas psiquiátricos en algunos pacientes, sin ocasionar efectos beneficiosos sobre los desórdenes motores (37). Se ha sugerido que cuando se administran grandes dosis de isoniazida, durante varios años, los pacientes se deterioran mas lentamente que cuando reciben un tratamiento convencional, o cuando permanecen sin medicación (38). En otros ensayos clínicos se confirmó que la isoniazida no produce efectos beneficiosos sobre los movimientos involuntarios (33). Pero, cuando se administró por un período mayor de 12 meses, produjo una marcada mejoría de la capacidad funcional y del cuadro clínico psiquiátrico en 4 de 11 pacientes coreicos (44). Todos estos resultados parecen demostrar que al mejorar la actividad GABAérgica se ocasiona un

efecto beneficioso sobre los síntomas psiquiátricos, en algunos pacientes coreicos, pero no se afectan los trastornos motores (30).

Acetilcolina.— La concentración de acetilcolina y la actividad de la colina acetiltransferasa están reducidas en el estriado de pacientes con Enfermedad de Huntington (1, 2, 12). Además, el número de receptores muscarínicos cerebrales también se encuentra descendido en esta enfermedad (28, 46). Como resultado de estas alteraciones, se produce una disminución funcional del sistema colinérgico; por esta razón, se ha postulado que el desbalance producido entre los niveles de dopamina y acetilcolina contribuye a producir los síntomas de esta enfermedad. El éxito parcial observado en algunos pacientes tratados con lecitina, fisostigmina o colina, se explicaría en base a estos hallazgos (1, 6, 14).

Glutamato.— Las concentraciones de este neurotransmisor excitador de la vía corticoestriatal, se han encontrado normales en el estriado (13, 40) y en la sustancia negra (36) de los pacientes coreicos. Las inyecciones locales de glutamato o de su análogo rígido, el ácido kaínico, producen degeneración neuronal en el estriado (17). Estos hallazgos han planteado la posibilidad de que la destrucción neuronal observada en la Enfermedad de Huntington sea debida al glutamato, o a una sustancia excitadora endógena que actúe sobre los receptores glutamatérgicos (35). Recientemente, nosotros encontramos un descenso marcado en las concentraciones de glutamato en el putamen y en el área 10 de Brodmann de los enfermos coreicos (Bonilla y col. resultados no publicados). También se ha observado una reducción significativa en la concentración de glutamato en biopsias de corteza frontal de pacientes con Enfermedad de Huntington (29), así como una disminución de la fijación de H^3 -aspartato en el putamen de estos enfermos (18). Estos resultados no necesariamente descartan el posible papel del glutamato en la patogenia de la Enfermedad de Huntington, ya que para que este aminoácido produzca el efecto neurotóxico sobre las neuronas postsinápticas, bastaría con que su concentración aumentara, muy significativamente, en la hendidura sináptica de las sinapsis excitatorias. Sin embargo, la hipótesis glutamatérgica no explicaría la razón por la cual los procesos neurodegenerativos en esta enfermedad están restringidos principalmente a las neuronas del estriado, puesto que muchas neuronas del sistema nervioso central reciben terminales glutamatérgicos. Es posible que las neuronas más intensamente inervadas con estos terminales sean las más vulnerables (35).

Sustancia P.— Se ha demostrado una disminución en la concentración de este compuesto, tanto en la pars compacta como en la pars reticulata de la sustancia negra, así como en el segmento interno del globo pálido de pacientes coreicos (13, 19, 25). Recientemente, se ha reportado que las

concentraciones de la sustancia P están muy disminuídas en la región dorsal del núcleo caudado y en el putamen (24). Sin embargo, no se han hallado alteraciones en otras áreas cerebrales o en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con la Enfermedad de Huntington.

Encefalinas.— La concentración de met-enkefalina está disminuída en el globo pálido y en la sustancia negra de los coreicos (4). Se ha sugerido que las encefalinas actúan modulando el recambio metabólico de la dopamina y la acetilcolina (14). Algunos autores han postulado que el incremento de la concentración de dopamina en el núcleo caudado de los pacientes coreicos es debido, en parte, a las alteraciones en los sistemas encefalinérgicos estriales y nigrales (4).

