

DATOS BÁSICOS DEL PROYECTO

Número de expediente: 2020I028

Entidad: Universidad de Salamanca

Tipo de investigación: 4. Efectos del consumo de cannabis en adolescentes y jóvenes sobre las esferas intelectual, motivacional, social y de la salud mental

Nombre del proyecto: Proteína Fosfatasa 2C (PP2C): una nueva diana para abordar el trastorno por consumo de cannabis

IP: Juan Pedro Bolaños Hernández

Número de anualidades y concesión para cada año:

1ª anualidad: 86.915,91 €

2ª anualidad: 22.097,05 €

3ª anualidad: 0 €

Total concedido: 109.012.96€

RESUMEN DEL PROYECTO (MÁXIMO 500 PALABRAS):

El aislamiento social es un conocido efecto secundario del consumo abusivo de cannabis entre los jóvenes. En un reciente estudio hemos identificado, utilizando ratón como modelo experimental, que la interacción del Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) con el receptor cannabinoide 1 (CB1) mitocondrial (mtCB1) en la astrogliía induce disfunción social (Jimenez-Blasco y cols., Nature, 2020). En ese mismo estudio identificamos que la activación de mtCB1 produce la desfosforilación, específicamente en el residuo Ser-173, de la subunidad llamada NDUFS4, perteneciente al complejo I mitocondrial. Este efecto causa la desestabilización del módulo N del complejo I, lo que conlleva a una reducción de la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) por las mitocondrias de los astrocitos, lo que desactiva una vía de señalización molecular que conecta los astrocitos con las neuronas, culminando en el aislamiento social. Con el presente proyecto nos proponemos dilucidar el mecanismo molecular de la desfosforilación de NDUFS4 tras la activación de los receptores mtCB1. En un experimento-piloto, realizado específicamente para disponer de la prueba de concepto para este proyecto, hemos comprobado que la desfosforilación de NDUFS4 causada por la administración de THC en astrocitos en cultivo y en ratón se previene al inhibir una proteína fosfatasa que está presente en las mitocondrias, llamada proteína fosfatasa-2Cm (PP2Cm). Estos resultados preliminares sugieren fuertemente que la PP2Cm podría ser responsable de la desfosforilación de NDUFS4 y por tanto, su actividad podría estar implicada en los efectos antisociales del abuso de cannabis. En este proyecto nos proponemos confirmar, mediante el uso de aproximaciones genéticas y farmacológicas, que la activación de PP2Cm tras la estimulación de mtCB1 astrogliial en la edad adolescente es responsable de la desfosforilación de NDUFS4 y del aislamiento social en edad adulta. Así, empleando una variedad de enfoques genéticos, bioquímicos y de comportamiento en ratón, nos centraremos en los siguientes objetivos (i) confirmaremos que NDUFS4 es un sustrato de PP2Cm in vitro e in vivo; (ii) descodificaremos la ruta molecular que conecta la señalización de mtCB1 con PP2Cm en las mitocondrias; y (iii) investigaremos la implicación de la activación de PP2Cm en un amplio espectro de efectos de tipo psicótico inducidos por cannabinoides. Creemos que los resultados de este proyecto generarán nuevos avances conceptuales en el campo de la señalización por cannabinoides, lo que podrá servir para abordar el problema social vinculado al aumento del consumo de cannabis.