



Investigador MORATALLA VILLALBA, Rosario	
Expediente Nº 2008/057	
Entidad	CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)
Centro	INSTITUTO CAJAL
Nombre Proyecto	Función de la vía Akt/GSK3 en la neurotoxicidad inducida por metanfetamina y éxtasis.
Número Anualidades	3
Primera Anualidad	55.000,00
Segunda Anualidad	60.000,00
Tercera Anualidad	65.000,00
Importe Concedido Total	97.000,00

Resumen

El presente proyecto es una continuación del proyecto desarrollado en la convocatoria del 2006, en el que se abordó el papel de los receptores dopaminérgicos en la adicción y en la neurotoxicidad inducida por MDMA, así como, en el curso temporal de esta neurotoxicidad en el ratón. Además describimos también el patrón de neurodegeneración. Demostramos que MDMA induce neurodegeneración selectiva, afectando principalmente en los estriosomes del estriado y las terminales dopaminérgicas de la vía nigroestriatal en comparación con la matriz y con la vía mesolímbica (Granado y cols, 2008a). Además demostramos una pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra que ocurre en los primeros días de la administración (entre 1-3 días). La pérdida de terminales dopaminérgicas en el estriado es mayor en estos días y después hay una recuperación, aunque ésta no llega a ser completa (Granado y cols, 2008b). En cuanto a la función de los receptores dopaminérgicos, hemos observado que la inactivación de dichos receptores protege frente a la neurotoxicidad de MDMA en ratón (manuscritos en la última fase de preparación). En el presente proyecto queremos abordar los mecanismos moleculares por los cuales metanfetamina y MDMA producen neurotoxicidad. Queremos estudiar metanfetamina principalmente porque tanto en el hombre como en mono, rata y ratón induce neurotoxicidad en el sistema dopaminérgico fundamentalmente. Primero vamos a abordar el patrón de neurodegeneración de metanfetamina, con el objeto de establecer si es similar al producido en los primeros estadios de las principales enfermedades neurodegenerativas como son Parkinson, Huntington, isquemia cerebral etc, como hemos demostrado para MDMA. Después vamos a estudiar el papel de los receptores dopaminérgicos en la neurotoxicidad de metanfetamina para pasar después a establecer los mecanismos por los cuales los receptores dopaminérgicos median la neurotoxicidad de ambas drogas de abuso. En concreto vamos a estudiar la implicación de la vía de GSK3 y de PI3K/Akt mediante la utilización de ratones mutantes, dominantes negativos de GSK3 en colaboración con Dr Lucas (Univ. Autónoma de Madrid). También vamos a estudiar la participación del factor de transcripción Nrf2, guardian de la homeostasis redox y activador transcripcional de genes antioxidantes y citoprotectores que previenen la neurotoxicidad y la neuroinflamación en condiciones de estrés oxidativo. El fin que se quiere alcanzar es establecer los mecanismos moleculares de la neurotoxicidad que causan estas drogas de diseño que son las más consumidas en el mundo después del cannabis, con el objeto de diseñar terapias que palien la neurotoxicidad que producen.