Dinorfina.— Su contenido está disminuído en el cuerpo estriado, el globo pálido y la sustancia negra de enfermos coreicos (32).

Dopamina.— La vía dopaminérgica nigroestriada no está afectada en la Enfermedad de Huntington (10). Algunos autores han reportado concentraciones normales de dopamina en el estriado (12). Otros, han encontrado incrementos significativos en el contenido de dopamina en el caudado, putamen, sustancia negra, globo pálido y núcleo accumbens (14).

A la luz de estos hallazgos, la disfunción del sistema extrapiramidal en la Enfermedad de Huntington, no puede atribuirse a una hiperactividad absoluta del sistema dopaminérgico nigroestriado. Es posible que exista una hiperactividad relativa, resultante del déficit funcional colinérgico (5) o de la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos post-sinápticos del cuerpo estriado. Pero, como la densidad de los receptores dopaminérgicos del estriado está disminuída en la Enfermedad de Huntington, es mas probable que la hiperactividad dopaminérgica relativa sea debida a la pérdida del neurotransmisor que normalmente se opone a la acción de la dopamina (14).

Somatostatina y Neuropeptido Y.— Las concentraciones de somatostatina, polipéptido constituído por 14 aminoácidos, se han encontrado muy elevadas en el núcleo caudado, putamen y globo pálido de pacientes coreicos (3, 7). Sin embargo, los niveles de este péptido no aumentan significativamente en la amígdala, hipocampo, o corteza cerebral (32). Estos resultados sugieren que las neuronas que contienen somatostatina, en los ganglios basales, no son afectadas en la Enfermedad de Huntington.

La somatostatina se ha detectado en interneuronas de mediano tamaño situadas en el caudado y el putamen (23). El neuropeptido Y también se ha encontrado en estas neuronas. De hecho, las concentraciones

de neuropéptido Y están también incrementadas en el caudado y el putamen de pacientes con esta enfermedad (22, 32).

El ácido quinolínico, que es un metabolito del triptófano, induce lesiones estriatales que no afectan a las neuronas que contienen somatostatina y neuropéptido Y (32). Por esta razón, el efecto citotóxico del ácido quinolínico en el estriado, se ha considerado como un mejor modelo de los rasgos neuroquímicos e histológicos de la Enfermedad de Huntington. La neurotoxicidad producida por este compuesto depende de los aferentes corticales (posiblemente glutamatérgicos) a los ganglios basales (9). En un estudio reciente (Bonilla y col., resultados no publicados), no encontramos cambios en las concentraciones de triptófano en el putamen y el área 10 de Brodmann de pacientes coreicos; por esta razón, no creemos que los niveles del ácido quinolínico aumenten en esta enfermedad.

Se ha sugerido que la somatostatina puede aumentar la liberación y la acción de la dopamina y, de esa forma, contribuye a la aparición del desorden motor en la Enfermedad de Huntington (32). En efecto, se ha demostrado que cuando se inyecta en el núcleo caudado, se produce una actividad motora y una conducta estereotipada que sugiere una estimulación dopaminérgica (32). Además, su inyección aumenta el recambio metabólico de la dopamina en el estriado de ratas (8) y es responsable de la liberación de dopamina recientemente sintetizada (16).

Las concentraciones de somatostatina en el cerebro pueden disminuir selectivamente cuando se administra cisteamina (39), la cual está siendo evaluada en el tratamiento de la Enfermedad de Huntington (32).

Colecistoquinina y polipéptido intestinal vasoactivo.— En el cerebro de los mamíferos, ambos polipéptidos pueden ser considerados como marcadores de las interneuronas corticales cerebrales (21) y están concentrados principalmente en el cerebro anterior. En la Enfermedad de Huntington el contenido del polipéptido intestinal vasoactivo permanece inalterado. Sin embargo, las concentraciones de colecistoquinina están disminuídas en el globo pálido y la sustancia negra, pero no en el caudado, putamen, o en la corteza frontal de pacientes coreicos (20). El número de receptores a la colecistoquinina está reducido tanto en los ganglios basales como en la corteza cerebral (27).

