

Papel de los receptores presinápticos en el control de la síntesis de dopamina en el complejo estriado y en el núcleo accumbens

M. D. Palarea, R. Castro, R. M. Arévalo y M. Rodríguez-Díaz

Departamento de Fisiología y Bioquímica
Facultad de Medicina
La Laguna/Canarias (España)

(Recibido el 13 de noviembre de 1984)

M. D. PALAREA, R. CASTRO, R. M. AREVALO and M. RODRIGUEZ-DIAZ. *Presynaptic Receptor's Action on Dopamine Synthesis at Mesolimbic and Nigrostriatal Systems*. Rev. esp. Fisiol., 42, 71-76. 1986.

The role of presynaptic receptors on dopamine synthesis, at both nigrostriatal and mesolimbic systems, has been studied after dopamine uptake drastically increases the dopamine and DOPAC levels at n. accumbens but not at striatum. The present data suggest that presynaptic receptors are a decisive factor regulating dopamine synthesis at nigrostriatal system. However, the end-product inhibition could be the most important autoregulatory mechanism at the mesolimbic system.

Key words: DOPAC, Dopamine, Mesolimbic system, Nigrostriatal system, Presynaptic receptor.

Entre los distintos sistemas dopaminérgicos descritos, los más estudiados, quizá por sus implicaciones clínicas, son el sistema mesolímbico y el nigroestriatal. El sistema nigroestriatal está formado por neuronas cuyos cuerpos celulares se encuentran en la zona compacta de la sustancia negra (grupos A₈ y A₉ de DAHLSTROM y FUXE, 10); este sistema está parcialmente degenerado en la enfermedad de Parkinson (12). El sistema mesolímbico tiene sus cuerpos celulares en el área tegmental ventral (grupo A₁₀) y se supone hiperfuncionante en la esquizofrenia (7). En la actualidad, las manifestaciones sintomáticas de ambas enfermedades pueden ser controladas solo parcialmente con tratamiento farma-

cológico. Sin embargo, los frecuentes y severos efectos secundarios de los fármacos activos sobre la sinapsis dopaminérgica, limitan seriamente su utilidad clínica. Así, resulta que la administración de agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson puede desencadenar episodios psicóticos (6) y que en la esquizofrenia la terapia con neurolepticos, bloqueantes de los receptores de dopamina, condiciona la aparición de cuadros extrapiramidales que con frecuencia son irreversibles (18).

El estudio de las posibles diferencias bioquímicas entre ambos sistemas dopaminérgicos, se ha impulsado a raíz de la necesidad de influir selectivamente en cada uno de ellos y con objeto de evitar

los severos efectos secundarios desencadenados por la acción inespecífica tanto de los agonistas como de los antagonistas dopaminérgicos de uso clínico actual. Se han descrito diferencias electrofisiológicas (8), y bioquímicas (1, 23), entre las neuronas que integran el sistema mesolímbico y nigroestriatal.

Recientemente se ha comunicado que, al contrario que en el sistema nigroestriatal, el sistema mesolímbico carece de receptores presinápticos (3, 4). La importancia funcional de la carencia de receptores presinápticos en la síntesis de este neurotransmisor no había sido previamente evaluada. En el presente trabajo se estudia la importancia de los receptores presinápticos en la regulación de la síntesis de dopamina, tanto en el sistema mesolímbico como en el nigroestriatal, evaluando la síntesis y degradación de dopamina en ambos sistemas una vez bloqueado la recaptación del neurotransmisor con cocaína.

Material y Métodos

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho (250-300 g) mantenidas bajo condiciones estándar de laboratorio. Dieciséis ratas fueron repartidas en dos grupos; a las del primero se les inyectó 20 mg/kg de cocaína, i.p. (Abelló, obtenida con permiso del Ministerio de Sanidad) y a las del segundo, 1 ml de ClNa al 0,9 %. Los animales fueron sacrificados por decapitación 60 min después de la inyección. El cerebro fue extraído inmediatamente y sumergido en nitrógeno líquido para proceder, con posterioridad, a la disección del núcleo accumbens —representativo del sistema mesolímbico—, y del núcleo estriado —representativo del sistema nigroestriatal—, según el método de IWAMOTO (15).

