

Oligomerización de receptores acoplados a proteína G y enfermedad de Parkinson

Víctor Fernández-Dueñas, Catarina Albergaria, Silvia Sánchez, Jorge Gandía y Francisco Ciruela

RESUMEN:

La enfermedad de Parkinson es una condición neurodegenerativa del sistema nervioso central que puede aparecer en la madurez pero cuya incidencia aumenta dramáticamente en la tercera edad. Por este motivo, en las sociedades industrializadas, donde la esperanza de vida es alta, la enfermedad tiene un elevado coste socio-económico. El origen de la patología radica en la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas de una región concreta de los ganglios basales. En consecuencia, se produce un desequilibrio neuroquímico (ej.; glutamato/dopamina/adenosina) que afecta en última instancia a los procesos controlados por los ganglios basales (ej.; el control motor, la cognición, las emociones y el aprendizaje). Recientemente, se ha demostrado que los receptores acoplados a proteína G pueden expresarse en la membrana plasmática como homodímeros y heterómeros. Estos complejos oligoméricos pueden funcionar como procesadores computacionales dinámicos, modulando la señalización celular y por tanto el flujo de información a través de los circuitos neuronales. Así, desde un punto de vista cuantitativo y/o cualitativo la señal generada por la estimulación de un receptor concreto del heterómero puede ser diferente de aquella obtenida mediante la coestimulación de los diferentes integrantes del complejo. Este nuevo concepto, además de exhortar la reinterpretación de la farmacodinámica clásica de receptores acoplados a proteína G, impulsará el diseño de nuevas terapias basadas en la combinación de fármacos cuya diana sean los oligómeros de receptores, por ejemplo, el oligómero formado por los receptores de glutamato, dopamina y adenosina en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad de Parkinson se describió por primera vez en una monografía ya clásica: "The Shaking Palsy" publicada en 1817 por el médico y geólogo británico James Parkinson (Hoxton, 1755-Londres 1824). Los síntomas que caracterizan a esta enfermedad son temblores, rigidez muscular y bradicinesia (lentitud iniciando y ejecutando movimientos). Esta patología se origina por la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas de la "Substantia Nigra pars compacta" (SNc), una región de los ganglios basales. La dopamina secretada por estas neuronas inhibe de manera tónica las neuronas GABAérgicas del estriado, las neuronas glutamatérgicas del núcleo subtalámico y las neuronas GABAérgicas del "Globus Pallidus" interno. Así, cuando estas neuronas de la SNc desaparecen deja de existir la inhibición tónica que ejerce la dopamina sobre las neuronas diana de los ganglios basales, hecho que conduce a una hiperactividad de la transmisión glutamatérgica (Figura 1). Como resultado, el papel central que juega el estriado en procesos como el control de la actividad motora, el aprendizaje motor, así como de determinadas formas de aprendizaje asociativo y visual se ve totalmente alterado (Gubellini y col., 2004). Desde principios de los años 70 la terapia más efectiva en el tratamiento de esta enfermedad se basa en la administración de fármacos que imitan a la dopamina, es decir, que intentan reemplazar la falta del neurotransmisor. De ellos, el precursor 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine (L-DOPA) o levodopa es el agente que se empleó en primer lugar. A pesar de que estos tratamientos mejoran rápidamente los síntomas motores, a largo plazo tienden a perder eficacia e inducir severos efectos motores (discinesia y rigidez), así como problemas psiquiátricos (Rascol

Víctor Fernández-Dueñas,
Catarina Albergaria, Silvia
Sánchez, Jorge Gandía y
Francisco Ciruela

Unitat de Farmacologia,
Departament de Patologia
i Terapèutica Experimental,
Facultat de Medicina,
Universitat de Barcelona,
08907 Barcelona, Spain.

Correspondencia:

Francisco Ciruela, Unitat
de Farmacologia, Dept.
de Patologia i Terapèutica
Experimental, Facultat de
Medicina-Bellvitge, Pavelló
de Govern, Av. Feixa Llarga,
s/n, 08907 L'Hospitalet del
Llobregat, Barcelona, Spain
Tel: +34-934024280/+34-
934035820; Fax: +34-
934029082;

