

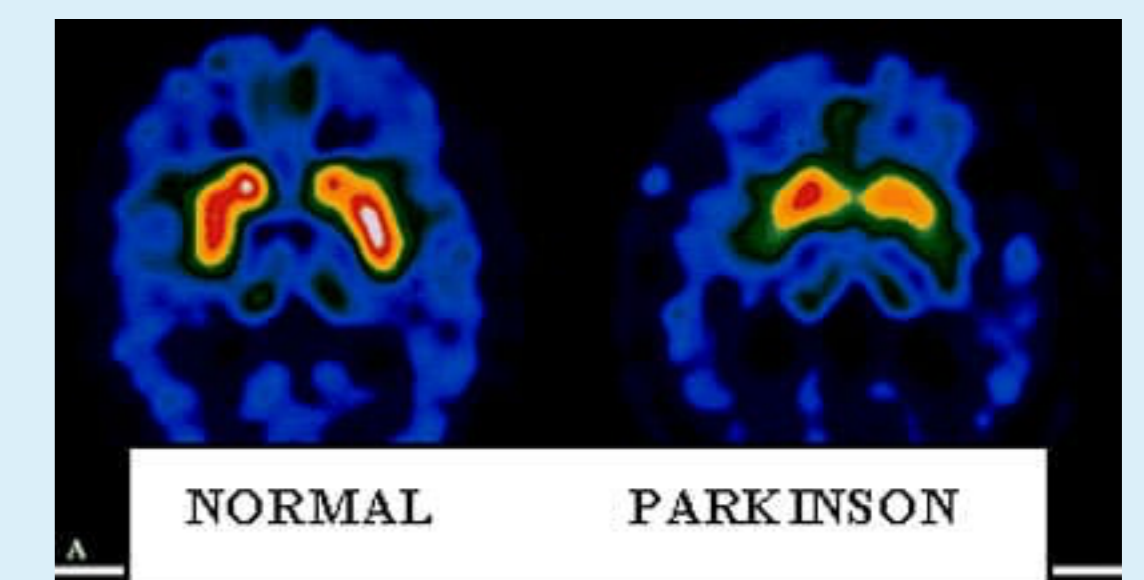
HETEROGENEIDAD DE LOS SITIOS DE LIBERACIÓN DE DOPAMINA EN RELACIÓN CON LA SALUD Y LA NEURODEGENERACIÓN

Presentado por: A. Pastor García.¹, C. Quevedo Sánchez.²

^{1,2}Carrera de Biomedicina, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid.

Autores: J. J. Lebowitz.^a, H. Khoshbouei.^b

^{a,b} Department of Neuroscience, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL 32610, USA



- **OBJETIVO:** Ver si la heterogeneidad estructural de los distintos sitios de liberación de la dopamina influyen en la salud y en la neurodegeneración.

- **RESUMEN:** Las neuronas de dopamina de la parte ventral del mesencéfalo tienen un gran papel en el comportamiento del ser humano. La dopamina, inhibe o activa señales simpáticas para la atención y el afecto. La pérdida de dopamina, puede desembocar por ejemplo, en la enfermedad del Parkinson. Se sabe que en múltiples enfermedades esta pérdida tiene que ver con el tracto nigroestriatal de dopamina. Las proteínas de los sitios de liberación de dopamina que sintetizan y empaquetan dopamina citosólica, que modulan su liberación y atrapamiento, muestran diferencias a nivel de localización que están relacionadas con la mencionada neurodegeneración.

1.- Señalización de la dopamina en el mesencéfalo ventral

1.1.- La dopamina en el cerebro

Este artículo muestra una revisión sobre una teoría que habla de datos grabados in vivo en neuronas de DA que localiza los distintos inputs y las respuestas a estos.

La señalización de las neuronas de DA del mesencéfalo ventral se puede dividir en dos:

- Como un sustrato neurobiológico llevando el tiempo del estímulo saliente.
- Como patrones codificados para la selección y ejecución de un objetivo concreto.

