

**AYUDAS ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE
INVESTIGACIÓN SOBRE ADICCIONES EN EL AÑO 2019.**

DATOS BÁSICOS DEL PROYECTO

Número de expediente: 2019I015

Entidad: FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN PABLO-CEU (Centro: UNIVERSIDAD SAN PABLO-CEU)

Tipo de investigación: Básica

Nombre del proyecto: El eje PTN/PTPRZ1 como regulador de la neuroinflamación inducida por el consumo de alcohol durante la adolescencia

IP: Gonzalo Herradón Gil-Gallardo

Número de anualidades y concesión para cada año:

1ª anualidad: 41150 €

2ª anualidad: 10004 €

3ª anualidad: 9631 €

Total concedido: 60785 €

RESUMEN DEL PROYECTO:

La PTN es un factor neurotrófico importante para las neuronas dopaminérgicas cuya expresión se encuentra aumentada en la corteza prefrontal de pacientes alcohólicos, área cerebral implicada en la pérdida del control sobre el consumo de alcohol y el aumento de posibilidades de recaída. Nuestro grupo también ha observado que la expresión de PTN aumenta en la corteza prefrontal de ratones tratados con alcohol, lo que nos llevó a estudiar una posible modulación de los efectos del alcohol por parte de la PTN. En estos estudios demostramos que los ratones knockout de PTN (Ptn^{-/-}) son más vulnerables a los efectos reforzadores del alcohol mientras que estos se encuentran disminuidos o incluso ausentes en el ratón transgénico que sobreexpresa PTN en la corteza e hipocampo (Ptn-Tg).

La PTN es un inhibidor endógeno del receptor de membrana Proteína Fosfatasa de Tirosinas Z1 (siglas del inglés: PTPRZ1, también conocido como RPTPβ/ζ). La PTN inactiva la actividad fosfatasa de este receptor y, como resultado, incrementa los niveles de fosforilación de los sustratos de PTPRZ1. El receptor PTPRZ1 se encuentra principalmente expresado en el SNC en áreas importantes en el circuito de recompensa y el consumo de alcohol, como la corteza prefrontal o la amígdala.

Con el anterior proyecto del PNSD (001I2015), demostramos que se pueden reproducir los efectos de la PTN con inhibidores selectivos del receptor PTPRZ1 que obtuvimos a través de un programa de diseño racional de fármacos. Aún más importante, el compuesto líder inhibidor de PTPRZ1 descubierto a través de ese proyecto, MY10, disminuyó significativamente el consumo de alcohol en ratones en un modelo de consumo por atracón (DID, drinking in the dark) y bloqueó el condicionamiento preferencial al sitio inducido por el alcohol, probablemente a través de la capacidad de MY10 de activar ALK (anaplastic lymphoma kinase), un sustrato de PTPRZ1. Estos resultados demostraron por primera vez el papel fundamental de PTPRZ1 en la modulación de los efectos comportamentales del alcohol.

Por otra parte, nuestro grupo ha demostrado que el eje PTN/PTPRZ1 regula la neuroinflamación desencadenada por distintos estímulos como la administración de anfetamina o LPS. Tras haber demostrado ya que el eje PTN/PTPRZ1 regula el consumo de alcohol y sus efectos reforzadores, nuestra hipótesis es que esta vía de señalización también regula la respuesta neuroinmune desencadenada por el alcohol, la neuroinflamación y el daño neuronal, todos ellos efectos del alcohol que son aún más exacerbados durante la adolescencia. Para probar esta hipótesis combinaremos el uso de herramientas genéticas (ratón Ptn^{-/-}) y farmacológicas (inhibidor de PTPRZ1) en modelos de administración aguda de alcohol y de consumo crónico de alcohol en ratones adolescentes de ambos sexos.

Si nuestra hipótesis es correcta, al término del presente proyecto habremos demostrado la relevancia del eje PTN/PTPRZ1 en la modulación de la neuroinflamación inducida por el alcohol. El inhibidor de PTPRZ1 desarrollado por el grupo, MY10, quedaría validado en modelos animales no sólo para su uso potencial en la reducción del consumo de alcohol, sino también para la modulación de la neuroinflamación y la reducción del daño neuronal observados tras el consumo crónico y excesivo de alcohol.