

EFFECTO ANTIALODINICO Y ANTIHIPERALGESICO INDUCIDO POR ROTIGOTINA ES MEDIADO POR LA ACTIVACION DE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA D2/D3 EN RATAS HE MIPARKINSONIANAS

Santamaria-Anzures Jazmin, Gonzales-Morales Estefanía, Godínez-Chaparro Beatriz¹

Departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Calzada del Hueso 1100, Colonia Villa Quietud, 04960, Ciudad de México, México.

Correo: jazminsantamaria95@hotmail.com

Introducción

El dolor es uno de los principales síntomas no-motores de la enfermedad de Parkinson (EP), que impacta negativamente la calidad de vida de los pacientes. El dolor neuropático suele presentarse en los pacientes con EP, generando fenómenos como la alodinia y la hiperalgesia.

La **hiperalgesia** se define como el incremento en la sensibilidad a los estímulos dolorosos y la **alodinia** como una sensación dolorosa provocada por los estímulos ino cuos.

Estudios actuales sugieren la actividad antinociceptiva de agonistas de la dopamina, tales como: levodopa, pramipexol y rotigotina. La rotigotina es un fármaco agonista de los receptores D2/D3 de dopamina y es empleado en diferentes estadios de la EP y ha demostrado disminuir el dolor neuropático. Actualmente, no son claros los mecanismos que subyacen el efecto antinociceptivo inducido por rotigotina en animales con la EP. En este sentido el presente trabajo estudiara si la rotigotina al activar los receptores D2/D3 y con ello ejercer su efecto antialodínico y antihiperalgésico.

Resultados

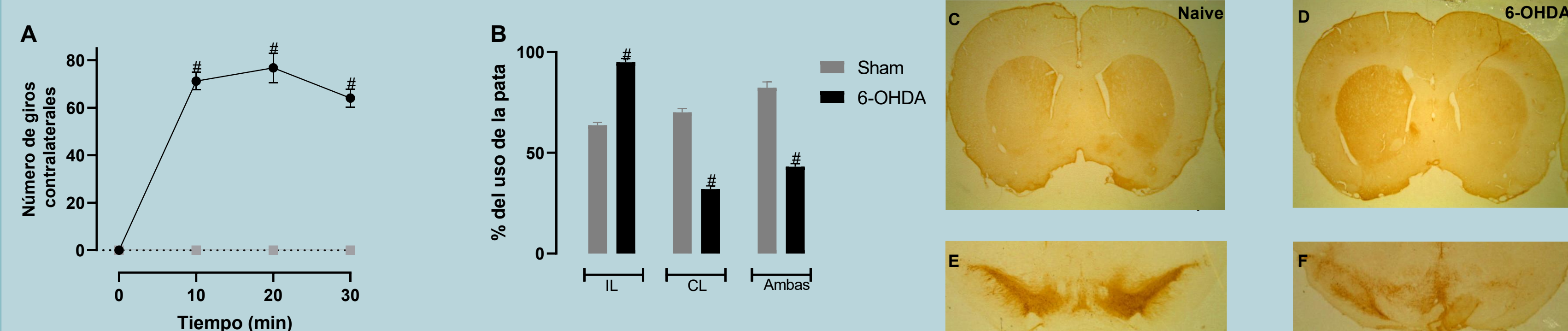


Figura 2. Modelo de enfermedad de Parkinson inducida por lesión unilateral de la vía nigroestriatal con 6-OHDA (16 µg/µL) en SNpc. (A) Representa el comportamiento rotacional después de la apomorfina (0.1 mg/kg, s.c.). (B) Representa el porcentaje de uso de ambas extremidades anteriores en la prueba del cilindro a los 15 días post-lesión dopaminérgica con 6-OHDA. Inmunotinción representativa de tirosina hidroxilasa (TH) del cuerpo estriado (D y E) y SNpc (F y G) de las ratas lesionadas con inyección de 6-OHDA (16 µg/µL) en el SNpc. Los datos se expresan como la media ± S.E.M. para 3-6 animales; *P < 0,001 en comparación con el grupo Sham.