Otros péptidos.— Las concentraciones de la neurotensina y de la hormona liberadora de la tirotrina están aumentadas en los coreicos. En el caso de la neurotensina, este hallazgo puede reflejar la sobrevivencia de las neuronas que contienen dopamina y neurotensina, simultáneamente. En el cerebro de ratas, se ha demostrado que estos dos compuestos coexisten

en ciertos tipos neuronales(22). Mientras que el contenido de neurotensina se ha hallado aumentado principalmente en el globo pálido, el de la hormona liberadora de tirotrópina, está elevado en el caudado y el putamen (22).

La homocarnosina (Gamma-aminobutiril-L-histidina) se encuentra disminuída en la sustancia negra de los enfermos coreicos (36).

En resumen, los cambios reportados en las concentraciones de diversos neurotransmisores, en el cerebro de enfermos coreicos, parecen reflejar el grado de afectación de las neuronas que sintetizan y liberan a estas sustancias.

ABSTRACT

Neurotransmitters in Huntington's Disease. A review. Bonilla, E. (*Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia e INBIOMED-FUNDACITE. Apartado Postal 1151. Maracaibo 4001-A. Venezuela*) *Invest Clín* 28(2):99-109, 1987.— Alterations in the levels of several neurotransmitters in different brain regions of Huntington's disease patients have been found. A significant decrease of GABA, acetylcholine, substance P and dynorphin concentrations have been demonstrated in the striatum. However, the contents of somatostatin and neuropeptide Y are increased in the same brain region. These changes are a reflection of the degree of damage of the different neuronal types responsible for the synthesis and release of these neurotransmitters.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— AQUILONIUS S., SJOSTROM R.: Cholinergic and dopaminergic mechanisms in Huntington's chorea. *Life Sci* 10: 405-414, 1971.
- 2— AQUILONIUS S., ECKERNAS S.A., SUNDWALL A.: Regional distribution of choline acetyltransferase in the human brain: changes in Huntington's chorea. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 38: 669-677, 1975.
- 3— ARONIN N., COOPER P.E., LORENZ L.J., BIRD E.D., SAGAR S.M., LEEMAN S.E., MARTIN J.B.: Somatostatin is increased in the basal ganglia in Huntington's disease. *Ann Neurol* 13: 519-526, 1983.
- 4— ARREGUI A., IVERSEN L.L., SPOKES E.G.S., EMSON P.C.: Alterations in postmortem brain angiotensin converting enzyme acti-

