

Isatina, un compuesto endógeno a considerar en la Enfermedad de Parkinson

Isatin, an endogenous compound to consider in Parkinson's disease

Lorenzo A. Justo-Cousiño^{1*}, Lilian Faro¹, Rafael Durán¹

Sr. Editor

La isatina (indol-2, 3-diona) es un inhibidor endógeno de la monoamino oxidasa B (MAO B) que incrementa los niveles estriatales de dopamina en animales de experimentación y se propuso como posible candidato para ser investigado en la farmacoterapia antiparkinsoniana (1-3).

El incremento de dopamina inducido por isatina está relacionado con el almacenamiento vesicular del neurotransmisor y depende de la despolarización de la membrana y del calcio extracelular (3). Además, la administración sistémica de isatina mejora las deficiencias motoras en modelos animales de la Enfermedad de Parkinson (EP) (1, 2).

Como inhibidor de la MAO B, la isatina podría reducir los efectos secundarios del tratamiento a largo plazo con L-DOPA y mejorar las complicaciones motoras de la EP. Los inhibidores de la MAO B mejoran la biodisponibilidad de la dopamina al inhibir su principal vía degradativa. Además, se considera que estos compuestos pueden tener efectos que evitan una mayor degeneración neuronal al evitar la formación de especies reactivas de oxígeno derivadas del metabolismo dopaminérgico (4).

A pesar de la incipiente investigación llevada a cabo en la EP, las investigaciones se focalizan en determinar la eficacia de un fármaco obviando otros aspectos que podrían ser relevantes a nivel clínico.

Por un lado, los niveles de isatina urinaria podrían ser útiles como biomarcador de la severidad clínica de la EP. En pacientes con EP a partir del estadio III se observa un incremento significativo de los niveles de isatina en orina. Asimismo, estos niveles disminuyen en pacientes en estadio I sometidos a tratamiento en comparación con los pacientes no tratados (5).

Publicaciones recientes describen una posible acción neuroprotectora de la isatina (6, 7). Además, en cultivos celulares la isatina presenta efectos protectores en neuronas dopaminérgicas y también se describe neuroprotección en el modelo de ratón de EP inducido por la neurotoxina 1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina (MPTP) (8). Como agente neuroprotector, la isatina actúa sobre la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), considerada posible diana terapéutica en patologías como la demencia senil, la epilepsia y la EP (9).

El perfil proteómico de la isatina revela que este compuesto presenta capacidad para unirse a 200 proteínas cerebrales en ratones, mostrando un comportamiento análogo al de la selegilina (9). Esto abre la puerta a plantear que, al igual que la selegilina, el posible efecto neuroprotector de la isatina podría ser independiente a la inhibición de la MAO-B.

Teniendo en cuenta que la isatina es un compuesto endógeno y sus niveles son más altos en pacientes con EP, la isatina podría interactuar con los fármacos antiparkinsonianos administrados al paciente. Además, la isatina también puede atenuar los efectos de otros agentes farmacológicos en objetivos específicos como MAO o compuestos neuroprotectores (10).

En este sentido, recientemente Faro y colaboradores han analizado por medio de microdiálisis cerebral in vivo en ratas la interacción entre la isatina y diversos compuestos con acción antiparkinsoniano. Los principales resultados observados fueron que los efectos de la isatina sobre los niveles extracelulares de dopamina estriatal son similares a la selegilina y a la clorgilina. Además, a nivel neuroquímico se ha observado una interacción

¹Universidad de Vigo, Pontevedra, España

ORCID:

*<https://orcid.org/0000-0002-1787-4017>

Correspondencia a:

Dr. Lorenzo A. Justo Cousiño

Dirección: Facultad de Fisioterapia. Universidad de Vigo. Campus A Xunqueira s/n, 36005 Pontevedra. Galicia. España. Teléfono: (+34) 986 801 750

Email: lorenzo.antonio.justo@gmail.com

Fecha de recepción: 23 de enero de 2021

Fecha de aprobación: 20 de marzo de 2021

Citar como: Justo-Cousiño LA, Faro L, Durán R. Isatina, un compuesto endógeno a considerar en la Enfermedad de Parkinson. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 5(2): 140-141. Recuperado de: <http://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/928>

2616-6097/©2021. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.



positiva entre la isatina y los compuestos con acción antiparkinsoniana. De este modo, la coadministración de isatina con inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), amantadina, L-DOPA y cafeína incrementa los niveles de dopamina estriatal de forma aditiva. Únicamente se describe ausencia de efectos sinérgicos en la coadministración de isatina con el agonista dopaminérgico ropinirol (10).

