



RESUMEN FINAL PROYECTO INVESTIGACIÓN

EXPEDIENTE: PNSD2019I015

TÍTULO DEL PROYECTO: El eje PTN/PTPRZ1 como regulador de la neuroinflamación inducida por el consumo de alcohol durante la adolescencia

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Gonzalo Herradón Gil-Gallardo

EQUIPO DE INVESTIGACIÓN (nombre y apellidos del resto del equipo de investigación):

Carmen Pérez García

José María Zapico Rodríguez

Beatriz de Pascual-Teresa Fernández

Claire Coderch Boué

Ana María Ramos González

Marta del Campo Milan

Pilar Ramos Álvarez

M^a del Carmen Ovejero Benito

Esther Gramage Caro

Milagros Galán LLario

ENTIDAD BENEFICIARIA Y CENTRO DE INVESTIGACIÓN:

Fundación Universitaria San Pablo CEU

Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo CEU

RESUMEN (1) (2):

Con este proyecto, evaluamos un nuevo compuesto con interés farmacológico, MY10, para el tratamiento del consumo excesivo de alcohol en la adolescencia y la prevención del daño cerebral provocado por dicho consumo. MY10 es un inhibidor del receptor de membrana Proteína Fosfatasa de Tirosinas Z1 (siglas del inglés: PTPRZ1, también conocido como RPTP β/ζ). En este proyecto se contemplaban dos modelos de exposición a alcohol durante la adolescencia: Un modelo de administración aguda de una dosis alta de alcohol (similar a una intoxicación etílica en humanos) y un modelo crónico de acceso intermitente al alcohol durante la adolescencia, que simula el consumo de fin de semana de la población adolescente. Lo más interesante en estos ensayos fue observar que una dosis elevada de alcohol induce una pérdida significativa de progenitores neuronales en el hipocampo de ratones adolescentes, machos y hembras. Sin embargo, el tratamiento con MY10, inhibidor selectivo de PTPRZ1, una hora antes de la administración de alcohol bloquea completamente este efecto dañino del alcohol en ambos sexos. Este efecto se relacionó con la capacidad de MY10 de reducir la neuroinflamación producida por el alcohol.

Los experimentos para estudiar los efectos de la administración de MY10 en el modelo crónico de acceso intermitente a alcohol han rendido resultados muy interesantes. La administración de MY10 disminuye significativamente el consumo crónico de alcohol en este modelo, pero únicamente en ratones macho. Estos resultados confirman un papel importante del receptor PTPRZ1 en la modulación del consumo de alcohol y apuntan a importantes diferencias de género en cuanto a la



contribución de la actividad de la enzima PTPRZ1 a los efectos del alcohol. Cabe destacar que este tipo de consumo, moderado pero crónico, durante la adolescencia, provocó una disminución significativa de la neurogénesis hipocampal sólo en ratones macho. Este descenso de la neurogénesis inducido por etanol se correlacionó con el aumento de la neuroinflamación a esta droga, mientras que esta correlación no se observó en los ratones tratados con MY10, en los cuales se logró revertir la pérdida de progenitores neuronales.

En resumen, este proyecto ha demostrado que la inhibición farmacológica de PTPRZ1 puede ser una nueva y eficaz estrategia terapéutica para prevenir el daño cerebral asociado al consumo de alcohol en la adolescencia.

ABSTRACT (English):

With this project, we evaluated a new compound with pharmacological interest, MY10, for the treatment of excessive alcohol consumption in adolescence and the prevention of brain damage caused by such consumption. MY10 is an inhibitor of the Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Z1 (PTPRZ1, also known as RPTP β/ζ). In this project, two models of alcohol exposure during adolescence were used: A model of acute administration of a high dose of alcohol (similar to alcohol intoxication in humans) and a chronic model of intermittent access to alcohol during adolescence, which simulates the weekend consumption of the adolescent population. The most interesting results in these trials was to observe that a high dose of alcohol induces a significant loss of neuronal progenitors in the hippocampus of male and female adolescent mice. However, treatment with MY10, a selective PTPRZ1 inhibitor, one hour before alcohol administration completely blocks this harmful effect of alcohol in both sexes. This effect was related to the ability of MY10 to reduce neuroinflammation produced by alcohol.

