

AYUDAS ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE ADICCIONES EN EL AÑO 2017.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: RAFAEL MALDONADO LÓPEZ

Número de expediente: 2017I068 (Proyecto coordinado con 2017I050 Brú Cormand)

Entidad: UNIVERSITAT POMPEU FABRA

Tipo de investigación:

Nombre del proyecto: ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES EPIGENÉTICAS EN UN MODELO OPERANTE DE ADICCIÓN SIN SUSTANCIAS

Número de anualidades: 3

1ª anualidad: 45.710€

2ª anualidad: 17.041€

3ª anualidad: 10.763€

Total concedido: 73.514€

RESUMEN DEL PROYECTO:

La obesidad es uno de los principales factores que ha hecho descender a España en el último ranking mundial de salud establecido por las Naciones Unidas. La sobreingesta que produce el sobrepeso y la obesidad se asocia a menudo con alteraciones conductuales que comparten muchas similitudes con la adicción a drogas. Estudios recientes han demostrado que los cambios que se desarrollan en determinadas áreas de la corteza prefrontal desempeñarían un papel esencial en la pérdida de control conductual promovido por las drogas. Los cambios epigenéticos en estas estructuras corticales parecen también jugar un papel importante en esta pérdida de control de la conducta durante la adicción. Sin embargo, los mecanismos neurobiológicos que conducen al comportamiento de tipo adictivo promovido por comida no han sido aún esclarecidos.

Considerando los mecanismos implicados en las alteraciones conductuales asociadas a la adicción a drogas, evaluaremos en este proyecto la participación de los cambios epigenéticos a nivel de la corteza prefrontal en la conducta de tipo adictiva promovida por comida. Centraremos nuestros estudios en las alteraciones inducidas por la conducta de tipo adictivo inducida por comida en la expresión de microARNs en las principales sub-regiones de la corteza prefrontal teniendo en cuenta la facilidad para poder evaluar estos mismos cambios en pacientes. Así mismo, evaluaremos los cambios en la expresión de los genes modulados por dichos microARNs en estas sub-regiones corticales por la conducta de tipo adictiva promovida por comida.

La relevancia funcional de los cambios inducidos por esta conducta adictiva en la expresión de microARNs será evaluada mediante el silenciamiento de los microARNs en las sub-regiones corticales identificadas utilizando vectores lentivirales con oligonucleótidos anti-sentido. Finalmente, estudiaremos en pacientes con pérdida de control de la ingesta alimentaria la posible presencia de cambios epigenéticos y de expresión génica similares permitiendo de esta manera trasladar nuestros resultados en modelos animales a la situación clínica presente. Estos resultados esclarecerán aspectos esenciales en el conocimiento de los mecanismos neurobiológicos que conducen al desarrollo de una conducta de tipo adictivo promovida por comida y podrán identificar posibles biomarcadores y dianas terapéuticas para estos trastornos.

HIPÓTESIS:

Considerando los antecedentes previamente descritos, postulamos que el desarrollo de una conducta de tipo adictivo promovido por comida se acompaña de importantes cambios epigenéticos en las áreas

corticales implicadas en el control de la conducta. Centraremos nuestros estudios en los cambios de expresión de miARNs en las principales sub-regiones del cortex prefrontal (PFC) implicadas en esta conducta teniendo en cuenta la facilidad para poder evaluar estos mismos cambios en pacientes. Estos cambios epigenéticos se podrán ver acompañadas de modificaciones específicas en la expresión de genes controlados por dichos miARNs. Las repercusiones funcionales de estos cambios epigenéticos podrán ser evaluadas mediante el empleo de sofisticadas técnicas experimentales. Esperamos poder encontrar similares cambios epigenéticos y de la expresión génica en pacientes con pérdida de control de la conducta de ingesta alimentaria permitiendo de esta manera trasladar nuestros resultados en modelos animales a la situación clínica presente. Estos resultados permitirán esclarecer aspectos esenciales en el conocimiento de los mecanismos neurobiológicos que conducen al desarrollo de una conducta de tipo adictivo promovida por comida y podrán identificar posibles biomarcadores y dianas terapéuticas para estos trastornos.

OBJETIVOS:

Tipo	Nombre	Descripción
Específico	3. Evaluar la relevancia funcional de los cambios inducidos por una conducta de tipo adictiva promov	La participación en esta conducta de tipo adictiva de los miARNs identificados en la FASE 1 será evaluada mediante la utilización de vectores virales con oligonucleótidos anti-sentido que permiten una disminución selectiva de la expresión de dichos miARNs en las sub-regiones del PFC identificadas. Dada la complejidad de esta estrategia experimental, limitaremos nuestros estudios de validación a un máximo de 3 miARNs candidatos.
General	Cambios epigenéticos en la corteza prefrontal en un modelo de adicción alimentaria	El objetivo general de nuestro proyecto de investigación consiste en evaluar la participación de los cambios epigenéticos a nivel de la corteza prefrontal (PFC) en la conducta de tipo adictiva promovida por comida

Tipo	Nombre	Descripción
Específico	1. Identificación de los cambios inducidos en la expresión de microARNs a nivel de las proyecciones	Evaluremos los cambios inducidos en las sub-regiones del PFC más directamente implicadas en la pérdida de control de la conducta: área prelímbica del mPFC, área infralímbica del mPFC, cortex anterior cingulado del mPFC, cortex orbitofrontal y cortex insular anterior.
Específico	2. Identificación de los cambios inducidos en la expresión génica a nivel de las proyecciones glutam	Las modificaciones inducidas a nivel de los genes potencialmente regulados por los miARNs identificados en la FASE 1 serán evaluadas a nivel de las mismas sub-regiones del PFC: área prelímbica del mPFC, área infralímbica del mPFC, cortex anterior cingulado del mPFC, cortex orbitofrontal y cortex insular anterior.
Específico	4. Evaluar en pacientes con pérdida de control de la ingesta alimentaria los cambios epigenéticos y	Los cambios serán evaluados en pacientes con pérdida de control de la ingesta alimentaria mediante la medición de dos parámetros que permiten una fácil traslación de estos resultados experimentales: evaluación de los cambios de expresión de miARNs a nivel plasmático y de los cambios de expresión génica a nivel linfocitario.