E-mail: fciruela@ub.edu

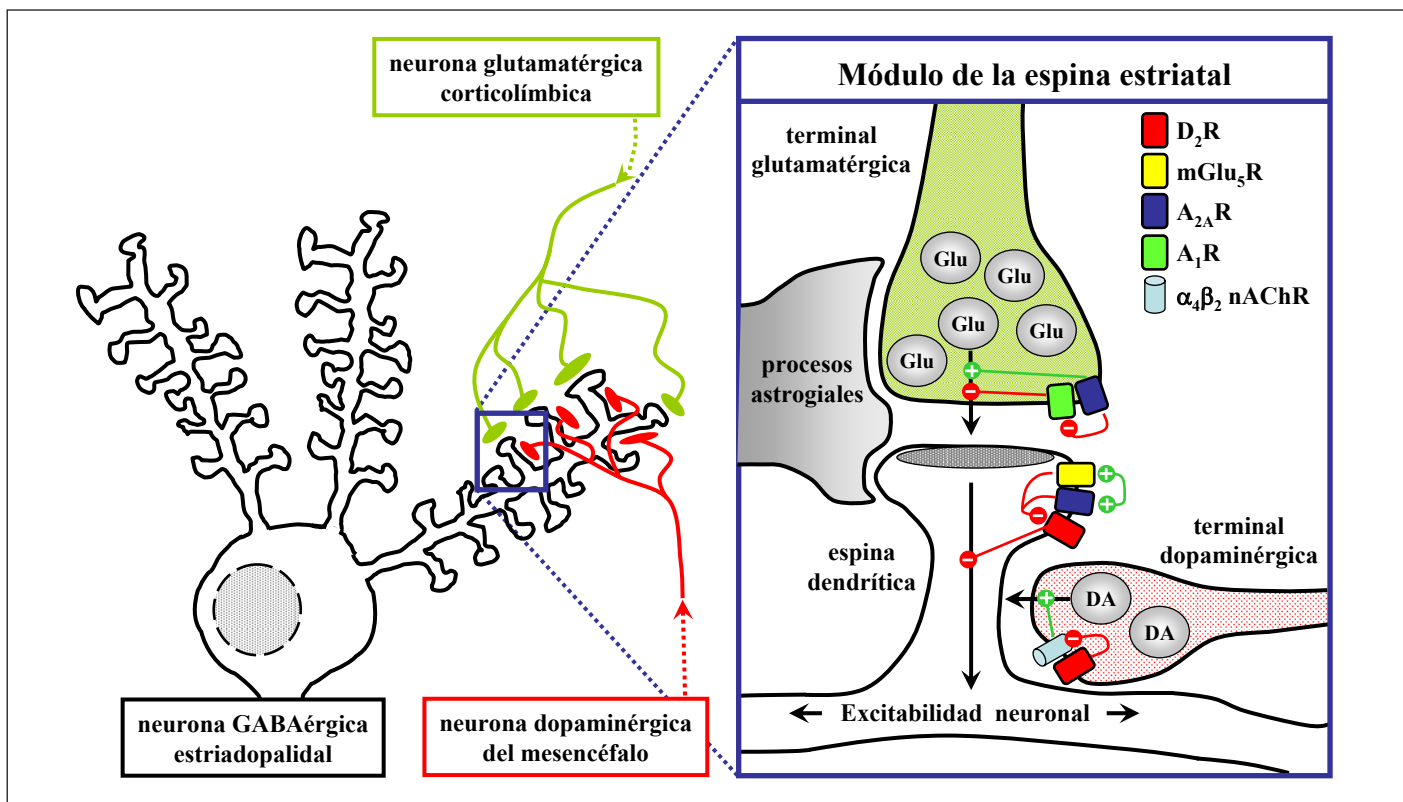


Figura 1. Representación esquemática de las inervaciones glutamatergicas y dopaminérgicas en el estriado. Esquema de una neurona espinosa GABAérgica estriadopalidal. Esta es la neurona más común en el estriado y recibe dos tipos de inervación: glutamatergica y dopaminérgica. En el panel de la derecha, de manera magnificada, se indica el módulo de la espina estriatal, el cual está compuesto por la espina dendrítica de la neurona GABAérgica y por las terminales glutamatergicas y dopaminérgicas, así como por los procesos astrogliales. En este mismo panel se muestra los heterómeros de los receptores de glutamato, dopamina y adenosina en el módulo de la espina estriatal. La estimulación diferencial de cada uno de los receptores que forman parte de los oligómeros descritos determinará la ruta de transducción de señal. Glu: glutamato; DA: dopamina.

y col., 2000). En la actualidad, la investigación está dirigida a encontrar un tratamiento para esta dolencia basado en la modulación de la transmisión dopaminérgica mediante una acción indirecta que actúe sobre el receptor D2 de dopamina (D2R). En este sentido, la existencia de interacciones moleculares y funcionales entre receptores acoplados a proteína G (GPCRs), por ejemplo entre receptores de glutamato, dopamina y adenosina, es un descubrimiento novedoso que abre nuevos campos de estudio en la fisiopatología de las enfermedades neurológicas en general y neurodegenerativas en particular (ej.; enfermedad de Parkinson). En consecuencia, para tratar estas dolencias se empieza a plantear, fundamentada en el fenómeno de la oligomerización de receptores, la posibilidad de una intervención farmacológica combinada.

RECEPTORES DE GLUTAMATO, DOPAMINA Y ADENOSINA: ¿OLIGOMERIZAN?