La valoración de la actividad presináptica de la cocaína en los sistemas mesolímbico y nigroestriatal se realizó por

la determinación de los niveles de dopamina y DOPAC (ácido 3,4-dihidroxifenilacético) en el n. accumbens y en el estriado mediante cromatografía líquida de alta eficacia, con detección electroquímica. Las determinaciones de dopamina y de DOPAC se realizaron según CASTRO *et al.* (9): las piezas obtenidas tras el sacrificio (n. accumbens y n. estriado) fueron sonicadas (100 W durante 12 s) en 300 μ l de ácido perclórico 0,1 M conteniendo metabisulfito sódico 4×10^{-5} M. El homogeneizado resultante se centrifugó a 16 rpm durante 20 min y una alícuota del sobrenadante se inyectó en la columna cromatográfica según el siguiente diseño: 1) columna de fase reversa microbondapax-C₁₈ (Waters Ass.) con precolumna acoplada, 2) una fase móvil constituida por fosfato monosódico 0,07 M, EDTA disódico 0,1 mM, metanol (95: v/v) y heptasulfonato sódico (PIC B₇) $1,7 \times 10^{-3}$ como par iónico. La solución final (pH = 3,4) se filtró en vacío antes de su recorrido por la columna. El potencial del detector elegido fue +0,7 V con una sensibilidad de 50 nA en todo la escala (fig. 1).

La comparación entre los diferentes grupos se realizó mediante análisis de varianza y posterior test de SCHEFFE (21), considerándose significativo las probabilidades inferiores al 5 %.

Resultados

La cocaína produjo un incremento de los niveles de dopamina (fig. 2) y de DOPAC (fig. 3) en n. accumbens y sólo de DOPAC en el estriado, no detectándose aumento significativo en los niveles de dopamina del estriado.

El turnover, evaluado por el índice DOPAC/dopamina, se mostró más elevado en el n. accumbens que en el estriado (fig. 4); sin embargo, la cocaína no lo modificó en ninguno de los sistemas dopaminérgicos estudiados.

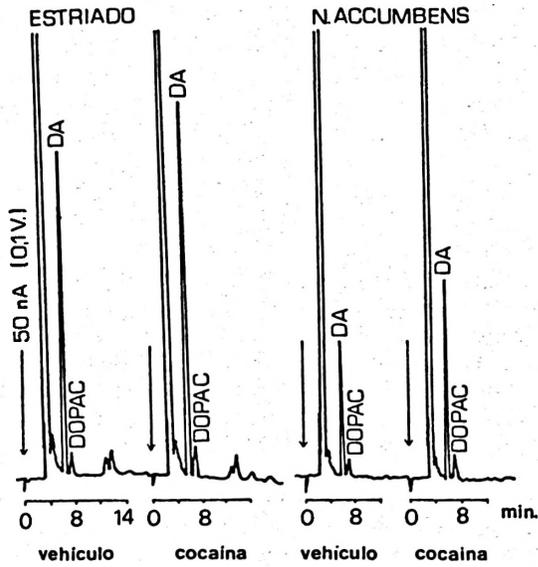


Fig. 1. Cromatograma de la actividad de la cocaína sobre los niveles de dopamina (DA) y de DOPAC en el n. accumbens y en el n. estriado.

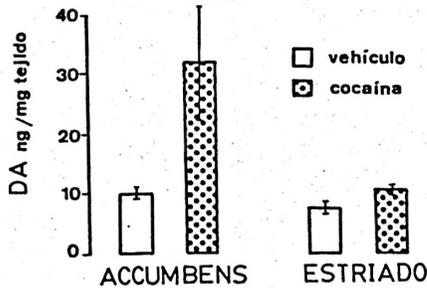


Fig. 2. Acción de la cocaína sobre los niveles de dopamina (DA) en el n. accumbens y en el n. estriado.

• ($p < 0,001$) v.s. vehículo accumbens.