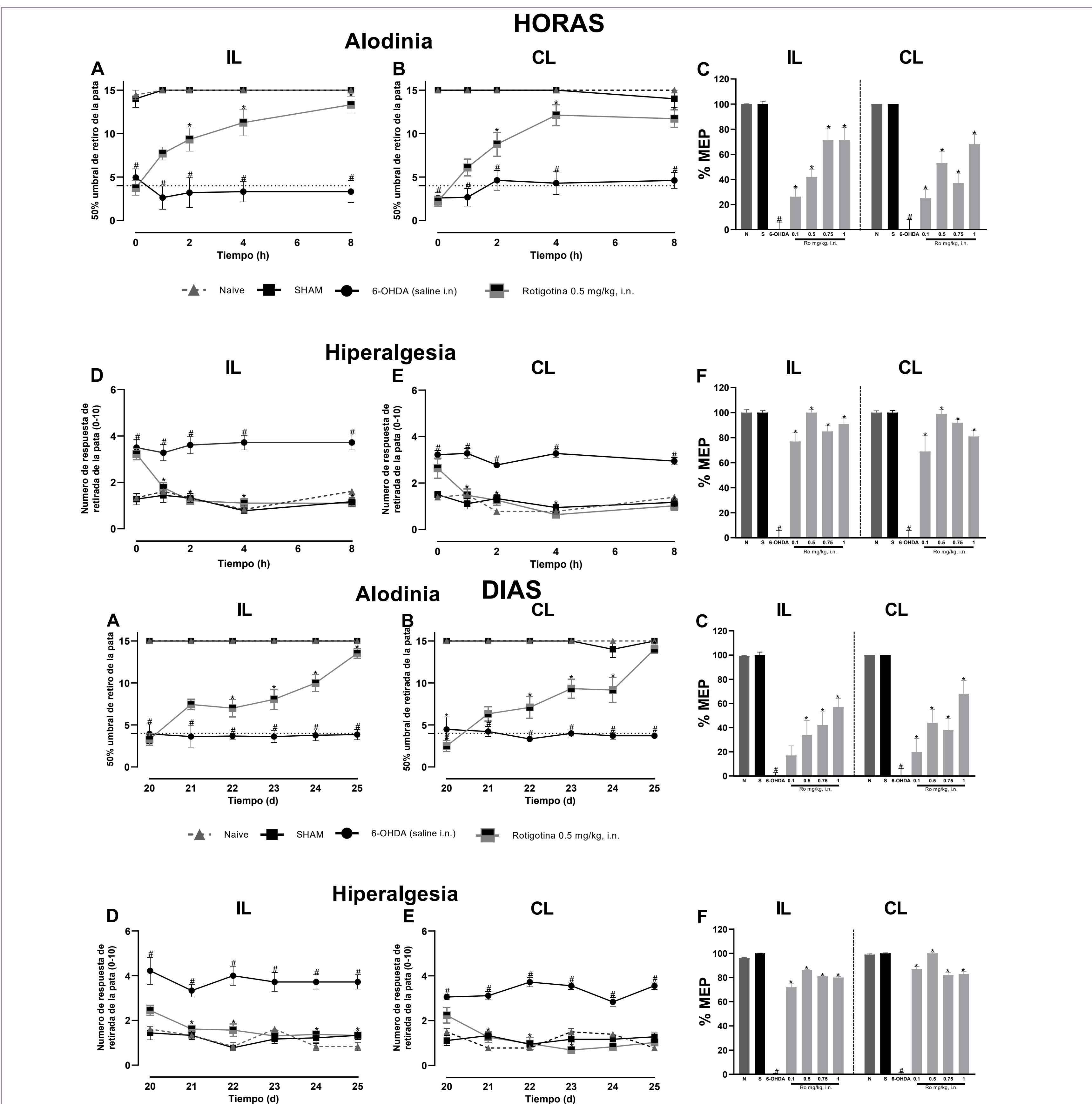


Figura 3. % MEP del curso temporal de horas de alodinia e hiperalgesia (A y B). % MEP del curso temporal de días de alodinia e hiperalgesia (C y D). Los datos se presentan como la media ± E.E de 6 animales por grupo. Naive *P < 0.05 vs grupos determinado por una ANOVA de una vía, seguido por una prueba de Tukey. IL: Ipsilateral, CL: Contralateral, N: Naive, S: Sham.