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central (SNC)

(Hollmann y Heinemann, 1994; Mayer y Westbrook, 1987). Este aminoácido excitatorio, actuando sobre receptores específicos, desempeña un papel fundamental en numerosas funciones fisiológicas, entre las cuales cabe destacar el aprendizaje, la memoria, y el desarrollo (Malenka y Nicoll, 1993). Los receptores de glutamato se clasifican en dos grupos: los ionotrópicos (iGlu), que forman canales iónicos (Mayer, 2005) y los metabotrópicos (mGlu), que están acoplados a proteína G (Pin y Duvoisin, 1995). Hasta el momento se han identificado ocho miembros de la familia de receptores metabotrópicos del glutamato y se han clasificado en tres subgrupos en base a su secuencia aminoacídica, orden de potencia de agonistas y sistema de transducción de señal (Hermans y Challiss, 2001). El grupo I comprende los subtipos mGlu1R y mGlu5R, los cuales presentan una elevada homología en su secuencia (62%), están acoplados a la fosfolipasa C en células transfectadas y tienen al ácido quisquálico como su agonista más potente (Pin y Duvoisin, 1995).

La dopamina juega un papel fundamental en una gran variedad de funciones del SNC, entre las cuales destacan la memoria a corto plazo, el control de la motilidad, la atención y la recompensa (Goldman-Rakic, 1998; Schultz, 2002; Yelnik, 2002). Desequilibrios en la transmisión dopaminérgica se han asociado con adicción a drogas (Volkow y col., 2002),

En el tratamiento de la enfermedad de Parkinson la oligomerización de receptores plantea la posibilidad de una terapia basada en la combinación de fármacos

La existencia de oligómeros de receptores acoplados a proteína G empieza a ser aceptada de manera generalizada

así como con alteraciones del SNC en situaciones de stress (Arnsten, 2000). Por otra parte, un mal funcionamiento de la transmisión dopaminérgica se ha relacionado con desórdenes psiquiátricos y neurológicos, entre los cuales se incluyen la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y los desórdenes bipolares (Missale y col., 1998; Swerdlow y Koob, 1987). La acción de la dopamina está mediada por una familia de receptores de membrana acoplados a proteína G que se clasifican, en base a sus características morfológicas y farmacológicas, en el grupo "D1-like" el cual incluye a los receptores D1 y D5, y el grupo "D2-like" que incluye a los receptores D2 (con las isoformas D2S y D2L), D3 y D4 (Missale y col., 1998). Este último grupo constituye la principal diana terapéutica de los fármacos antipsicóticos y anti-parkinsonianos (Civelli y col., 1993).

La adenosina es un nucleósido que funciona como neuromodulador en el SNC. Su concentración en el cerebro se estima del orden de $1 \mu\text{M}$ en condiciones basales (Fredholm y col., 1999).

Sin embargo, cuando se produce una gran demanda energética o la disponibilidad de fuentes de energía se ve disminuida, la concentración de adenosina extracelular se incrementa notoriamente, situación en la cual tiene una función neuroprotectora (Stevens y Haas, 1997). Sus acciones están mediadas por receptores de membrana acoplados a proteína G, de los cuales se han clonado y caracterizado farmacológicamente cuatro subtipos: receptores A1, A2A, A2B y A3 (Fredholm, 1995). De éstos, los receptores A1 y A2A son los principales responsables de los efectos conductuales que se producen en el animal de experimentación tras la administración de fármacos agonistas o antagonistas adenosínicos (Fredholm, 1995). Así, los receptores A1 y A2A localizados en los ganglios basales y, en particular, en el estriado, son los responsables de los efectos depresores motrices de agonistas adenosínicos, así como de los efectos estimulantes motrices de sus antagonistas, (Ferre y col., 1998), por ejemplo la cafeína que es un antagonista no selectivo de receptores de adenosina y que en la actualidad es el psicoestimulante más consumido del mundo (Fredholm, 1995).

La existencia de oligómeros de receptores acoplados a proteína G empieza a ser aceptada de manera generalizada. Este hecho es en parte debido a que el significado funcional de la oligomerización de receptores empieza a ser desvelado. La oligomerización de GPCRs genera entidades funcionales que poseen características bioquímicas diferentes con respecto a los componentes individuales del oligómero; por lo tanto, el

