

## RESUMEN

La L-DOPA es el fármaco más eficaz para tratar la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, su administración crónica y la progresión de la enfermedad, conducen a la aparición de efectos motores adversos como son las discinesias. Resultados de nuestro laboratorio junto con los de otros grupos, han establecido el papel crítico del receptor dopaminérgico D1 (D1R) y el de su vía de señalización intracelular en las discinesias, de manera que modificaciones pre o postsinápticas a esta vía modifican el desarrollo de las mismas. Sin embargo, debido a la complejidad de las interacciones del sistema dopaminérgico con otros sistemas, muchos de estos mecanismos aún siguen siendo desconocidos. En esta tesis, se han establecido algunos de estos mecanismos gracias al estudio de los siguientes aspectos: 1) la interacción de la dopamina con los principales sistemas de neurotransmisión (glutamato y GABA) mediante HPLC; 2) el metabolismo de la dopamina con animales que sobreexpresan la catecol-*O*-metil transferasa (COMT); 3) la actividad sináptica de las neuronas de proyección dopaminoceptivas mediante la manipulación del sistema nitrérgico, y 4) la posible modulación del receptor D3 (D3R) en los efectos mediados por el D1R utilizando ratones transgénicos knockout para el D3R.

Nuestros resultados demuestran que los ratones discinéticos tienen una desregulación en los niveles estriatales de diferentes aminoácidos neuroactivos como GABA y tirosina. Además, destacamos la importancia de varias dianas moleculares que pueden regular las discinesias inducidas por L-DOPA. Mostramos que, la sobreexpresión genética de la COMT incrementa las discinesias y sus marcadores moleculares, posiblemente debido al mayor metabolismo de la dopamina y al incremento de 3-MT en el estriado. Por otro lado, mostramos que el sistema nitrérgico está implicado en las discinesias, ya que la inhibición de la síntesis del óxido nítrico las alivia. Finalmente, demostramos que la L-DOPA induce una expresión aberrante del D3R en el estriado y que la inactivación de este receptor disminuye las discinesias y sus determinantes moleculares, al

modular la vía de señalización del D1R. Nuestro trabajo contribuye a una mejor comprensión de los mecanismos que subyacen a las discinesias inducidas por L-DOPA y, además, sugieren dianas terapéuticas que pueden modular principalmente la señalización del receptor D1R. Así, la manipulación de varios sistemas de neurotransmisores podría reducir eficazmente las discinesias.