The experiments to study the effects of MY10 administration in the chronic model of intermittent access to alcohol have yielded very interesting results. Administration of MY10 significantly decreases chronic alcohol consumption in this model, but only in male mice. These results confirm an important role of the PTPRZ1 receptor in the modulation of alcohol consumption and point to important gender differences in the contribution of PTPRZ1 enzyme activity to the effects of alcohol. It should be noted that this type of consumption, moderate but chronic, during adolescence, caused a significant decrease in hippocampal neurogenesis only in male mice. This decrease in neurogenesis induced by ethanol correlated with the increase of alcohol-induced neuroinflammation, while this correlation was not observed in mice treated with MY10, in which the loss of neuronal progenitors was reversed.

In summary, this project has shown that pharmacological inhibition of PTPRZ1 may be a new and effective therapeutic strategy to prevent brain damage associated with alcohol consumption in adolescence.

PALABRAS CLAVE (3):

Alcohol, reducción del daño, prevención

KEY WORDS (English):

Alcohol, harm reduction, prevention

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y OBJETIVOS:

El receptor PTPRZ1, y su ligando inhibidor endógeno pleiotrofina (PTN), modulan los efectos comportamentales del alcohol. Los resultados obtenidos a través de la otra línea de investigación del grupo (neuroinflamación) demostraron que también está implicado en la respuesta inmune e inflamatoria desencadenada por estímulos de diverso origen: envejecimiento, obesidad, drogas de abuso y endotoxemia. MY10, el compuesto inhibidor de PTPRZ1 diseñado por nuestro grupo, reduce la activación microglial inducida por LPS. Todo ello nos llevó a la hipótesis de que PTPRZ1 y sus vías de señalización constituyen un potente sistema de modulación de las respuestas neuroinmunes causadas por el alcohol en áreas cerebrales involucradas en los efectos de esta droga y regula, a



través de ese mecanismo, el consumo de alcohol, la neuroinflamación y el daño cerebral que produce.

Nos planteamos un doble objetivo general en este proyecto: Determinar si la vía de señalización de PTPRZ1 modula la neuroinflamación inducida por el alcohol y estudiar la modulación farmacológica de esta vía para regular los efectos neuropatológicos y su correlación con el consumo excesivo de alcohol. El desarrollo de este doble objetivo se ha llevado a cabo en ratones adolescentes, machos y hembras, ya que durante la adolescencia el cerebro es especialmente vulnerable a la neuroinflamación inducida por el consumo excesivo de alcohol, así como a los daños cerebrales que esta droga produce.

Nuestra hipótesis se ha confirmado, lo que ha supuesto un importante avance en este campo a través de la consecución de los objetivos específicos que se plantearon:

- 1) Evaluación de los efectos de la inhibición farmacológica de PTPRZ1 en la neuroinflamación inducida por el consumo agudo y crónico de alcohol durante la adolescencia en la amígdala central, hipocampo y corteza prefrontal de ratones machos y hembras.
- 2) Evaluación de las consecuencias de la carencia de PTN endógena en la neuroinflamación inducida por el consumo agudo y crónico de alcohol durante la adolescencia en la amígdala central, hipocampo y corteza prefrontal de ratones machos y hembras.

METODOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PROYECTO. ANALISIS ESTADÍSTICO:

Ratones machos y hembras de 5-6 semanas de edad se sometieron a dos procedimientos diferentes: Administración aguda de alcohol y consumo crónico de alcohol durante la adolescencia (acceso intermitente a alcohol, IAE). Se registraron los volúmenes de alcohol consumidos después de cada sesión. Se administró MY10, inhibidor selectivo de RPTPβ/ζ (60 mg/kg, i.g., 1 h antes de cada sesión de consumo o de la dosis aguda de alcohol) (Pastor y col., 2018). Al acabar estos procedimientos, se determinó en muestras de cerebro y plasma biomarcadores inflamatorios y de la respuesta neuroinmune, y se analizó la activación de la microglía (Iba1+), astrocitosis (GFAP+), y células DCX+ en hipocampo mediante inmunohistoquímica en tejido fijado.

En cuanto al análisis estadístico, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para las normalidades de la distribución de la muestra. La ingesta de etanol (g/kg) se analizó mediante un ANOVA de medidas repetidas (RM) de tres vías considerando sexo, tratamiento y tipo de bebida (alcohol o agua) como variables. En caso de diferencia significativa entre sexos, realizamos también un ANOVA de RM de dos vías dentro de cada sexo para discernir mejor los efectos del tratamiento. Los datos de los análisis de inmunohistoquímica y de expresión de genes y proteínas en tejido fresco se analizaron mediante un ANOVA de tres vías considerando sexo, tratamiento y tipo de bebida (alcohol o agua) como variables. En caso de diferencia significativa entre sexos, realizamos también un ANOVA de dos vías dentro de cada sexo para discernir mejor los efectos del tratamiento. Las diferencias se analizarán mediante comparaciones post-hoc con la prueba post-hoc de Bonferroni.

PRINCIPALES RESULTADOS:

La inhibición farmacológica de PTPRZ1 con MY10 previene completamente el daño hipocampal producido por el alcohol, dejando intacta la población de progenitores neuronales del hipocampo.

La inhibición farmacológica de PTPRZ1 con MY10 modula la neuroinflamación inducida por alcohol de manera dependiente del sexo.

La inhibición farmacológica de PTPRZ1 con MY10 disminuye significativamente el consumo de alcohol durante la adolescencia, pero únicamente en ratones macho.

DISCUSIÓN:

La pleiotrofina (PTN) es una citoquina con importantes funciones en las neuronas dopaminérgicas que se encuentra sobre-expresada en la corteza prefrontal tras la administración de alcohol.



Previamente, habíamos descrito que los ratones knockout de PTN ($Ptn^{-/-}$) son más vulnerables a los efectos reforzadores del alcohol mientras que los efectos reforzadores y sedantes del alcohol se encuentran significativamente disminuidos en el ratón transgénico que sobre-expresa PTN en la corteza e hipocampo ($Ptn-Tg$) (Vicente-Rodríguez y col., 2014). Estas evidencias nos llevaron a hipotetizar que la potenciación farmacológica de la vía de señalización de la PTN podría constituir un nuevo tratamiento para limitar los efectos del alcohol en el sistema nervioso central (SNC).

La PTN se une al receptor de membrana Proteína Fosfatasa de Tirosinas Z1 (siglas del inglés: PTPRZ1) e inactiva su actividad fosfatasa. Llevamos a cabo el diseño, la síntesis y la evaluación biológica de compuestos inhibidores de PTPRZ1, llegando al compuesto líder MY10, basándonos en criterios de potencia, selectividad y capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) (Pastor y col., 2018). Nuestros primeros estudios con MY10 demostraron que disminuye el consumo de alcohol por atracón (binge drinking) en ratones adultos y bloquea los efectos reforzadores del alcohol (Fernández-Calle y col., 2018). Además, en estudios realizados en colaboración con el grupo del Dr. José Antonio López Moreno (UCM), demostramos que estos efectos de la inhibición farmacológica de PTPRZ1 son extensibles a otras especies (rata) y otros paradigmas como la autoadministración (Calleja-Conde y col., 2020).