Esta distinción funcional influye en la distinción anatómica entre:

- **VTA** (Ventral Tegment Area): circuito mesocortical y mesolímbico. Incrementan niveles de DA en áreas de aprendizaje de hábitos. **Conductual**.
- **SNc** (Substantia Nigra pars compacta): circuito nigroestriatal. Las neuronas de DA se proyectan en ganglios basales. Controlan el **movimiento** orientado a un objeto. Son más sensibles a neurodegeneración.

Hay una relación de ambos, por ejemplo, en Parkinson (PD); fallo en movimiento por SNc incrementa prevalencia de conductas impulsivas.

Los receptores dopaminérgicos son D1 (unión a prot. $G\alpha$) y D2 (unión a prot. G_i). En circuito nigroestriatal se va a seguir vía directa (G_1 , inicio acción) o indirecta (G_2 , inhibición acción). En estriado D1 y D2 modulan la AC para facilitar señal sináptica. D2 también actúan como **autorreceptores**, reducen la liberación de DA y promueven su recaptación induciendo hiperpolarización y reduciendo entrada de Ca.

Señalización excesiva de DA lleva a Esquizofrenia, Depresión, TDAH, PD y VIH-1 asociado a neurodegeneración.

Se descubrió que en postmortem de individuos sanos (15%) hay Lewy Bodies (LBs), relacionados con PD, es decir, habría habido una patología dopaminérgica sin manifestación clínica.

1.2.- Señalización de avance de la DA a través de marcapasos intrínsecos.

Las neuronas de DA pueden dispararse rápidamente en respuesta a un estímulo saliente. Esta transición hace que una respuesta pueda ser codificada y rastreada.

SNc y VTA tienen diferencias fundamentales en su control iónico de la actividad marcapasos:

- VTA: liberación lenta conducida por canales Na y regulado por tipo-A K.
- SNc: la mayoría de corriente del marcapasos es llevada por canales de voltaje Ca, regulado también por K.

Se ha visto en estudios con ratones, que las neuronas VTA tienen menos liberación que las SNc.

También se vio que la inducción de Ca en un marcapasos lleva a la generación de especies reactivas de oxígeno en la mitocondria de la SNc, lo que sería un compromiso energético para esta.

Las VTA se libran de este compromiso, no solo por no usar casi Ca, sino porque están enriquecidas con la **calbindina** (proteína a la que se une Ca). Las neuronas SNc neurodegeneradas se unen a un extremo de esta en el que la proteína está ausente.

La relación inversa de calbindina y neurodegeneración ha sido observada en humanos, roedores y primates.

1.3.- Especializaciones sinápticas y disfunción en neurotransmisión dopaminérgica.

Aproximadamente un 60% de los sitios de liberación de DA están funcionalmente en silencio cuando son estimulados.

La disfunción neuronal en sitios de liberación axonales y terminales precede la disfunción somática y la degeneración de las neuronas de NSc. Estos axones son largos y amielínicos, demandando así más energía para la célula.

El experimento del agotamiento axonal inhibiendo la fisión mitocondrial induce una degeneración retrógrada de las SNc. Pink-1 y parquin-linked regulan la fisión mitocondrial.

También esta alfa-sinucleína que apoya el argumento de una disfunción retrógrada.

Tras todo esto se ve el sitio de liberación de las SNc como algo crítico en todo y, como difiere esta con las robustas VTA. También se intenta hacer ver como el comportamiento de cada individuo puede crear un fenotipo de SNc vulnerable.

2.- Regulación sináptica de las hemodinámicas de dopamina.

2.1. Señal de terminación y reciclado de dopamina por el transportador dopaminérgico

El transportador de la dopamina (DAT) se encarga de la receptación de este neurotransmisor en los espacios sinápticos, o de su liberación mediante efflux.

Sabemos que el Parkinson esta causado por una degeneración de la sustancia negra, concretamente de las neuronas dopaminérgicas. Una disminución de la expresión de DAT o un knockout favorece al impedimento del paso de los neurotóxicos al interior de la célula, ya que generalmente se introducen mediante estos receptores. Comparando con el VTA, se ve que estos transportadores DAT están en aumento en las neuronas de la sustancia negra, indicando que la exposición a neurotóxicos como pesticidas puede aumentar un riesgo a presentar Parkinson.