oligómero puede funcionar como un procesador computacional dinámico que modula el flujo de información entre células. Así, la señalización generada por la estimulación de cualquiera de los receptores que forman el oligómero puede ser, desde el punto de vista cualitativo y/o cuantitativo, diferente a la respuesta obtenida mediante la estimulación simultánea de todos los componentes del mismo (Ferre y col., 2007b). Recientemente, hemos demostrado que el receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGlu5R), el receptor D2 de dopamina (D2R) y el receptor A2A de adenosina (A2AR), cuando se expresan conjuntamente se asocian y forman un complejo oligomérico, hecho que podría tener relevancia desde el punto de vista fisiológico (Cabello y col., 2009). La existencia de complejos oligoméricos compuestos por más de dos protómeros (ej.; mGlu5R, D2R y A2AR) ha sido posible gracias al uso de aproximaciones experimentales biofísicas, concretamente mediante la combinación de las técnicas de complementación bimolecular fluorescente (BiFC) y de transferencia de energía resonante bioluminiscente (BRET), así como por la técnica de transferencia de energía resonante secuencial (SRET). Por otro lado, la formación de estos complejos ha sido corroborada también mediante métodos bioquímicos clásicos como la co-inmunoprecipitación de los tres receptores tanto en células transfectadas de manera transitoria como en tejido nativo (ej., estriado de rata) (Cabello y col., 2009). Del mismo modo, y mediante el uso de inmunodetección y microscopía electrónica de alta resolución, hemos confirmado que mGlu5R, D2R y A2AR co-distribuyen en la misma membrana plasmática extrasináptica de espinas dendríticas asimétricas (glutamatergias), localizadas en sinapsis estriatales (Cabello y col., 2009). Así, estos resultados ofrecen una nueva perspectiva acerca de la composición molecular de los oligómeros de receptores acoplados a proteína G en general y del oligómero mGlu5R/D2R/A2AR en particular. De este modo, la formación del oligómero mGlu5R/D2R/A2AR podría tener relevancia fisiológica tanto en condiciones normales como patológicas, y dada su importancia en el correcto funcionamiento neuronal, constituir una diana farmacológica real en la enfermedad de Parkinson. De manera interesante, diferentes enfoques experimentales han demostrado la existencia de importantes interacciones funcionales entre distintos componentes de este oligómero: de carácter antagónico entre A2AR y D2R y entre mGlu5R y D2R, así como de interacciones sinérgicas entre A2AR y mGlu5R. Asimismo, mediante experimentos de autorradiografía y unión de radioligandos, se ha demostrado que la estimulación de los receptores A2A de adenosina disminuye la afinidad de

Se ha descrito una co-distribución muy precisa de mGlu5R, A2AR y D2R en las espinas dendríticas de las neuronas estriadopalidales

D2R por la dopamina. Además, un efecto similar se ha observado en preparaciones de membranas de estriado de rata donde la estimulación no selectiva de receptores metabotrópicos de glutamato del grupo I, así como la activación selectiva de mGlu5R, disminuye la afinidad de D2R por la dopamina. Del mismo modo, la estimulación simultánea de A2AR y del grupo I de receptores metabotrópicos de glutamato modula de manera sinérgica la unión de ligandos específicos a D2R (Ferré y col., 2003). Finalmente, como se ha mencionado anteriormente, la existencia de oligómeros de receptores acoplados a proteína G empieza a ser ampliamente aceptada y el conjunto de los resultados discutidos aquí constituyen una contribución sólida.

RECEPTORES DE GLUTAMATO, DOPAMINA Y ADENOSINA: IMPLICACIONES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El circuito neuronal intraestriatal es bastante simple ya que tan sólo tiene un tipo de neuronas, las neuronas espinosas GABAérgicas estriado-eferentes, constituyen más del 90% de la población neuronal de esta región del SNC. Estas neuronas principalmente transmiten la información que llega desde neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo, concretamente localizadas en la sustancia negra y el área ventral tegmental, así como desde neuronas glutamatérgicas situadas en áreas corticales y límbicas, como la amígdala y del hipocampo (Gerfen y Wilson, 1996; Heimer y col., 1995). Hay dos subtipos de neuronas GABAérgicas: las estriadopalidales, que expresan el péptido encefalina, y las estriadoentopedunculares, que expresan los péptidos dinorfina y sustancia P. Curiosamente, A2AR y D2LR co-distribuyen en el mismo subtipo de neurona GABAérgica, la estriadopalidal, mientras que las neuronas GABAérgicas estriadoentopedunculares expresan A1R y D1R (Ferre y col., 1997). Por otra parte, en el estriado mGlu5R también se expresa en neuronas GABAérgicas estriado-eferentes, aunque no tiene una preferencia manifiesta por ninguno de los dos subtipos de neuronas GABAérgicas (Shigemoto y col., 1993; Testa y col., 1995). Además, se ha descrito una co-distribución muy precisa de mGlu5R, A2AR y D2R en las espinas dendríticas de las neuronas estriadopalidales (Cabello y col., 2009). En cuanto a la función de estas neuronas, se ha descrito que la estimulación de las neuronas GABAérgicas estriadoentopedunculares produce activación motora mientras que la activación de neuronas estriadopalidales tiene un efecto contrario. En consecuencia, dependiendo del subtipo de receptor sobre el que actúa, la dopamina en el estriado tiene un efecto dual sobre la actividad motora: inhibidor,

mediado por D2R, o activador, mediado por D1R (Alexander y Crutcher, 1990).