Referencias

- Arsilan DB, Gurvit H, Genc O, Kocik A, Eryurek K, Cengiz S, Erdogdu E, Yildirim Z, Tufekcioglu Z, Uluğ AM, Bilgic B, Hanagasi H, Tuzun E, Demiralp T, Ozturk-Isik E. The cerebral blood flow deficits in Parkinson's disease with mild cognitive impairment using arterial spin labeling MRI. *J Neural Transm*. Vienna 2020 Sep; 127(9):1285-1294. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32632889.
- Chaplan, S. R., Bach, F. W., Pogrel, J. W., Chung, J. M., & Yaksh, T. L. (1994). Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *Journal of Neuroscience Methods*, 53(1), 55–63.
- Schallert, T., & Tillerson, J. L. (2000). Intervention strategies for degeneration of dopamine neurons in parkinsonism: optimizing behavioral assessment of outcome. In *Central nervous system diseases: innovative animal models from lab to clinic* (pp. 131-151). Totowa, NJ: Humana Press.
- Wang, X. Q., Mokhtari, T., Zeng, Y. X., Yue, L. P., & Hu, L. (2021). The Distinct Functions of Dopaminergic Receptors on Pain Modulation: A Narrative Review. *Neural plasticity*, 2021, 6682275.

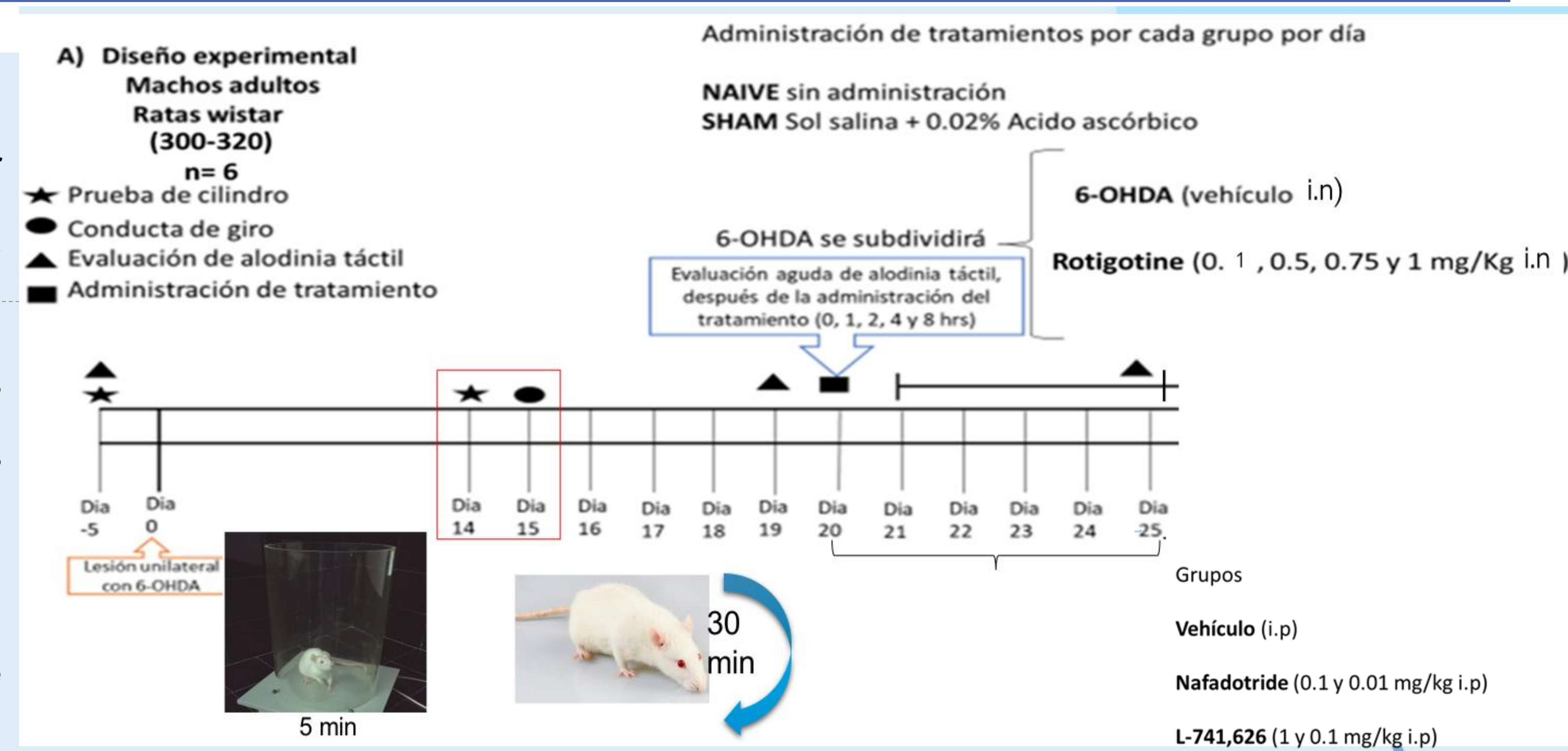


Figura 1. Cronograma de actividades realizadas.

