



Madrid, jueves 6 de agosto de 2020

La diabetes constituye un factor de riesgo para desarrollar párkinson

- El estudio identifica por primera vez alteraciones moleculares inducidas por la diabetes en las neuronas del cerebro cuya degeneración provoca la enfermedad de Parkinson
- Los resultados ayudarán a entender los mecanismos que determinan la relación entre ambas enfermedades y el desarrollo de un posible tratamiento

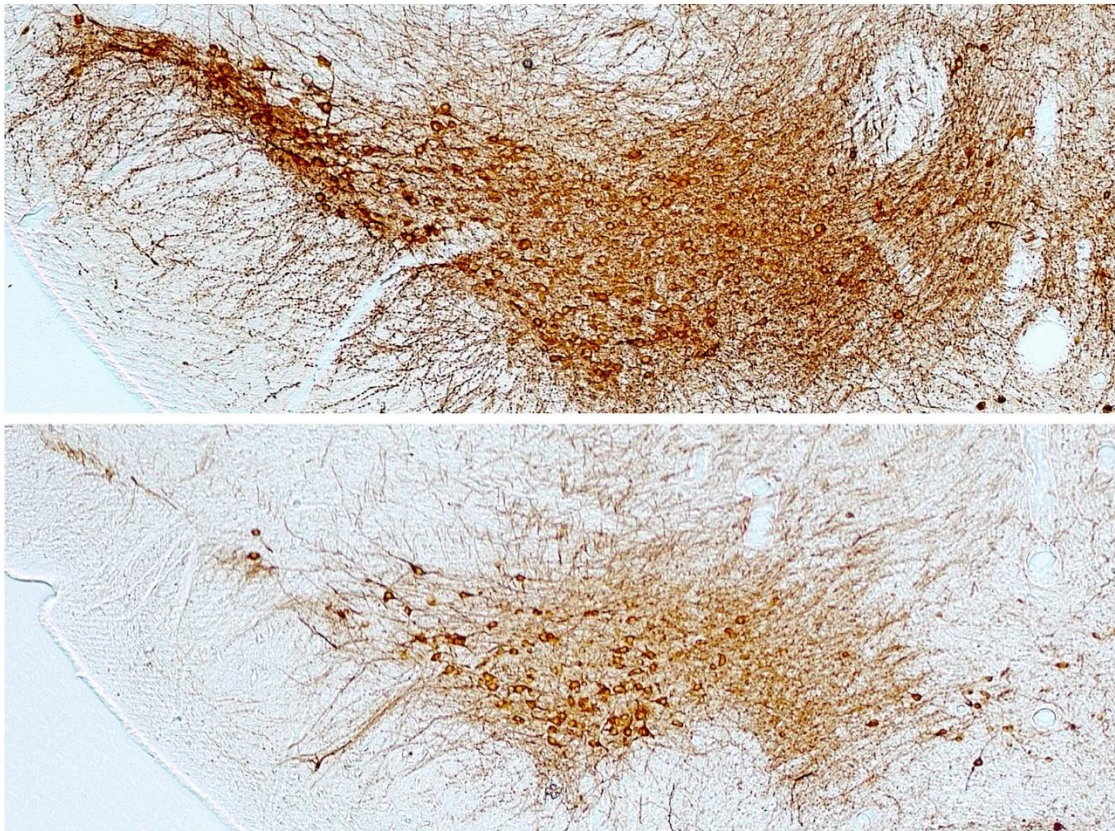


Imagen de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra del cerebro tras la administración de una dosis baja de la neurotoxina 6-hidroxidopamina. Arriba, ratón sano, abajo ratón diabético en el que se aprecia la pérdida de neuronas. / Mario Vallejo y Iara Pérez-Taboada

Un estudio internacional liderado por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) con investigadores del Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (Ciberdem) y publicado en la revista [Movement Disorders](#) ha descubierto que la diabetes produce alteraciones a nivel molecular y funcional en los procesos de neurotransmisión de dopamina en las neuronas cerebrales encargadas del control del movimiento, cuya degeneración provoca la enfermedad de Parkinson.