2.2. Producción – el papel de la tirosina hidroxilasa en la homeostasis de dopamina.

La tirosina hidroxilasa (TH) es una enzima que participa en la síntesis de dopamina. Está presente en el primer año de vida (en rata) a lo largo de la célula, cuando avanza la edad (sobre 12 meses) se encuentra mayoritariamente en el botón terminal. Al mismo tiempo, en las ratas, se puede observar que las cantidades mayoritarias de la TH se encuentra en el estratium (donde esta SNc y VTA). Esto lo podemos relacionar con la enfermedad del Parkinson ya que se relaciona que las regiones del cerebro con mas LH son las que sufren la degeneración.

Su deficiencia se debe a una enfermedad autosómica recesiva muy extraña que generalmente es letal. En estas enfermedades, donde hay deficiencia de TH, las neuronas no desaparecen, únicamente desaparece la producción de dopamina.

2.3. Empaquetamiento de dopamina citosólica vía transportador vesicular monoamina 2

Las vesículas transportadoras monoamina 2 (VMAT2) liberan en el espacio extracelular la dopamina. La deficiencia de los genes que se encargan de la formación de estas vesículas es extraña y generan un Parkinson muy severo. Los ratones que son heterocigotos (con un alelo mutado) tienen vida edad joven normal, y al avanzar en edad presentan los síntomas de deficiencia en la motilidad y en la degeneración dopaminérgica.

Se ha visto a su vez que la presencia de neurotóxicos incrementa la proporción de VGLUT2 (transportador de vesículas del glutamato) en las neuronas dopaminérgicas del SNc y una sobreexpresión de esto indica una neurodegeneración y a un déficit del movimiento.

2.4. Regulación de liberación neuronal y DA extracelular por autorreceptores D2.

Las neuronas dopaminérgicas expresan receptores D2: son unos receptores que generan un feedback negativo en presencia la dopamina. Se sabe que la regulación de las neuronas dopaminérgicas se lleva a cabo por D2short (están los D2long y D2short). Cuando la dopamina se une se genera una hiperpolarización de la neurona que incrementa en consecuencia la presencia de DAT.