Discusión

La cocaína facilita la transmisión dopaminérgica (13) al permitir un mayor tiempo de permanencia del neurotransmisor al permitir un mayor tiempo de permanencia del neurotransmisor en la hendidura sináptica (14). Esta retención modifica simultáneamente los dos meca-

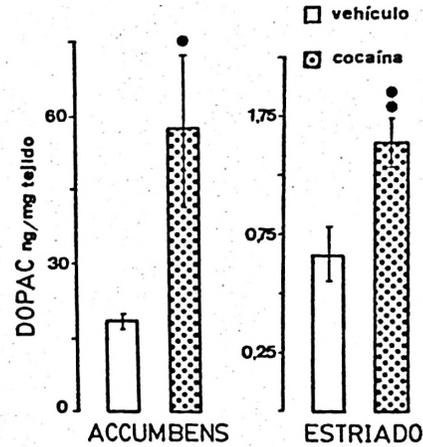


Fig. 3. Acción de la cocaína sobre los niveles de DOPAC en el n. accumbens y en el n. estriado.

• ($p < 0,001$) v.s. vehículo accumbens.

•• ($p < 0,05$) v.s. vehículo estriado.

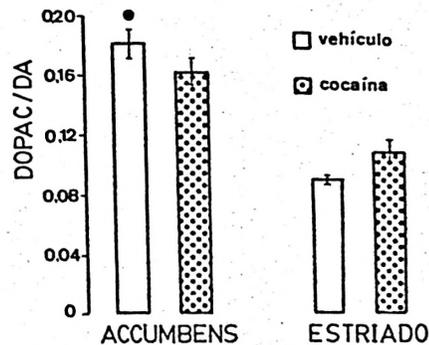


Fig. 4. Acción de la cocaína sobre el turnover de dopamina (DA) (índice DOPAC/DA) en el n. accumbens y en el n. estriado.

• ($p < 0,001$) v.s. vehículo estriado.

nismos fundamentales de regulación de la síntesis de dopamina en el botón terminal. Por un lado, reduce la inhibición por producto final ya que ésta precisa del contacto directo de la dopamina con la tirosina hidroxilasa (17), mientras que por otro facilita la inhibición de este enzima por la estimulación de los receptores presinápticos al permanecer éstos, durante más tiempo, expuestos a la dopamina de la hendidura. El distinto in-

cremento de los niveles de dopamina y de DOPAC en el n. accumbens y en el estriado producido por la cocaína podría deberse a que los mecanismos de recaptación de dopamina en ambos núcleos fueran diferentes. Se ha comunicado la carencia de receptores presinápticos de dopamina en el sistema mesolímbico, pero no en el nigroestriatal (2-5). Una hipótesis alternativa podría considerar esta diferencia como la causa de los distintos efectos de la cocaína sobre la síntesis de dopamina en ambos sistemas. En el nigroestriatal el bloqueo de la recaptación reduciría la inhibición por producto final; la inhibición por estimulación de los receptores presinápticos, estaría facilitada. La modificación simultánea y en sentido contrario, de ambos mecanismos de regulación, tendría como resultado final un discreto aumento del DOPAC estriatal sin variaciones en los niveles de dopamina. Sin embargo, en el n. accumbens la ausencia de receptores presinápticos tendría como consecuencia un marcado incremento en los niveles de dopamina y DOPAC por una reducción de la inhibición por producto final, sin que ésta pueda ser compensada por un aumento de la estimulación de los receptores presinápticos.

La cocaína, al igual que otros agonistas dopaminérgicos, produce un incremento de la actividad motora (14) e induce euforia (11, 19, 20), mediada por el sistema mesolímbico (11). Los efectos colaterales centrales de los agonistas dopaminérgicos, en uso actual para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se deben a la estimulación simultánea del sistema nigroestriatal (efectos terapéuticos) y del mesolímbico (efectos colaterales indeseables) (16, 22, 24). La cocaína incrementa los efectos colaterales, probablemente por la activación del sistema mesolímbico, y reduce los efectos terapéuticos de la L-dopa en un modelo animal de enfermedad de Parkinson (M. D. PALAREA *et al.*, en preparación).