Una vez descrita la precisa co-distribución de receptores (ej, mGlu5R/D2R/A2AR) en las neuronas espinosas GABAérgicas estriado-eferentes, se ha postulado que la formación de complejos oligoméricos podría ser fundamental para el correcto funcionamiento del módulo de la espina estriatal. El módulo de la espina estriatal está constituido por la espina

dendrítica de la neurona GABAérgica espinosa mediana, por los terminales glutamatérgicos y dopaminérgicos, así como por los procesos astrogliales vecinos (Figura 1), y puede considerarse como la mínima porción de una o más neuronas, y/o una o más células gliales, que opera en el estriado como una unidad integrativa independiente de esta región del SNC (Figura 1) (Ferre y col., 2007a; Ferre y col., 2007c). El complejo mGlu5R/D2R/A2AR está localizado próximo a la sinapsis glutamatérgica de la espina dendrítica de la neurona GABAérgica espinosa mediana, concretamente la que expresa el péptido encefalina (Figura 1). Así, se cree que la interacción molecular y funcional de estos receptores es fundamental en la modulación de los cambios plásticos que acontecen a nivel postsináptico en la sinapsis glutamatérgica (Ferre y col., 2007b; Ferre y col., 2007c). Por otro lado, otros complejos oligoméricos donde D2R o A2AR participan han sido recientemente descritos. Así, se ha propuesto que el heterómero A1R/A2AR ubicado específicamente a nivel presináptico en la terminal glutamatérgica del módulo de la espina estriatal (Figura 1) podría funcionar como un procesador sensible a adenosina que controla la liberación de glutamato (Ciruela y col., 2006b). De hecho, se ha demostrado que estos dos receptores pueden oligomerizar cuando se expresan en la misma célula, como por ejemplo en neuronas estriatales (Ciruela y col., 2006a), lo que sugiere que ciertamente A1R y A2AR podrían formar parte del mismo complejo multiproteico funcional o señalosoma, complejo que poseería unas características moleculares y funcionales tales que permitirían el funcionamiento sincrónico de la adenosina. En este sentido, el heterómero sería capaz de modular la activación de los dos receptores (A1 y A2A), y regular el conflicto funcional que podría ocurrir cuando la adenosina, el agonista natural, fuera detectada simultáneamente por ambos receptores (Cunha y col., 1994; Lopes y col., 1999; Lopes y col., 2002); cabe recordar que A1R y A2AR están acoplados a vías de transducción de señal totalmente opuestas (Olah y Stiles, 1995). En consecuencia, el heterodímero A1R/A2AR puede ser considerado como un disposi-

La formación de complejos oligoméricos podría ser fundamental para el correcto funcionamiento del módulo de la espina estriatal

Un fármaco antiparkinsoniano ideal tendría que intentar restablecer el equilibrio de la neurotransmisión en los ganglios basales

tivo mediante el cual A2AR, dado que tiene una menor afinidad por la adenosina, puede vencer el estrecho control que ejerce A1R sobre la liberación de neurotransmisores. Este dispositivo, basado en una interacción intramembrana de ambos receptores, funciona como un resorte molecular donde la estimulación de A2AR implica una transinhibición del A1R, de manera que la adenosina por encima de cierto umbral tan sólo activará el A2AR mientras que el A1R del oligómero quedará silenciado (Figura 1) (Ciruela y col., 2006a; Ciruela y col., 2006b). En conclusión, la existencia de un heterómero A1R/A2AR en el módulo de la espina estriatal permite a la adenosina ejercer un control fino de la modulación de la neurotransmisión glutamatérgica, de manera que concentraciones bajas de adenosina inhibirán (efecto mediado por A1R) y concentraciones altas facilitarán (efecto mediado por A2AR) la liberación de glutamato (Ciruela y col., 2006b). Otro heterómero, en este caso localizado en la terminal dopaminérgica del módulo de la espina estriatal, es el formado por D2R y el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) α -4/ β -2 (Figura 1) (Quarta y col., 2007). Así, se ha demostrado que una interacción física entre la subunidad α -2 del nAChR y el D2R situado en las terminales dopaminérgicas es la responsable de la interacción dopamina/acetilcolina que modula la eficacia de la liberación de dopamina (Quarta y col., 2007). En general, este oligómero formado por un GPCR y un canal iónico eleva el nivel de complejidad funcional y representa una nueva forma de interacción entre neurotransmisores (ej.; dopamina y acetilcolina), así como introduce un nuevo concepto de autoreceptor heteromérico.

Aunque el factor(es) determinante(s) de la enfermedad de Parkinson no se conoce(n), se sabe que existe una pérdida gradual y progresiva de neuronas dopaminérgicas de los ganglios basales, lo que implica un desequilibrio de la transmisión nerviosa de esta región del SNC. Asimismo, se ha descrito que en esta condición neurodegenerativa la concentración extracelular de adenosina en los ganglios basales se ve incrementada, al igual que la actividad del sistema glutamatérgico. Como resultado de este desequilibrio de la transmisión glutamatérgica, dopaminérgica y adenosinérgica, las funciones controladas por esta región del SNC se ven afectadas (ej.; el control de la actividad motora y el aprendizaje motor, asociativo y visual). Justamente, se ha propuesto que el principal mecanismo fisiopatológico responsable de la hipocinesia, uno de los principales síntomas de esta enfermedad, se debe al hecho de que las neuronas GABAérgicas estriadopalidales escapan de la fuerte inhibición tónica del D2R, produciéndose así una hiperfunción de este conjunto de las neuronas (Obeso y col., 2000).