- vity and some neuropeptides in Huntington's disease. *Adv Neurol* 23: 517-525, 1979.
- 5- BARBEAU A.: The biochemistry of Huntington's chorea. Recent developments. *Psych Forum* 4: 8-15, 1973.
 - 6- BARBEAU A.: Emerging treatments: Replacement therapy with choline or lecithin in neurological disease. *Can J Neurol Sci* 5: 157-160, 1978.
 - 7- BEAL M.F., BIRD E.D., LANGLAIS P.J., MARTIN J.B.: Somatostatin is increased in the nucleus accumbens in Huntington's disease. *Neurology (NY)* 34: 663-666, 1984.
 - 8- BEAL M.F., MARTIN J.B.: The effect of somatostatin on striatal catecholamines *Neurosci. Lett* 44: 271-276, 1984.
 - 9- BEAL M.F., KOWALL N.W., ELLISON D.W., MAZUREK M.F., et al.: Replication of the neurochemical characteristics of Huntington's disease by quinolinic acid. *Nature* 321: 168-171, 1986.
 - 10- BERNHEIMER H., HORNYKIEWICZ O.: Brain amines in Huntington's chorea. *Adv Neurol* 1: 525-531, 1973.
 - 11- BIRD E.D., MACKAY A.V.P., RAYNER C.N., IVERSEN L.L.: Reduced glutamic acid decarboxylase activity of postmortem brain in Huntington's chorea. *Lancet* 1: 1090-1092, 1973.
 - 12- BIRD E.D., IVERSEN L.L.: Huntington's chorea. Postmortem measurement of glutamic acid decarboxylase, choline acetyltransferase and dopamine in basal ganglia. *Brain* 97: 457-472, 1974.
 - 13- BIRD E.D.: Chemical pathology of Huntington's disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 20: 533-551, 1980.
 - 14- BONILLA E.: Avances recientes en el conocimiento de la Enfermedad de Huntington. Revisión. *Invest Clín* 23: 31-52, 1982.
 - 15- BRUYN G.W.: Huntington's chorea: historical, clinical, and laboratory analysis. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 6, North Holland Publishing Co. pp 298-377, 1968.
 - 16- CHESSELET M.F., REISINE T.D.: Somatostatin regulates dopamine release in rat striatal slices and cat caudate nuclei. *J Neurosci* 3: 232-236, 1983.
 - 17- COYLE J.T., SCHWARCZ R.: Lesion of striatal neurones with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. *Nature* 263: 244-246, 1976.

- 18- CROSS A.J., SLATER P., REYNOLDS G.P.: Reduced high-affinity glutamate uptake sites in the brains of patients with Huntington's disease. *Neuroscience Letters* 67: 198-202, 1986.
- 19- EMSON P.C., ARREGUI A., CLEMENT-JONES V., SANDBERG B.E.B., ROSSOR M.: Regional distribution of methionine-enkephalin and substance P-like immunoreactivity in normal human brain and in Huntington's disease. *Brain Res* 199: 147-160, 1980.
- 20- EMSON P.C., REHFELD J.F., LANGEVIN H., ROSSOR M.: Reduction in cholecystokinin-like immunoreactivity in the basal ganglia in Huntington's disease. *Brain Res* 198: 497-500, 1980.
- 21- EMSON P.C., HUNT S.P.: Anatomical chemistry of the cerebral cortex. In: *The Organization of the Cerebral Cortex*. pp 325-346. Warden FG, Adelman G, Dennis SG, ed. M.I.T. Press, Cambridge, MA, 1981.
- 22- EMSON P.C.: Neuropeptides and the pathology of Huntington's disease. *Prog Brain Res* 66: 91-105, 1986.
- 23- FERRANTE R.J., KOWALL N.W., BEAL M.G., RICHARDSON E.P., BIRD E.D., MARTIN J.B.: Selective sparing of a class of striatal neurons in Huntington's disease. *Science* 230: 561-563, 1985.
- 24- FERRANTE R.J., KOWALL N.W., RICHARDSON E.P., BIRD E.D., MARTIN J.B.: Topography of enkephalin, substance P and acetylcholinesterase staining in Huntington's disease striatum. *Neurosci Lett* 71: 283-288, 1986.
- 25- GALE J.S., BIRD E.D., SPOKES E.G., IVERSEN L.L., JESSELL T.: Human brain substance P: distribution in control and Huntington's chorea. *J Neurochem* 30: 633-634, 1978.
- 26- GUSELLA J.F., WEXLER N.S., CONNEALLY P.M., NAYLOR S.L., ANDERSON M.A., TANZI R.E., WATKINS P.C., OTTINA K., WALLACE M.R., SAKAGUCHI A.Y., YOUNG A.B., SHOULSON I., BONILLA E., MARTIN J.B.: A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's Disease. *Nature* 306: 234-238, 1983.
- 27- HAYS S.E., GOODWIN F.K., PAUL S.M.: Cholecystokinin receptors are decreased in basal ganglia and cerebral cortex of Huntington's disease. *Brain Res* 255: 452-456, 1981.
- 28- HILEY C.R., BIRD E.D.: Decreased muscarinic receptor concentration in postmortem brain in Huntington's chorea. *Brain Res* 80: 355-358, 1974.