Los resultados sugieren que la existencia de receptores presinápticos puede jugar un papel importante en las diferencias funcionales existentes entre el sistema nigroestriatal y mesolímbico.

Resumen

Se estudia el papel de los receptores presinápticos en la regulación de la síntesis de dopamina en el sistema mesolímbico y en el nigroestriatal, bloqueando la recaptación de dopamina en la hendidura sináptica con cocaína. Se detecta un marcado incremento en los niveles de dopamina y DOPAC en el núcleo accumbens y sólo un ligero aumento del DOPAC en el estriado. Los resultados obtenidos sugieren que los receptores presinápticos juegan un papel importante en la regulación de la síntesis de dopamina estriatal, mientras que en el sistema mesolímbico la inhibición por producto final podría ser el principal mecanismo de autorregulación.

Bibliografía

1. Alderson, L. M. y Baun, M. J.: *Brain Res.*, 218, 189-206, 1981.
2. Arnt, J., Christesen, A. V., Hytel, J., Larsen, J. J. y Svendsen, O.: *Eur. J. Pharmacol.*, 86, 185-198, 1983.
3. Bannon, M. J., Michaeud, R. L. y Roth, R. H.: *Neurosci. Abstr.*, 6, 849, 1980.
4. Bannon, M. J., Michaeud, R. L. y Roth, R. H.: *Molec. Pharmacol.*, 19, 270-275, 1981.
5. Bannon, M. J., Reinhard, J. F., Bunney, E. B. y Roth, R. H.: *Nature*, 296, 444-446, 1982.
6. Barbeau, A.: *Pharmacol. Ther. (Part. C)*, 1, 475-494, 1976.
7. Bird, E. D., Spokes, E. G. S. e Iversen, L.: *Brain Res.*, 102, 347-360, 1979.
8. Bunney, B. S.: *Trends Neurosci.*, 7, 212-215, 1984.
9. Castro, R., Rodríguez, M., Abreu, P. H., Calzadilla, C. y Alonso, M. T.: *XI Congr. Soc. Esp. Bioquim.*, Santa Cruz de Tenerife, 1984, p. 440.
10. Dalhstrom, A. y Fuxe, K.: *Acta Physiol. Scand.*, 62 (Suppl. 232), 1-55, 1964.

11. Emmett-Oglesby, M. W., Wurst, M. y Lal, H.: *Neuropharmacology*, **22**, 97-101, 1982.
12. Fahn, S., Libsch, R. y Cutler, R. V.: *J. Neurol. Sci.*, **14**, 427-455, 1971.
13. Glick, S., Hinds, P. y Shapiro, R.: *Science*, **221**, 775-777, 1983.
14. Heikkila, R. E., Felicitas, S. C., Manzino, L. y Duvoisin, R. C.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **211**, 189-194, 1979.
15. Iwamoto, E. T.: *Life Sci.*, **28**, 2179-2186, 1981.
16. Kolbe, H., Clow, A., Jenner, P. y Marsden, C. D.: *Neurology*, **31**, 434-439, 1981.
17. Lloyd, T. y Ebersole, B. J.: *J. Neurochem.*, **34**, 726-731, 1980.
18. Murugaiah, K., Theodorou, A., Mann, S., Clow, A., Jenner, P. y Marsden, C. D.: *Nature*, **296**, 570-572, 1982.
19. Post, M. P. y Rose, H.: *Nature*, **260**, 731-732, 1976.
20. Roberts, D. C. S., Corcoran, M. E. y Fibiger, H. C.: *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **6**, 615-620, 1977.
21. Scheffe, H.: *The Analysis of Variance*. J. Wiley, Nueva York, 1959, p. 477.
22. Seeger, T. F., Thal, L. y Gardner, E. L.: *Psychopharmacology*, **76**, 182-187, 1982.
23. Thierry, A. M., Tassin, J. P., Blanc, G. y Glowinski, J.: *Nature*, **263**, 242-244, 1976.
24. White, F. J. y Wang, R. Y.: *Science*, **221**, 1054-1057, 1983.