Por otra parte, el eje PTN/PTPRZ1 es un potente regulador de la respuesta neuroinflamatoria en distintos procesos patológicos (Herradón y col., 2019). Por ello, estudiamos la capacidad de MY10 para regular esta respuesta inducida por etanol durante la adolescencia, una etapa en la que el cerebro es especialmente vulnerable a los efectos dañinos de esta droga. Utilizamos un modelo de consumo crónico de acceso intermitente a etanol en ratones adolescentes y demostramos que el tratamiento con MY10 es muy eficaz disminuyendo el consumo crónico de etanol en ratones macho adolescentes, pero no tiene ese efecto en hembras (Galán-Llario y col., 2023a). Este efecto de MY10 parece estar relacionado con su capacidad para modular las redes perineuronales (PNNs), ya que los efectos del alcohol sobre ellas juegan un papel muy importante en el consumo excesivo de esta droga (Chen y col., 2015; Lasek y col., 2018) y PTPRZ1 juega un papel fundamental en el mantenimiento estructural de las PNNs (Sinha y col., 2023).

Cabe destacar que este tipo de consumo, moderado pero crónico, durante la adolescencia, provocó una disminución significativa de la neurogénesis hipocampal sólo en ratones macho. Este descenso de la neurogénesis inducido por etanol se correlacionó con el aumento de la respuesta microglial a esta droga, mientras que esta correlación no se observó en los ratones tratados con MY10, en los cuales se logró revertir la pérdida neurogénica (Galán-Llario y col., 2023a).

Este efecto neurotóxico del alcohol sobre las neuronas inmaduras del hipocampo es ampliamente reconocido, y se acentúa aún más cuando se consume en forma de consumo de atracón (binge drinking). En estudios llevados a cabo en ratones adolescentes sometidos a una única administración de una dosis alta de etanol, observamos cómo se produce un descenso muy marcado de la neurogénesis hipocampal en machos y en hembras. La administración previa de MY10 consiguió bloquear completamente este efecto del etanol en ambos sexos (Galán-Llario y col., 2023b). Estos estudios también pusieron de manifiesto una diferente funcionalidad del receptor PTPRZ1 dependiendo del sexo, posiblemente relacionada con su distinta implicación en las respuestas gliales e inflamatorias en machos y en hembras, lo cual hemos comprobado recientemente (Rodríguez-Zapata y col., 2023).

APLICABILIDAD E IMPACTO SOCIO-SANITARIO DEL PROYECTO:

La consecución de este proyecto ha contribuido a la validación del inhibidor selectivo de PTPRZ1 desarrollado por nuestro grupo, MY10, como modulador de la neuroinflamación y el daño neuronal provocados por el alcohol. Se puede plantear el uso de este compuesto, o posibles derivados mejorados en los que actualmente trabaja el equipo, para la prevención del daño cerebral que provoca el consumo excesivo de alcohol. Esto adquiere una relevancia especial en el contexto de los adolescentes y el consumo de alcohol en forma de atracón, debido a que se ha evidenciado el daño cognitivo asociado a esta práctica.

Además, cabe destacar que no existía hasta ahora ningún inhibidor selectivo de PTPRZ1, lo cual



aumenta la probabilidad de transferir los resultados de este proyecto como herramienta farmacológica en investigación básica en diversos campos.

SÍNTESIS DE LOS ASPECTOS MÁS RELEVANTES QUE APORTA EL ESTUDIO:

Demostración de que PTPRZ1 es un modulador fundamental de la neuroinflamación provocada por el consumo de alcohol durante la adolescencia y del daño en la neurogénesis hipocampal que este consumo produce. Esto se puede traducir en nuevas estrategias de prevención del daño por consumo de alcohol durante la adolescencia, que a menudo deja secuelas cognitivas a largo plazo. Demostración de que la inhibición farmacológica de PTPRZ1 reduce el consumo de alcohol durante la adolescencia en ratones macho, no en hembras, lo que sugiere la necesidad de implementar estrategias terapéuticas diferentes en función del sexo.