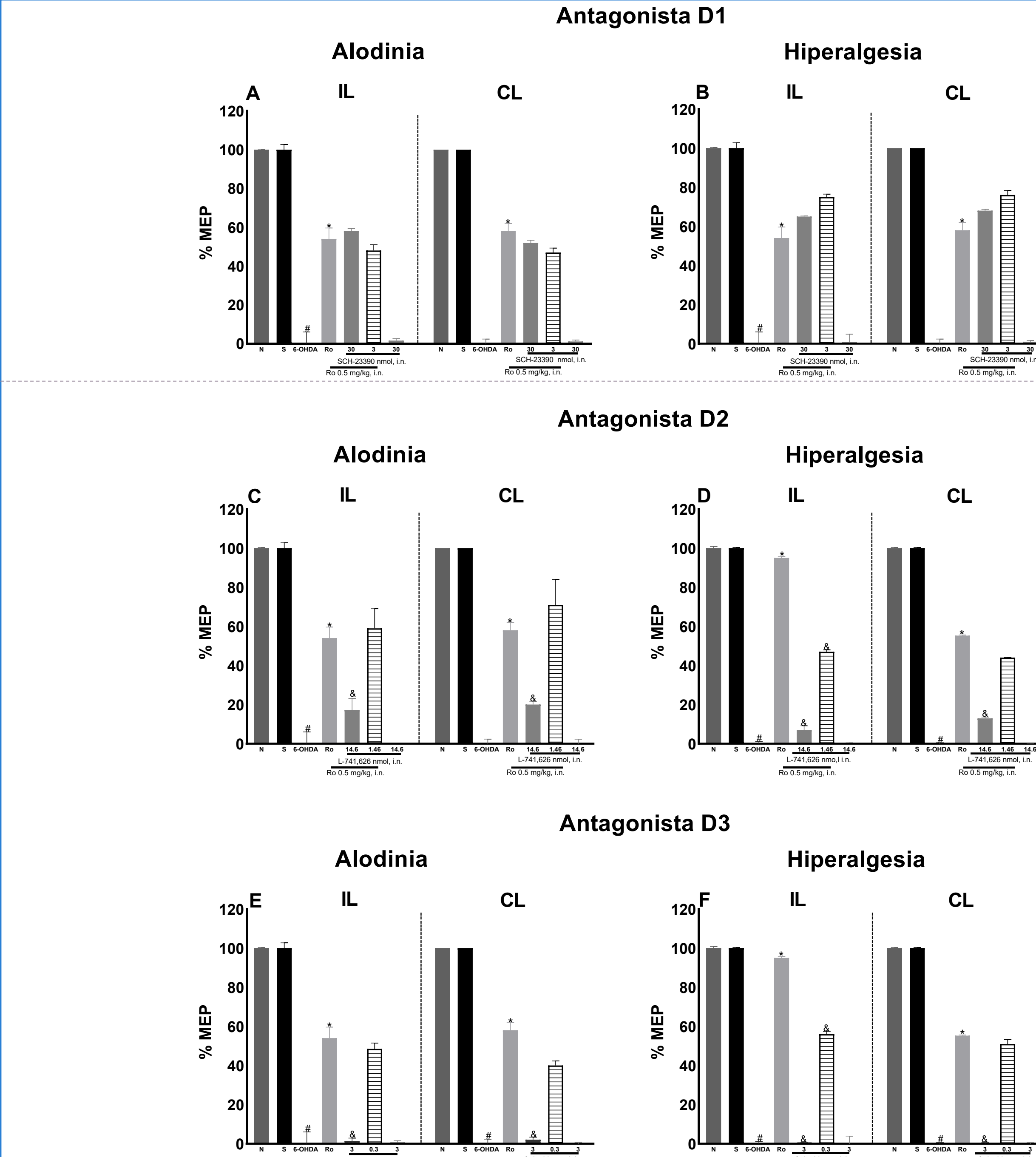
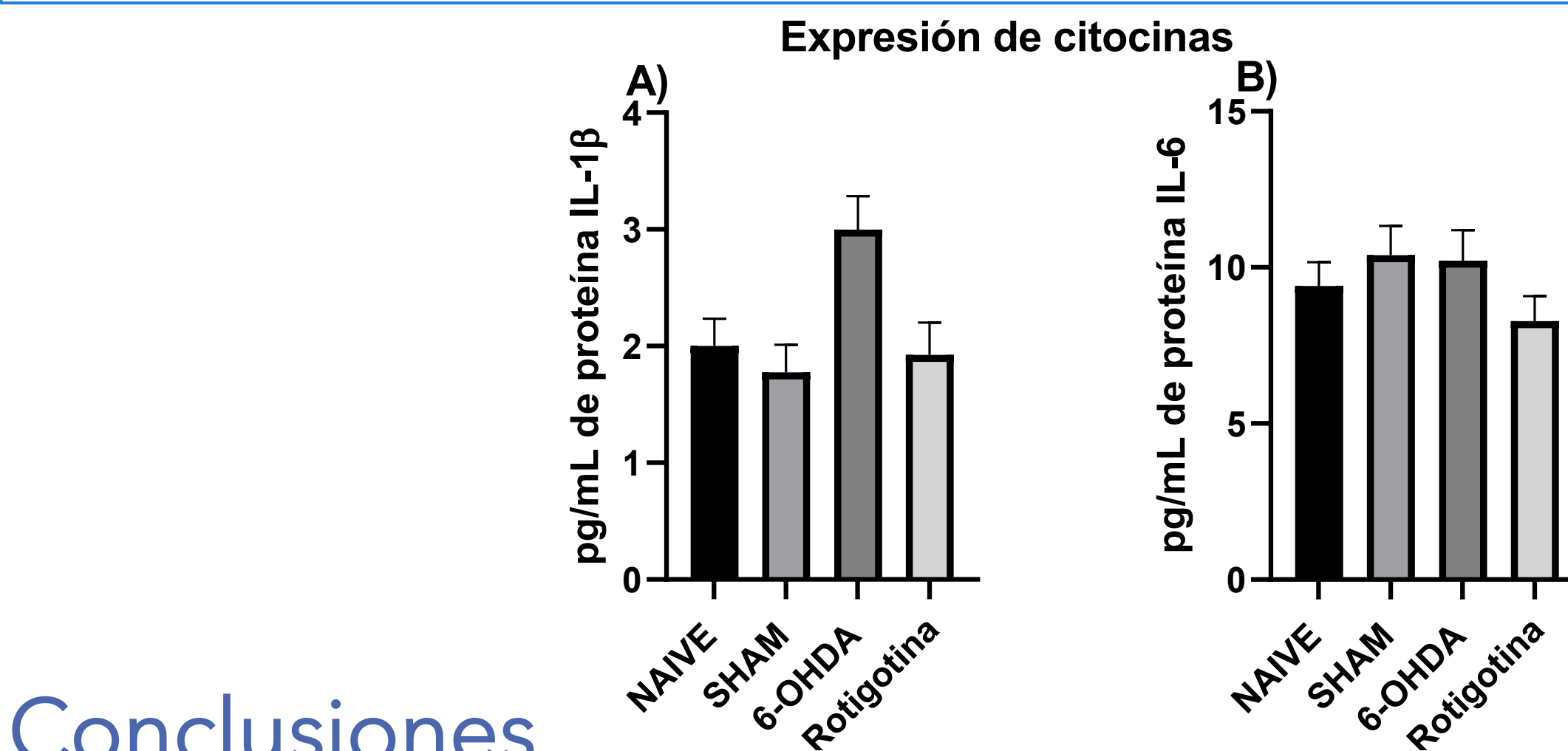


Figura 4. % MEP del curso temporal de días de antagonista D3 de alodinia e hiperalgesia IL y CL (A y B). % MEP del curso temporal de días de antagonista D2 de alodinia e hiperalgesia IL y CL (C y D). Los datos se presentan como la media ± E.E de 6 animales por grupo. Naive *P < 0.05 vs grupos determinado por una ANOVA de una vía, seguido por una prueba de Tukey. IL: Ipsilateral, CL: Contralateral, N: Naive, S: Sham.



Conclusiones

La rotigotina, un agonista D2/D3, es capaz de disminuir la alodinia y la hiperalgesia, de manera dosis dependiente en ambas patas en un curso temporal de 8 h, teniendo el efecto máximo 4 h tras la administración de rotigotina en 1 mg/kg, i.n.

Se demostró que la administración consecutiva de rotigotina cada 24 h es capaz de revertir la alodinia e hiperalgesia en ambas patas inducidas por lesión con 6-OHDA, teniendo los efectos máximos en el cuarto día de evaluación en la dosis de 1 mg/kg, i.n.

Se demostró la participación de los receptores D3 de dopamina en la modulación del dolor.

Rotigotina 0.5 mg/kg disminuyo de manera importante la expresión de IL-1β