



PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SUBVENCIONADOS EN 2010.
DELEGACIÓN DEL GOBIERNO PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS

Investigador	COLADO MEGIA, María Isabel.
Nº Expediente	2010/034
Entidad	UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Centro	FACULTAD DE MEDICINA
Nombre Proyecto	Cambios inducidos por MDMA en la actividad de metaloproteinasas y en la integridad de la barrera hematoencefálica y su regulación por la exposición a dosis moderadas y altas de etanol. Estudios de neurotoxicidad.
Número Anualidades	3
Primera Anualidad	37.000,00
Segunda Anualidad	25.000,00
Tercera Anualidad	20.000,00
Importe Concedido Total	82.000,00

Resumen El objetivo de este proyecto es doble: 1) Evaluar los cambios inducidos por 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, éxtasis) sobre la actividad de metaloproteasas y sobre la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) en diversas áreas cerebrales y su regulación por la pre-exposición mantenida a dosis moderadas y altas de etanol, y 2) Establecer una relación entre dichos cambios y la respuesta inflamatoria y neurotóxica que induce la droga en la rata a corto y largo plazo, respectivamente. Estos objetivos se desglosan en los siguientes sub-objetivos:

1. Estudiar el curso temporal de los cambios inducidos por MDMA sobre la expresión y actividad de gelatinasas (MMP-2 y MMP-9) en cerebro de rata y determinar la localización celular de las MMPs en células neuronales y microglia. La expresión de TIMP-2 y TIMP-1 será también evaluada simultáneamente.
2. Estudiar el curso temporal de los cambios inducidos por MDMA sobre la permeabilidad de la BHE y sobre las proteínas de unión estrecha de las células endoteliales y de la lámina basal que podrían conducir a un incremento en la permeabilidad.
3. Evaluar si los cambios inducidos por MDMA sobre la actividad de MMP-2/9, expresión de TIMP-2/1 e integridad de la BHE son dependientes de la respuesta hipertérmica inducida por la droga y por tanto, podrían ser reducidos inhibiendo la hipertermia que produce MDMA (administrando la droga a una temperatura ambiente de 4°C) o aumentados cuando la respuesta hipertérmica de MDMA es más pronunciada (administrando la droga a una temperatura ambiente de 30°C).
4. Examinar el efecto de inhibidores de MMPs sobre los cambios inducidos por MDMA en la actividad de las MMPs y en la integridad de la BHE. Se evaluará también la implicación de MMP-2/9 en la neurotoxicidad a largo plazo sobre los terminales serotoninérgicos que induce la MDMA. Para ello se evaluará la capacidad de inhibidores de MMPs para prevenir la disminución en la densidad del transportador de 5-HT que produce la droga.



**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SUBVENCIONADOS EN 2010.
DELEGACIÓN DEL GOBIERNO PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS**

5. Examinar el efecto de la pre-exposición mantenida a etanol sobre los cambios inducidos por MDMA en la actividad de MMP-2/-9, expresión de TIMP-2/-1.
6. Examinar el efecto de la pre-exposición mantenida a etanol sobre los cambios inducidos por MDMA en la integridad de la BHE.
7. Examinar el efecto de la pre-exposición mantenida a etanol sobre la liberación de citocinas pro-inflamatorias (IL-1 β), activación microglial y sobre la actividad transcripcional de NF κ B inducida por MDMA.
8. Estudiar el efecto de la pre-exposición mantenida a etanol sobre la hipertermia y neurotoxicidad inducidas por MDMA.