



**Nombre del proyecto/subproyecto:** Papel de la oleiletanolamida y el receptor PPAR alfa como neuroprotectores contra la degeneración dopaminérgica inducida por éxtasis: diseño y evaluación de nuevos compuestos neuroprotectores

**Investigador principal:** D. Francisco Javier Bermúdez Silva.

**Entidad y Centro:** Fundación IMABIS. Laboratorio de Medicina Regenerativa

### **Resumen del proyecto:**

Las aciletanolamidas anandamida (AEA), oleiletanolamida (OEA) y palmitiletanolamida (PEA) son endocannabinoides que actúan en dos conjuntos de receptores diferentes: mientras la AEA es un agonista de los receptores cannabinoides CB1, la OEA y la PEA actúan en un receptor nuclear, el receptor para proliferadores de peroxisomas tipo alfa. Existen evidencias de que estos compuestos son neuroprotectores, acumulándose en el cerebro tras la inducción de isquemia o la administración de neurotóxicos. Estos nuevos transmisores juegan un papel relevante en el control de la supervivencia neuronal y la apoptosis, regulando también el metabolismo y la plasticidad neuronales.

Aunque se ha estudiado el papel de la AEA en la neuroprotección, no existen datos sobre el papel de la OEA y la PEA en la neurotoxicidad que sobre las neuronas dopaminérgicas ejercen neurotóxicos como la 6-hidroxi-dopamina o el MDMA (éxtasis), dos modelos experimentales de neurodegeneración dopaminérgica en roedores. El presente proyecto de investigación pretende analizar si estos transmisores lipídicos favorecen o previenen la neurotoxicidad inducida por a) 6-hidroxidopamina en ratas y b) MDMA en ratones normales y carentes del receptor para OEA y PEA.

Se pretende analizar si el tratamiento con OEA/PEA modifica el curso e intensidad de la neurotoxicidad inducida por 6-hidroxi-dopamina ó MDMA. Para ello se mediran parámetros indicativos de toxicidad: a) comportamentales (motores y cognitivos), b) anatómicos (expresión de TH y marcadores de neurodegeneración dopaminérgica) y b) bioquímicos (integridad de la transmisión dopaminérgica e inducción de genes pro-degeneración o anti-degeneración, incluyendo la medición de estrés oxidativo y la expresión de enzimas antioxidantes). Se pretende también la comprobación farmacológica de la participación de estos sistemas de transmisión en dichos efectos, desarrollando nuevos análogos de OEA y PEA con mayor potencia/duración de acción.

El fin último es evaluar si estos tipos de mediadores lipídicos podrían ofertar estrategias preventivas o terapéuticas del daño producido por la administración de neurotóxicos selectivos para la transmisión dopaminérgica, lo que abriría nuevas vías terapéuticas para paliar por ejemplo el progreso de la enfermedad de Parkinson.