El rol de la isatina en la EP aún no está claro, se desconoce si se forma endógenamente para contrarrestar el déficit dopaminérgico o si podría estar implicada como agente causal de la EP.

La posible aplicación clínica de la isatina requiere un extenso proceso de investigación, ya que los estudios publicados sobre este compuesto se han realizado principalmente en animales. A pesar de ello, si se tienen en cuenta los efectos sobre la neurotransmisión dopaminérgica, los resultados en modelos animales de la EP, la diversidad de proteínas con las que podría interactuar y su potencial como agente neuroprotector, resultaría interesante disponer de más líneas de investigación sobre la isatina.

Finalmente, en el presente trabajo se pone en manifiesto que en la EP existen múltiples incógnitas que no deben ser obviadas y a los que la Neurociencia debe dar respuesta. Un enfoque excesivamente reduccionista nunca permitirá comprender completamente la idiosincrasia de este trastorno neurodegenerativo y el de otras patologías.

Profundizar en el conocimiento de la isatina ayudaría a desentramar una patología tan compleja como la EP, ya que únicamente considerando todas las piezas se podrá montar el puzzle que hoy en día supone la segunda enfermedad neurodegenerativa a nivel mundial.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en todo el proceso de la investigación.

Conflicto de Interés

Declaramos no tener conflicto de interés.

Fuentes de financiamiento

La presente investigación estuvo financiado por los autores.

Bibliografía

1. Hamaue N, Minami M, Terado M, Hirafuji M, Endo T, Machida M, et al. Comparative Study of the Effects of Isatin, an Endogenous MAO-Inhibitor, and Selegiline on Bradykinesia and Dopamine Levels in a Rat Model of Parkinson's Disease Induced by the Japanese Encephalitis Virus. *Neurotoxicology*. 2004; 25(1-2): 205-13.
2. Xu H, Wang D, Zhang W, Zhu W, Yamamoto K, Jin L. Determination of isatin and monoamine neurotransmitters in rat brain with liquid chromatography using palladium hexacyanoferrate modified electrode. *Anal Chim Acta*. 2006; 577(2): 207-13.
3. Justo LA, Durán R, Alfonso M, Fajardo D, Faro LRF. Effects and mechanism of action of isatin, a MAO inhibitor, on in vivo striatal dopamine release. *Neurochem Int*. 2016; 99: 147-57.
4. Szökő É, Tábi T, Riederer P, Vécsei L, Magyar K. Pharmacological aspects of the neuroprotective effects of irreversible MAO-B inhibitors, selegiline and rasagiline, in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2018; 125(11): 1735-49.
5. Hamaue N. Pharmacological Role of Isatin, an Endogenous MAO Inhibitor. *Yakugaku Zasshi*. 2000; 120(4): 352-62.
6. Buneeva O, Medvedeva M, Kopylov A, Medvedev A. Ubiquitin Subproteome of Brain Mitochondria and Its Changes Induced by Experimental Parkinsonism and Action of Neuroprotectors. *Biochemistry Mosc*. 2019; 84(11): 1359-74.
7. Medvedev A, Kopylov A, Buneeva O, Kurbatov L, Tikhonova O, Ivanov A, et al. A Neuroprotective Dose of Isatin Causes Multilevel Changes Involving the Brain Proteome: Prospects for Further Research. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(11): 4187.
8. Zhang J, Zhang F, Qiu Y, Yue W. Isatin decreases Bax protein expression in the substantia nigra of a mouse model of Parkinson's disease. *Neural Regen Res*. 2011; 6(26): 2022-5.
9. Buneeva OA, Kapitsa IG, Ivanova EA, Kopylov AT, Zgodva VG, Medvedev AE. The effect of a neuroprotective dose of isatin or deprenyl to mice on the profile of brain isatin-binding proteins. *Biochem Mosc Suppl B Biomed Chem*. 2020; 14(2): 116-26.
10. Faro LRF, Justo LA, Alfonso M, Durán R. Possible synergies between isatin, an endogenous MAO inhibitor, and antiparkinsonian agents on the dopamine release from striatum of freely moving rats. *Neuropharmacology*. 2020; 171:108083.