A partir de los datos anteriores, un fármaco antiparkinsoniano ideal tendría que intentar restablecer el equilibrio de la neurotransmisión (ej.; dopamina, glutamato y adenosina) en los ganglios basales, por lo que este tipo de compuestos deberían funcionar como agonistas para D2R, antagonistas para mGlu5R y/o antagonistas para A2AR. En este sentido, los antagonistas del receptor A2A de adenosina se han utilizado como agentes antiparkinsonianos en un modelo de enfermedad de Parkinson en primates (Morelli y Wardas, 2001), así como también se ha evaluado su papel en pacientes humanos que ya han sido tratados con L-DOPA (Bara-Jimenez y col., 2003; Hauser y col., 2003). Además, cabe mencionar que existen estudios epidemiológicos donde se establece una asociación entre el consumo de café y una disminución del riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson en la edad adulta (Ascherio y Chen, 2003). Por ello, el papel terapéutico de la cafeína, como antagonista de los receptores de adenosina, en la enfermedad de Parkinson está siendo estudiado. Así, recientemente se ha sugerido que, en un sistema nativo, el heterómero A1R/A2AR podría ser una diana farmacológica de esta sustancia en condiciones normales y patológicas (Ciruela y col., 2006a; Ciruela y col., 2006b). Por otro lado, como se ha mencionado anteriormente, en la enfermedad de Parkinson también se produce hiperactividad glutamatérgica (Rouse y col., 2000), con lo que el bloqueo farmacológico de esta ruta de transmisión nerviosa constituye otra diana terapéutica en esta dolencia. En este sentido, estudios recientes han puesto de manifiesto las propiedades antiparkinsonianas de los antagonistas selectivos del receptor mGlu5 de glutamato (ej.; MPEP) en el modelo de rata hemiparkinsoniana (Breyse y col., 2003). En este mismo modelo también se ha demostrado que la pérdida de las sinapsis dopaminérgicas del módulo de la espina estriatal se traduce en una pérdida de al menos el 20% de las sinapsis glutamatérgicas de esta misma estructura estriatal (Arbutnott y col., 2000). Cabe comentar que una situación parecida se ha observado al estudiar tejido postmortem de pacientes parkinsonianos (Stephens y col., 2005), por lo que se puede concluir que la pérdida inherente de neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson, y por consiguiente de sinapsis dopaminérgicas sobre neuronas GABAérgicas, implica también una alteración de la transmisión glutamatérgica como consecuencia de una remodelación plástica de las espinas dendríticas de las neuronas GABAérgicas del estriado (Day y col., 2006).

Recientemente, hemos determinado los niveles expresión de receptores de glutamato, dopamina y de adenosina en el cuerpo estriado de



Se vuelve imperativo el poder evaluar el grado de interacción de estos tres receptores con el fin de abordar farmacológicamente esta condición patológica.

ratas control y hemiparkinsonianas. Curiosamente, hemos observado diferencias en el patrón de expresión de mGlu5R, A2AR y D2R, lo que podría ser un signo inequívoco de que el parkinsonismo se medie por un desequilibrio en la neurotransmisión en este centro cerebral. Así pues, el conocimiento de la estequiometría mGlu5R/D2R/A2AR y de las bases moleculares que gobiernan este complejo son de vital importancia antes de diseñar cualquier intervención farmacológica que tenga como diana este complejo oligomérico. En consecuencia, se vuelve imperativo el poder evaluar a través de aproximaciones bioquímicas, biofísicas y farmacológicas el grado de interacción de estos tres receptores con el fin de abordar farmacológicamente esta condición patológica. Finalmente, sería interesante saber si estos resultados se reproducen también en los seres humanos.

gicamente esta condición patológica. Finalmente, sería interesante saber si estos resultados se reproducen también en los seres humanos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias al Premio de Farmacología 2008 concedido por la Sociedad Española de Farmacología y Laboratorios Almirall, así como por la financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2008-01462 y Consolider-Ingenio CSD2008-00005). Los autores pertenecen al grupo de investigación "Neurofarmacología y Dolor" (Generalitat de Catalunya, 2009 SGR 232).