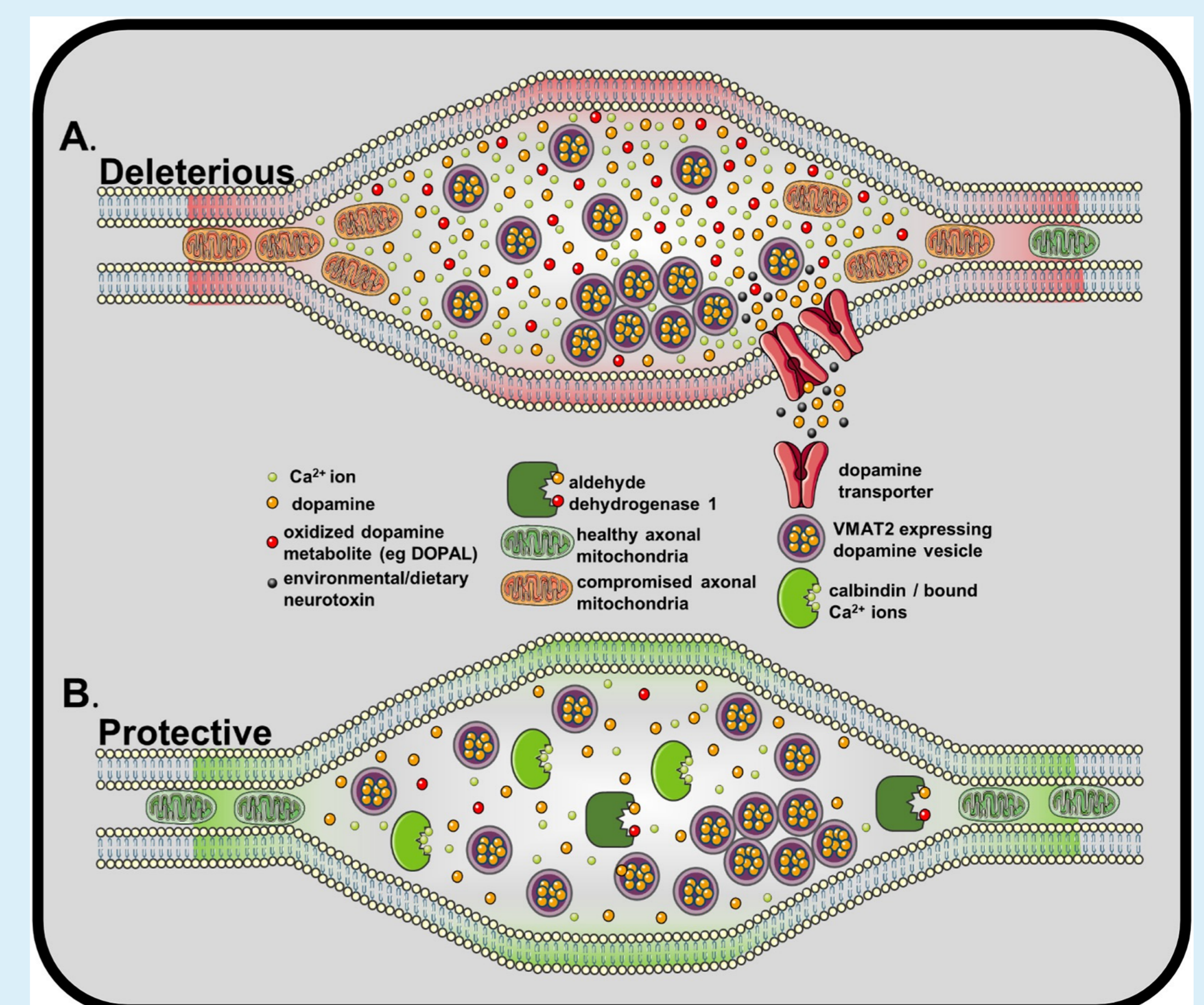
DAT se relaciona con un sistema que se activa en presencia de una concentración alta de dopamina en el espacio extracelular. Cuando se activa D2short, se limita, tras una serie de cascadas de señales, la liberación de dopamina.

3.- Uniendo el fenotipo sináptico de las neuronas del mesencéfalo.

Las neuronas dopaminérgicas presentan diferentes fenotipos: diferentes grados y diferentes regiones. Por ejemplo, no todas son igual de vulnerables, hay una zona anatómica concreta en la sustancia negra que es más susceptible a esta degeneración. Se piensa que es debido a los factores de transcripción, ya que la mutación de unos genes concretos que se regulan mediante estos factores de transcripción se relaciona con el Parkinson, aunque también se ha visto que una serie de proteínas que no son factores de transcripción relacionados con la vulnerabilidad de las neuronas.

Se vio que la zona SNc terminal presenta unas cantidades mayores de LH que la zona somática, sugiriendo que las zonas con mayor cantidad de LH tienen mayor susceptibilidad a la degeneración.

Las neuronas que son capaces de producir mediante TH, de incrementar la receptación y de reciclar mediante DAT se denominaron las DAhigh, unas neuronas que se caracterizan por mantener aumentados los niveles de la dopamina. Pudiendo generar un fenotipo de las neuronas dopaminérgicas degenerativas.



CONCLUSIONES:

Podemos concluir este paper de revisión diciendo que, efectivamente los sitios de liberación de las neuronas dopaminérgicas influyen en las enfermedades neurodegenerativas, sobre todo la mostrada aquí, el Parkinson. Sabemos entonces, que el fenotipo de las neuronas SNc que provocan la neurodegeneración es el denominado DAhigh, que como se ha explicado antes, se caracteriza por mantener aumentados los niveles de DA.