



DOCTORATS
INDUSTRIALS

EL PLA DE
DOCTORATS
INDUSTRIALS

PROJECTE DE DOCTORAT INDUSTRIAL EXPEDIENT 2014 DI 027

DADES DE L'EMPRESA I DE L'ENTORN ACADÈMIC

Títol del projecte

El receptor sigma-1: potencial diana terapèutica pel tractament de la drogoaddicció

Empresa

Laboratorios del Dr. Esteve S.A

Responsable de l'empresa

Ana Montero Pastor

Universitat

Universitat Pompeu Fabra

Director/a de tesi

Rafael Maldonado López

Treballador/a de l'empresa i doctorand/a

Sami Kummer

BREU DESCRIPCIÓ DEL PROJECTE DE RECERCA

L'addicció a drogues és un trastorn crònic i reincident caracteritzat per dos aspectes bàsics: la recerca compulsiva de la droga i la pèrdua de control en el seu consum. L'ús continuat provoca canvis adaptatius en el sistema nerviós central que condueix a fenòmens com la tolerància, la dependència física, la sensibilització, el craving o les recaigudes (Koob i Le Moal, 2001). La drogoaddicció és un dels problemes de salut més greus a nivell mundial que, a més, incorre en enormes despeses mèdiques, econòmiques i socials. Segons dades del National Institute on Drug Abuse (NIDA), només als Estats Units s'estima que el cost total derivat del consum de drogues supera els 600.000 milions de dòlars l'any. La poca eficàcia en alguns casos dels tractaments farmacològics actuals o, fins i tot, la manca de tractaments, agreuja enormement el problema. Aquestes dades reforcen la necessitat d'aprofundir en el coneixement dels efectes neurobiològics de les drogues d'abús i dels mecanismes de l'addicció, amb la finalitat de descobrir noves dianes terapèutiques per desenvolupar alternatives de tractament.

El receptor sigma-1 s'ha postulat com una prometedora diana pel desenvolupament de noves teràpies dirigides a tractar els efectes de l'addicció a diverses drogues d'abús (Matsumoto, 2009; Matsumoto i col., 2014; Robson i col., 2012). Se sap que el receptor sigma-1 s'expressa en regions cerebrals implicades en processos addictius com, per exemple, l'hipocamp, els nuclis estriats, el nucli accumbens o l'amígdala (Alonso i col., 2000). També s'expressa en òrgans com el cor, el fetge o el sistema gastrointestinal, òrgans que intervenen en alguns dels efectes adversos i conseqüències tòxiques de les drogues d'abús (Ela i col., 1994; Roman i col., 1989; Samovilova i Vinogradov, 1992). Drogues com la cocaïna, la metamfetamina o la fenciclidina interactuen directament amb el receptor sigma-1, trobant-se així aquest receptor involucrat en



Generalitat de Catalunya
Departament d'Economia i Coneixement
Secretaria d'Universitats i Recerca



Agència
de Gestió
d'Ajuts
Universitaris
i de Recerca

alguns dels efectes d'aquestes substàncies (Matsumoto i col., 2001, 2007; Morris i col., 2005; Nguyen i col., 2005; Sharkey i col., 1988). El receptor sigma-1, però, també pot modular els efectes d'altres drogues que no interactuen directament amb ell. És el cas d'opiacis com la morfina (Chen i col., 2011; Wu i col., 2007), de l'etanol (Maurice i col., 2003) o de la nicotina (Horan i col., 2001; Matsumoto i col., 2007). Són nombroses les evidències que suggereixen que l'antagonisme del receptor sigma-1 pot esdevenir una nova estratègia terapèutica. Diferents estudis conductuals amb rosegadors han demostrat que compostos antagonistes del receptor atenuen determinats efectes de diverses drogues. Per exemple, l'antagonisme del receptor bloqueja els efectes reforçants de la cocaïna (Romieu i col., 2000) o de l'etanol (Maurice i col., 2003) avaluats amb el condicionament de preferència de lloc. També s'ha observat que el bloqueig del receptor atenua significativament el restabliment de la resposta d'autoadministració de cocaïna (Martin-Fardon i col., 2007) o d'etanol (Martin-Fardon i col., 2012), suggerint un potencial rol en la prevenció del craving i les recaigudes. L'antagonisme també inhibeix els efectes estimulats sobre l'activitat locomotora que provoca la cocaïna (McCracken i col., 1999) o la metamfetamina (Okuyama i col., 1993).

L'objectiu principal del projecte consistirà en aprofundir en el coneixement del paper dels receptors sigma-1 en fenòmens relacionats amb l'addicció de drogues d'abús, com els psicoestimulants o d'altres substàncies com l'etanol o la nicotina, així com avaluar l'efecte de diferents lligands selectius sigma-1 desenvolupats per ESTEVE. Per assolir aquests objectius es faran servir paradigmes conductuals com l'autoadministració o el condicionament de preferència de lloc (models en els quals el grup del Dr Maldonado té molta experiència), així com també aproximacions moleculars. S'utilitzarà com a aproximació genètica el ratolí knock-out pel receptor sigma-1, així com la modulació farmacològica mitjançant l'ús de lligands selectius. Com els mecanismes pels quals l'antagonisme del receptor sigma-1 pot exercir els efectes beneficiosos observats a la literatura no són del tot coneguts, s'investigarà a nivell histològic, cel·lular i molecular la modulació que el receptor sigma-1 exerceix sobre sistemes de neurotransmissió, com el dopaminèrgic, així com també canals iònics, i les vies de senyalització i expressió de determinats gens, tots ells rellevants per l'acció de diverses drogues (Kobayashi i col., 1997; Matsumoto, 2009; Meunier i Hayashi, 2010; Su i Hayashi, 2003; Su i col., 2010; Yang i col., 2009). Així, es valorarà fins a quin punt els antagonistes sigma-1 estudiats poden mitigar els canvis que tenen lloc a nivell d'expressió de gens i de proteïnes induïts per l'exposició a drogues com la cocaïna, intervenint per tant en els canvis neuroadaptatius conseqüència d'aquesta exposició (Liu i col., 2005; Liu i Matsumoto, 2008; Matsumoto i col., 2003). Tot això permetrà conèixer molt millor els processos neurofisiològics implicats en la modulació que el receptor sigma-1 exerceix sobre els processos d'addicció i el mecanisme d'acció dels lligands estudiats.

Globalment aquest treball permetrà aprofundir en el coneixement de la neurobiologia de l'addicció – des del nivell molecular fins al conductual – mitjançant l'estudi del paper del receptor sigma-1, i també permetrà avaluar el potencial del receptor sigma-1 com a diana pel desenvolupament de nous tractaments farmacològics per la addicció.