REFERENCIAS

- Alexander GE and Crutcher MD Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 1990;13:266-271.
- Arbuthnott GW, Ingham CA and Wickens JR Dopamine and synaptic plasticity in the neostriatum. *J.Anat.* 2000;196 (Pt 4):587-596.
- Arnsten AF Stress impairs prefrontal cortical function in rats and monkeys: role of dopamine D1 and norepinephrine alpha-1 receptor mechanisms. *Prog.Brain Res.* 2000;126:183-192.
- Ascherio A and Chen H Caffeinated clues from epidemiology of Parkinson's disease. *Neurology* 2003;61:S51-4.
- Bara-Jimenez W, Sherzai A, Dimitrova T, Favit A, Bibbiani F, Gillespie M, Morris MJ, Mouradian MM and Chase TN Adenosine A(2A) receptor antagonist treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2003;61:293-296.
- Breyse N, Amalric M and Salin P Metabotropic glutamate 5 receptor blockade alleviates akinesia by normalizing activity of selective basal-ganglia structures in parkinsonian rats. *J.Neurosci.* 2003;23:8302-8309.
- Cabello N, Gandia J, Bertarelli DC, Watanabe M, Lluís C, Franco R, Ferre S, Lujan R and Ciruela F Metabotropic glutamate type 5, dopamine D(2) and adenosine A(2a) receptors form higher-order oligomers in living cells. *J.Neurochem.* 2009;109:1497-1507.
- Ciruela F, Casado V, Rodrigues RJ et al Presynaptic control of striatal glutamatergic neurotransmission by adenosine A1-A2A receptor heteromers. *J.Neurosci.* 2006a;26:2080-2087.
- Ciruela F, Ferre S, Casado V, Cortes A, Cunha RA, Lluís C and Franco R Heterodimeric adenosine receptors: a device to regulate neurotransmitter release. *Cell Mol.Life Sci.* 2006b;63:2427-2431.
- Civelli O, Bunzow JR and Grandy DK Molecular diversity of the dopamine receptors. *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.* 1993;33:281-307.
- Cunha RA, Milusheva E, Vizi ES, Ribeiro JA and Sebastiao AM Excitatory and inhibitory effects of A1 and A2A adenosine receptor activation on the electrically evoked [3H]acetylcholine release from different areas of the rat hippocampus. *J.Neurochem.* 1994;63:207-214.
- Day M, Wang Z, Ding J et al Selective elimination of glutamatergic synapses on striatopallidal neurons in Parkinson disease models. *Nat.Neurosci.* 2006;9:251-259.
- Ferré S, Ciruela F, Woods A et al Glutamate mGluR5/adenosine A2A/dopamine D2 receptor interactions in the striatum. Implications for drug therapy in neuro-psychiatric disorders and drug abuse. *Curr. Med. Chem.-Gen. Nerv. Sys. Ag.* 2003;3:1-26.
- Ferre S, Agnati LF, Ciruela F, Lluís C, Woods AS, Fuxe K and Franco R Neurotransmitter receptor heteromers and their integrative role in 'local modules': the striatal spine module. *Brain Res.Rev.* 2007a;55:55-67.
- Ferre S, Agnati LF, Ciruela F, Lluís C, Woods AS, Fuxe K and Franco R Neurotransmitter receptor heteromers and their integrative role in 'local modules': the striatal spine module. *Brain Res.Rev.* 2007b;55:55-67.
- Ferre S, Ciruela F, Quiroz C et al Adenosine receptor heteromers and their integrative role in striatal function. *ScientificWorldJournal* 2007c;7:74-85.
- Ferre S, Fredholm BB, Morelli M, Popoli P and Fuxe KA Adenosine-dopamine receptor-receptor interactions as an integrative mechanism in the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 1997;20:482-487.
- Ferre S, Torvinen M, Antoniou K, Irenius E, Civelli O, Arenas E, Fredholm BB and Fuxe KA Adenosine A1 receptor-mediated modulation of dopamine D1 receptors in stably cotransfected fibroblast cells. *J.Biol.Chem.* 1998;273:4718-4724.
- Fredholm BB Purinoceptors in the nervous system. *Pharmacol.Toxicol.* 1995;76:228-239.
- Fredholm BB, Battig K, Holmen J, Nehlig A and Zvartau EE Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol. Rev.* 1999;51:83-133.
- Gerfen C. R. and Wilson C. J. (1996) The basal ganglia, in *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, (L. W. Swanson, A. Björklund and T. Hökfelt, eds), Vol. 12, pp. 371-468 Elsevier, Amsterdam.
- Goldman-Rakic PS The cortical dopamine system: role in memory and cognition. *Adv.Pharmacol.* 1998;42:707-711.
- Gubellini P, Pisani A, Centonze D, Bernardi G and Calabresi P Metabotropic glutamate receptors and striatal synaptic plasticity: implications for neurological diseases. *Prog.Neurobiol.* 2004;74:271-300.
- Hauser RA, Hubble JP, Truong DD and Istradefylline US-001 Study Group Randomized trial of the adenosine A(2A) receptor antagonist istradefylline in advanced PD. *Neurology* 2003;61:297-303.
- Heimer L., Zahm D. S. and Alheid G. F. (1995) Basal ganglia, in *The rat nervous system*, (G. Paxinos, ed), pp. 579-628 Academic Press, San Diego.
- Hermans E and Challiss RA Structural, signalling and regulatory properties of the group I metabotropic glutamate receptors: prototypic family C G-protein-coupled receptors. *Biochem.J.* 2001;359:465-484.
- Hollmann M and Heinemann S Cloned glutamate receptors. *Annu.Rev.Neurosci.* 1994;17:31-108.
- Lopes LV, Cunha RA, Kull B, Fredholm BB and Ribeiro JA Adenosine A(2A) receptor facilitation of hippocampal synaptic transmission is dependent on tonic A(1) receptor inhibition. *Neuroscience* 2002;112:319-329.
- Lopes LV, Cunha RA and Ribeiro JA Cross talk between A(1) and A(2A) adenosine receptors in the hippocampus and cortex of young adult and old rats. *J.Neurophysiol.* 1999;82:3196-3203.
- Malenka RC and Nicoll RA NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanisms. *Trends Neurosci.* 1993;16:521-527.
- Mayer ML Glutamate receptor ion channels. *Curr.Opin.Neurobiol.* 2005;15:282-288.
- Mayer ML and Westbrook GL The physiology of excitatory amino acids in the vertebrate central nervous system. *Prog. Neurobiol.* 1987;28:197-276.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M and Caron MG Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol.Rev.* 1998;78:189-225.
- Morelli M and Wardas JA Adenosine A(2a) receptor antagonists: potential therapeutic and neuroprotective effects in Parkinson's disease. *Neurotox Res.* 2001;3:545-556.



35. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N and Olanow CW Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 2000;23:58-19.
36. Olah ME and Stiles GL Adenosine receptor subtypes: characterization and therapeutic regulation. *Annu.Rev.Pharmacol. Toxicol.* 1995;35:581-606.
37. Pin JP and Duvoisin R The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology* 1995;34:1-26.
38. Quarta D, Ciruela F, Patkar K et al Heteromeric nicotinic acetylcholine-dopamine autoreceptor complexes modulate striatal dopamine release. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:35-42.
39. Swerdlow NR and Koob GF Dopamine, schizophrenia, mania, and depression: toward a unified hypothesis of cortico-striato-palido-thalamic function. *Behav. Brain Sci.* 1987;10:197-245.
40. Shigemoto R, Nomura S, Ohishi H, Sugihara H, Nakanishi S and Mizuno N Immunohistochemical localization of a metabotropic glutamate receptor, mGluR5, in the rat brain. *Neurosci.Lett.* 1993;163:53-57.
41. Stephens B, Mueller AJ, Shering AF et al Evidence of a breakdown of corticostriatal connections in Parkinson's disease. *Neuroscience* 2005;132:741-754.
42. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE and Lang AEA five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N.Engl.J.Med.* 2000;342:1484-1491.
43. Rouse ST, Marino MJ, Bradley SR, Awad H, Wittmann M and Conn PJ Distribution and roles of metabotropic glutamate receptors in the basal ganglia motor circuit: implications for treatment of Parkinson's disease and related disorders. *Pharmacol.Ther.* 2000;88:427-435.
44. Testa CM, Standaert DG, Landwehrmeyer GB, Penney JB, Jr and Young AB Differential expression of mGluR5 metabotropic glutamate receptor mRNA by rat striatal neurons. *J.Comp. Neurol.* 1995;354:241-252.
45. Schultz W Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002;36:241-263.
46. Stevens D. R. and Haas H. L. (1997) Purines in epilepsy, in *Molecular and cellular targets for anti-epileptic drugs*, (G. Avanzini, G. Regesta, P. Tanganelli and M. Avoli, eds), Vol. 1, pp. 55-67 John Libbey & Company Ltd., London-Paris-Sydney.
47. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ and Goldstein RZ Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol.Learn.Mem.* 2002;78:610-624.
48. Yelnik J Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov.Disord.* 2002;17 Suppl 3:S15-21.

Congresos

16-18 Septiembre 2009

XXXI Congreso de la Sociedad Española de Farmacología, Sevilla

<http://congreso.us.es:80/socesfar2009/>

7-9 Octubre 2009

XIII Congreso Nacional Sociedad Española de Toxicomanías, Las Palmas de Gran Canaria

<http://www.setox.org/frm/Textos.aspx?Cab=CongresoXIII&File=XIIIPresentacion>

13-16 Octubre 2009

XXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica y XXVII Reunión de la Sociedad Protuguesa de Farmacología, Badajoz

<http://www.sefc09.com/>

21-23 Octubre 2009

14 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, Sevilla

<http://www.sefap.es/>

26-28 Noviembre 2009

10ª Reunión Anual de la Sociedad Española sobre Cannabinoides, Santander

<http://www.socesfar.com/pdf/SEIC.pdf>

17-23 Julio 2010

6th World Congress of Pharmacology 2010, Copenhagen, Denmark

<http://www.iuphar2010.dk>