Aunque análisis epidemiológicos realizados durante varios años apuntaban a que la preexistencia de diabetes puede aumentar el riesgo de padecer enfermedad de Parkinson, hasta ahora se desconocían por completo los efectos de la diabetes sobre el cerebro para explicar la asociación de ambas enfermedades.

Las neuronas afectadas tienen su somas o cuerpos celulares en una zona del cerebro denominada *sustancia negra* y proyectan sus prolongaciones o axones al núcleo estriado, una región del cerebro encargada de la función motora y el movimiento del cuerpo.

“El aumento de los niveles de glucosa en sangre favorece el desarrollo de estrés oxidativo, un efecto adverso posiblemente ligado a la alteración de los niveles de dopamina en el cerebro. También existe una importante disminución en la expresión de algunas proteínas que regulan la liberación y recaptación de la dopamina en la sinapsis y varicosidades axonales”, explica Mario Vallejo, investigador del Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (IIBM), centro mixto del CSIC y la Universidad Autónoma de Madrid e investigador de Ciberdem, que dirige el proyecto.

“Normalmente, la dopamina está almacenada dentro de los axones en grupos de vesículas que se abren al exterior y la liberan al espacio interneuronal cuando llega un estímulo eléctrico”, explica Mario Vallejo. Si esto ocurre, inmediatamente se ponen en marcha mecanismos de compensación que evitan la liberación de una cantidad excesiva del neurotransmisor.

“Es como si, después de pisar el acelerador a fondo, se activara automáticamente un mecanismo que pusiera en marcha un freno o hiciera levantar el pie, pero en los ratones diabéticos ese freno no funciona bien, debido a la disminución de los niveles de un canal de potasio llamado Girk2. Además, la dopamina que sale al exterior de la neurona en exceso no se recapta bien porque también se alteran dos transportadores de dopamina, el encargado de reintroducirla en el axón y el que una vez dentro la almacena en las vesículas. Esto es muy importante porque la dopamina puede ser tóxica en el interior de los axones si no está almacenada en las vesículas y es posible que produzca progresivamente daño celular mediante estrés oxidativo”, explica Vallejo.

En colaboración con científicos de la Universidad de Oxford, se observó que, en respuesta a un estímulo eléctrico, las neuronas dopaminérgicas de los ratones diabéticos liberan más neurotransmisor que las de los no diabéticos, confirmando así que las alteraciones observadas a nivel molecular afectan a los procesos de neurotransmisión en el núcleo estriado del cerebro.

Además, los investigadores observaron que, aunque los efectos de la diabetes no son suficientes para inducir alteraciones motoras, sí que aumentan la vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas haciéndolas más sensibles a degenerar por un estímulo nocivo y dar lugar a la aparición de síntomas motores. Curiosamente, estos efectos parecen estar asociados a la hiperglucemia o a la ausencia de señalización por insulina, pero no a la existencia de obesidad, ligada normalmente a la diabetes tipo II, el tipo más frecuente en humanos.

Los resultados abren nuevas vías de investigación para identificar los mecanismos moleculares por los que la diabetes afecta a los procesos de neurotransmisión en el cerebro. “En los siguientes pasos nos centraremos en analizar si las alteraciones observadas se producen en todo el cerebro, si son consecuencia solo de la presencia de niveles elevados de glucosa o si interviene también el déficit funcional de insulina y, finalmente, si pueden prevenirse con algún tratamiento”, concluye Vallejo.

En el trabajo han participado, además del IIBM, investigadores del Instituto Cajal (CSIC), y de la Universidad de Oxford.

Iara Pérez-Taboada, Samuel Alberquilla, Eduardo D. Martín, Rishi Anand, Stefania Vietti-Michelina, Nchimunya N. Tebeka, James Cantley, Stephanie Cragg, Rosario Moratalla y Mario Vallejo. **Diabetes causes dysfunctional dopamine neurotransmission favoring nigrostriatal degeneration in mice.** *Movement Disorders*. DOI: [10.1002/mds.28124](https://doi.org/10.1002/mds.28124)

CSIC Comunicación