ENLACES O REFERENCIAS PARA AMPLIAR INFORMACIÓN ACERCA DEL PROYECTO (en su caso):

<https://riapad.es/jornada-alcohol-y-sociedad-iea-ceu-riapad/>

<https://neurofan.ceu.es/>

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS GENERADAS (4) (SI NO LO HA HECHO, LE ROGAMOS ENVÍE JUNTO CON ESTA FICHA **COPIA DE CADA UNO DE LOS TRABAJOS PUBLICADOS**)

- 1) Fernández-Calle R, Galán-Llario M, Gramage E, Zapatería B, Vicente-Rodríguez M, Zapico JM, de Pascual-Teresa B, Ramos A, Ramos-Álvarez MP, Uribarri M, Ferrer-Alcón M, Herradón G. Role of RPTP β/ζ in neuroinflammation and microglia-neuron communication. *Scientific Reports* 10(1):20259, 2020.
- 2) Del Campo M, Fernández-Calle R, Vicente-Rodríguez M, Martín Martínez S, Gramage E, Zapico JM, Haro M, Herradon G. Role of Receptor Protein Tyrosine Phosphatase β/ζ in Neuron-Microglia Communication in a Cellular Model of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 22(13):6646, 2021.
- 3) Vicente-Rodríguez M, Pérez-García C, Gramage E, Herradón G. Genetic inactivation of midkine, not pleiotrophin, facilitates extinction of alcohol-induced conditioned place preference. *Neurosci Lett* 762:136156, 2021.
- 4) Galán-Llario y col. Inhibition of RPTP β/ζ reduces chronic ethanol intake in adolescent mice and modulates ethanol effects on hippocampal neurogenesis and glial responses in a sex-dependent manner. *Neuropharmacology.* 227:109438, 2023.
- 5) Galán-Llario y col. Receptor protein tyrosine phosphatase β/ζ regulates loss of neurogenesis in the mouse hippocampus following adolescent acute ethanol exposure. *Neurotoxicology* 94:98-107, 2023.
- 6) Rodríguez-Zapata y col. Implication of the PTN/RPTPbeta/zeta Signaling Pathway in Acute Ethanol Neuroinflammation in Both Sexes: A Comparative Study with LPS. *Biomedicines* 11(5), 2023.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS (CONGRESOS, JORNADAS Y ACTIVIDADES DE DISEMINACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA):

Jornada Alcohol y Sociedad (IEA-CEU/RIAPAd): El Instituto de Estudios de las Adicciones de la Universidad CEU San Pablo (IEA-CEU) en colaboración con la RIAPAd, desarrolló la Jornada «Alcohol, Ciencia y sociedad: Investigación biomédica y demanda social en los trastornos por uso de alcohol» <https://riapad.es/jornada-alcohol-y-sociedad-iea-ceu-riapad/>

Además de difundir todos nuestros resultados a través de la web del grupo de investigación (NEUROFAN; <https://neurofan.ceu.es/>), colaboramos a menudo con medios de alto impacto en la difusión científica a la ciudadanía como The Conversation: <https://theconversation.com/consumo-de-alcohol-en-jovenes-y-riesgo-de-demencia-estamos-mirando-para-otro-lado-195756>



M. Galán-Llario, M. Rodríguez-Zapata, T. Fontán, E. Gramage, M. Vicente-Rodríguez, C. Pérez-García, J.M. Zapico, A. Ramos, B. de Pascual-Teresa, G. Herradón. Inhibition of Receptor Protein Tyrosine Phosphatase β/ζ prevents decreases on hippocampal neurogenesis induced by acute ethanol in male and female adolescent mice but only decreases ethanol intake in male mice. 19TH National Meeting of the Spanish Society of Neuroscience. 3-5 noviembre, 2021. Lleida.