- 29- KREMZNER L.T., BERL S., STELLAR S., COTE L.J.: Amino acids, peptides and polyamines in cortical biopsies and ventricular fluids in patients with Huntington's disease. *Adv Neurol* 23: 537-546, 1979.
- 30- MANYAM B.V., KATZ L., HARE T.A., KANIEFSKI K., TREMBLAY R.D.: Isoniazid-induced elevation of CSF GABA levels and effects on chorea in Huntington's disease. *Ann Neurol* 10: 35-37, 1981.
- 31- MARTIN J.B.: Huntington's disease: new approaches to an old problem. *Neurology* 34: 1059-1072, 1984.
- 32- MARTIN J.B., GUSELLA J.F.: Huntington's disease. Pathogenesis and management. *New Engl J Medicine* 315: 1267-1276, 1986.
- 33- McLEAN D.R.: Failure of isoniazid therapy in Huntington's disease. *Neurology (NY)* 32: 1189-1191, 1982.
- 34- NEGRETTE A.: Corea de Huntington. Estudio de una sola familia investigada a través de varias generaciones. Talleres Gráficos de la Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela, 1963.
- 35- OLNEY J.W.: Excitotoxic amino acids and Huntington's disease. *Adv Neurol* 23: 609-623, 1979.
- 36- PERRY T.L., HANSEN S., KLOSTER M.: Huntington's chorea: deficiency of gamma-aminobutyric acid in brain. *New Engl J Med* 288: 337-342, 1973.
- 37- PERRY T.L., WRIGHT J.M., HANSEN S.: A double-blind clinical trial of isoniazid in Huntington's disease. *Neurology (NY)* 32: 354-358, 1982.
- 38- PERRY T.L., WALL R.A., HANSEN S.: Brain amino compounds in a Huntington's disease patients on isoniazid therapy. *Neurology* 35: 755-758, 1985.
- 39- SAGAR S.M., LANDRY D., MILLARD W.J., BADGER T.M., ARNOLD M.A., MARTIN J.B.: Depletion of somatostatin-like immunoreactivity in the rat central nervous system by cysteamine. *J Neurosci* 2: 225-231, 1982.
- 40- SANBERG P.R., JOHNSTON G.A.: Glutamate and Huntington's disease. *Med J Aust* 2: 460-465, 1981.
- 41- SCIGLIANO G., GIOVANNINI P., GIROTTI F.: Gamma-vinyl GABA treatment of Huntington's disease. *Neurology (Cleveland)* 34: 94-96, 1984.

- 42- SHOULSON I., GOLDBLATT D., CHARLTON M., JOYNT R.J.: Huntington's disease: treatment with muscimol, a GABA-mimetic drug. *Ann Neurol* 4: 279-284, 1978.
 - 43- SPOKES E.G.S., GARRETT N.J., IVERSEN L.L.: Differential effects of agonal status on measurements of GABA and glutamate decarboxylase in human post-mortem brain tissue from control and Huntington's chorea subjects. *J Neurochem* 33: 773-778, 1979.
 - 44- STOBER T., SCHIMRIGK K., HOLZER G. et al.: Quantitative evaluation of functional capacity during isoniazid therapy in Huntington's disease. *J Neurol* 229: 237-245, 1983.
 - 45- TELL G., BOHLEN P., SCHECHTER P.J., KOCH-WESER J., AGID Y., BONNET A.M., COQUILLAT G., CHAZOT G., FISCHER C.: Treatment of Huntington's disease with -acetylenic GABA, an irreversible inhibitor of GABA transaminase: increased CFS GABA and homocarnosine without clinical amelioration. *Neurology (NY)* 31: 207-211, 1981.
 - 46- WASTEK G.J., STERN L.Z., JOHNSON P.C., YAMAMURA H.I.: Huntington's disease: regional alteration in muscarinic cholinergic receptor binding in human brain. *Life Sci* 19: 1033-1040, 1976.
-