

DATOS BÁSICOS DEL PROYECTO

Número de expediente: 2020I041

Entidad: Universitat de Barcelona

Tipo de investigación: Básica

Nombre del proyecto: Vulnerabilidad a los efectos psicóticos del THC durante la adolescencia: implicación de la interacción entre los receptores CB₁, A_{2A} y D₂

IP: Ester Asó Pérez

Número de anualidades y concesión para cada año: 3

1ª anualidad: 39.330,00 €

2ª anualidad: 14.191,85 €

3ª anualidad: 8.370,04 €

Total concedido: 61.891,90 €

RESUMEN DEL PROYECTO (MÁXIMO 500 PALABRAS):

El uso recreativo del cannabis está muy extendido en nuestra sociedad, especialmente entre la población adolescente, que es la más expuesta y vulnerable a los efectos adversos de esta sustancia. El más grave de estos efectos es el riesgo aumentado de sufrir episodios psicóticos. Además, un porcentaje significativo de los adolescentes afectados por estos episodios psicóticos puede desarrollar esquizofrenia. Sin embargo, se desconocen los procesos neurobiológicos asociados a esta mayor vulnerabilidad a los efectos psicóticos del cannabis durante la adolescencia, hecho que limita considerablemente el avance en el desarrollo de terapias específicas y eficaces. Estudios previos de nuestro grupo de investigación sugieren que la interacción de los receptores cannabinoides CB₁ (CB₁R) y los de adenosina A_{2A} (A_{2A}R) juega un papel relevante en algunas de las manifestaciones asociadas al consumo de THC, principal componente psicoactivo del cannabis. Además, recientemente hemos demostrado la relevancia de la heterodimerización de los A_{2A}R y de los receptores de dopamina D₂ (D₂R) en los episodios psicóticos asociados al consumo de otras drogas de abuso en el ratón y en el desarrollo de la esquizofrenia en muestras cerebrales de pacientes aquejados de esta enfermedad psiquiátrica. Partiendo de estas evidencias, el presente proyecto pretende evaluar el papel desarrollado por el A_{2A}R en la regulación de la actividad de CB₁R y D₂R en el cerebro adolescente y cómo la interacción entre estos tres receptores acoplados a proteínas G (GPCR) contribuye a la respuesta diferencial al cannabis durante la adolescencia respecto a la etapa adulta. El proyecto pondrá además un especial énfasis en el análisis de las diferencias que pudieran existir entre ambos sexos, puesto que existen datos epidemiológicos que sugieren que la población masculina puede ser más vulnerable a los efectos negativos del cannabis. Mediante la utilización de herramientas farmacológicas, genéticas y conductuales, así como de técnicas moleculares de última generación (i.e. NanoBRET, NanoBIT, AlphaLISA, biosensores de neurotransmisores) y técnicas de imagen funcional, evaluaremos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* los efectos del THC en la señalización de los A_{2A}R y su interacción con los CB₁R y D₂R, así como en la conectividad funcional de las áreas cerebrales implicadas en las manifestaciones psicóticas. Los experimentos *ex vivo* e *in vivo* se realizarán con ratones adolescentes y adultos de ambos sexos. La consecución del proyecto podría contribuir a la identificación de una nueva diana farmacológica integrada por complejos de receptores, la manipulación conjunta de los cuales (i.e. terapia multimodal) podría revertir o prevenir los efectos psicóticos del cannabis y sus consecuencias a largo plazo en la conectividad cerebral, especialmente entre las poblaciones adolescentes más vulnerables.