M. Galán-Llario, M. Rodríguez-Zapata, T. Fontán, E. Gramage, M. Vicente-Rodríguez, C. Pérez-García, J.M. Zapico, J. Sevillano, M.P. Ramos-Álvarez, A. Ramos, B. de Pascual-Teresa, G. Herradón. Inhibition of Receptor Protein Tyrosine Phosphatase β/ζ prevents decreases on hippocampal neurogenesis induced by acute ethanol in male and female adolescent mice but only decreases ethanol intake in male mice. FENS Forum. 9-13 de Julio, 2022. Paris, Francia.

M. Galán-Llario, M. Rodríguez-Zapata, T. Fontán, E. Gramage, M. Vicente-Rodríguez, C. Pérez-García, J.M. Zapico, J. Sevillano, M.P. Ramos-Álvarez, A. Ramos, B. de Pascual-Teresa, G. Herradón. Receptor protein tyrosine phosphatase β/ζ regulates ethanol intake and ethanol effects on hippocampal neurogenesis and neuroimmune response in a sex-dependent manner. 45th Annual Research Society on Alcoholism (RSA) Scientific Meeting. 25 – 29 de Junio, 2022. Orlando, Estados Unidos.

M. Galán-Llario. Modulación farmacológica de PTPRZ para proteger el neurodesarrollo y reducir el consumo de alcohol en adolescentes. X Laboratorio de Ideas CIBERSAM 2023. Premio a la mejor comunicación oral.

M. Galán-Llario, M. Rodríguez-Zapata, T. Fontán, E. Gramage, M. Vicente-Rodríguez, J.M. Zapico, B. de Pascual-Teresa, G. Herradón. Modulación farmacológica de RPTP β/ζ para proteger el neurodesarrollo y reducir el consumo de alcohol en adolescentes. FARMADRID XXIX. Alcalá de Henares, 1 de junio 2023.

PATENTES Y MODELOS DE UTILIDAD (en su caso) :

N/A

BIBLIOGRAFÍA (4):

- Calleja-Conde, J., et al., Inhibition of Receptor Protein Tyrosine Phosphatase β/ζ Reduces Alcohol Intake in Rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 2020. 44(5): p. 1037-1045.
- Chen, H., D. He, and A.W. Lasek, Repeated Binge Drinking Increases Perineuronal Nets in the Insular Cortex. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015. 39(10): p. 1930-8.
- Fernández-Calle, R., et al., Pharmacological inhibition of Receptor Protein Tyrosine Phosphatase β/ζ (PTPRZ1) modulates behavioral responses to ethanol. *Neuropharmacology*, 2018. 137: p. 86-95.
- Galan-Llario, M., et al., Inhibition of RPTPbeta/zeta reduces chronic ethanol intake in adolescent mice and modulates ethanol effects on hippocampal neurogenesis and glial responses in a sex-dependent manner. *Neuropharmacology*, 2023a. 227: p. 109438.
- Galan-Llario, M., et al., Receptor protein tyrosine phosphatase beta/zeta regulates loss of neurogenesis in the mouse hippocampus following adolescent acute ethanol exposure. *Neurotoxicology*, 2023b. 94: p. 98-107.
- Herradon, G., M.P. Ramos-Alvarez, and E. Gramage, Connecting MetaInflammation and Neuroinflammation Through the PTN-MK-RPTP β/ζ Axis: Relevance in Therapeutic Development. *Front Pharmacol*, 2019. 10: p. 377.
- Lasek, A.W., H. Chen, and W.Y. Chen, Releasing Addiction Memories Trapped in Perineuronal Nets. *Trends Genet*, 2018. 34(3): p. 197-208.
- Pastor, M., et al., Development of inhibitors of receptor protein tyrosine phosphatase β/ζ (PTPRZ1) as candidates for CNS disorders. *Eur J Med Chem*, 2018. 144: p. 318-329.
- Rodríguez-Zapata, M., et al., Implication of the PTN/RPTPbeta/zeta Signaling Pathway in Acute Ethanol Neuroinflammation in Both Sexes: A Comparative Study with LPS. *Biomedicines*, 2023.
-



11(5).

Sinha, A., et al., Protein-protein interactions between tenascin-R and RPTPzeta/phosphacan are critical to maintain the architecture of perineuronal nets. J Biol Chem, 2023: p. 104952.

Vicente-Rodríguez, M., et al., Pleiotrophin differentially regulates the rewarding and sedative effects of ethanol. J Neurochem, 2014. 131(5): p. 688-95.

COFINANCIACIÓN (APARTE DE LA DELGACIÓN DEL GOBIERNO PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS), en su caso:

TÍTULO DEL PROYECTO: Red de Investigación en Atención Primaria de Adicciones (RIAPAd).

RICORS, Ministerio de Ciencia e Innovación/Instituto de Salud Carlos III.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Gonzalo Herradón Gil-Gallardo.

ORGANISMO: Fundación Universitaria San Pablo CEU.

APLICACIÓN: Incorporación del grupo a la red de investigación en atención primaria de adicciones en la última convocatoria del programa RICORS.

TÍTULO DEL PROYECTO: PAPEL DE LA VIA DE SEÑALIZACION PLEIOTROFINA/RECEPTOR PROTEINA TIROSINA FOSFATASA BETA/ZETA EN PROCESOS INFLAMATORIOS IMPLICADOS EN DESORDENES METABOLICOS Y NEURODEGENERATIVOS.

Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (Ref. RTI2018-095615-B-I00).

INVESTIGADORES PRINCIPALES: María P. Ramos Álvarez y Gonzalo Herradón Gil-Gallardo.

ORGANISMO: Fundación Universitaria San Pablo CEU.

APLICACIÓN: En este proyecto se comparte el mantenimiento de los mismos modelos genéticos animales que se usarán en el proyecto objeto de la presente memoria, así como la síntesis y utilización del compuesto MY10.

TÍTULO DEL PROYECTO: Conexión del síndrome metabólico y la metainflamación con la neuroinflamación y neurodegeneración a través de la vía de señalización PTN/RPTPβ/ζ.

Ministerio de Ciencia e Innovación (Ref. PID2021-123865OB-I00).

INVESTIGADORES PRINCIPALES: María P. Ramos Álvarez y Gonzalo Herradón Gil-Gallardo.

ORGANISMO: Fundación Universitaria San Pablo CEU.

APLICACIÓN: En este proyecto se comparte el mantenimiento de los mismos modelos genéticos animales que se usarán en el proyecto objeto de la presente memoria, así como la síntesis y utilización del compuesto MY10.

AGRADECIMIENTOS:

El grupo desea agradecer la financiación del Plan Nacional Sobre Drogas (Ministerio de Sanidad) como parte fundamental de la consecución de los objetivos de este proyecto. El grupo desea agradecer a todos los componentes de la Red de Atención Primaria en Adicciones (RIAPAd) (Ministerio de Ciencia e Innovación/Instituto de Salud Carlos III) por su colaboración y ayuda en el desarrollo de este proyecto. Asimismo, el grupo desea agradecer a todo el personal de las instalaciones del animalario de la Universidad San Pablo CEU por su inestimable colaboración para llevar a cabo este proyecto.

CONTACTO (dirección de correo electrónico para consultas al equipo de investigación):

herradon@ceu.es

NOTAS:

(1): Este resumen está dirigido a dar a conocer los aspectos sustanciales de los proyectos financiados por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas tanto a la



población general como a profesionales, a través de su publicación en la página web del Ministerio de Sanidad. Procure ser conciso en las exposiciones. Incluya las gráficas y tablas que considere oportunas. En el caso de precisar otro tipo de información (audiovisuales, archivos de datos, etc.), consulte con el órgano instructor para valorar procedimiento de difusión.

(2): Máximo 500 palabras.

(3): Utilice como fuente el Medical Subjects Headings, MeSH, del Index Medicus.

(4) Se recomienda seguir los Requisitos de Uniformidad del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas conforme a las normas de la US National Library of Medicine (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7250/>)