



Desregulación del sistema endocannabinoide en las ataxias espinocerebelosas [

Rodríguez Cueto, Carmen Aurora

2015

Manuscrito

Las ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes SCAs son un grupo de enfermedades neurodegenerativas clínica y genéticamente heterogéneas, que se caracterizan por la pérdida de equilibrio y coordinación motora debido a la disfunción del cerebelo y de sus conexiones aferentes y eferentes. Hasta el momento se conocen 36 subtipos de SCAs siendo las más prevalentes las que se deben a la presencia de mutaciones que producen la expansión del triplete CAG en la región codificante de genes específicos, lo que conlleva repeticiones del aminoácido glutamina y la aparición de cadenas de poliglutamina en diversas proteínas. La presencia de estas proteínas mutadas desencadena en la célula una serie de mecanismos moleculares que actuarían cooperativamente generando una disfunción sináptica, que conduciría a la degeneración y posterior muerte de tipos neuronales específicos. Al igual que ocurre con otras patologías neurodegenerativas, la eficacia de los tratamientos farmacológicos investigados en estas enfermedades es, aún, muy limitada y no existe ningún tratamiento eficaz que alivie los síntomas y menos que modifique la progresión de la enfermedad. Por este motivo, es necesaria la identificación de los mecanismos implicados en la patogénesis de la enfermedad así como el desarrollo de nuevas terapias. Los cannabinoides, junto con el sistema de señalización intercelular a través del cual actúan, el llamado sistema endocannabinoide, es un nuevo y prometedor campo de investigación en plena expansión que ha demostrado beneficios en estudios preclínicos llevados a cabo en modelos animales de varias enfermedades neurodegenerativas con mecanismos patogénicos comunes a las SCAs, como la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson, entre otras. El sistema endocannabinoide constituye un sistema de comunicación intercelular con funciones principalmente de tipo modulador que actúa como un regulador de la homeostasis neuronal. La manipulación de este sistema de señalización podría ser de interés en las SCAs para preservar las neuronas del daño producido por diferentes tipos de estímulos citotóxicos, principalmente excitotoxicidad pero también estrés oxidativo e inflamación. Además, la manipulación farmacológica del sistema endocannabinoide podría resultar interesante en las SCAs por su capacidad de regular la transmisión sináptica de los circuitos neuronales implicados en esta patología. Como punto de partida para poder desarrollar tratamientos farmacológicos basados en cannabinoides para las SCAs, en esta Tesis Doctoral nos propusimos investigar los cambios que el desarrollo de este tipo de enfermedades produce en elementos específicos del sistema endocannabinoide. Para ello hemos realizado dos aproximaciones experimentales: por un lado, hemos utilizado muestras post mortem de cerebelo estructura comúnmente afectada en todos los tipos de SCAs de pacientes afectados por diferentes tipos de SCAs, y por otro lado hemos utilizado un modelo de ratón transgénico para la SCA3 en el que se han analizado las regiones más afectadas en este tipo de SCA cerebelo, tronco encefálico y estriado a lo largo del progreso de la enfermedad. Nuestros datos evidencian la existencia de importantes alteraciones en varios elementos del sistema endocannabinoide. Así hemos observado cambios en los niveles de endocannabinoides, sus receptores

celulares y en las enzimas responsables de la inactivación de estos ligandos. Estos resultados podrían estar indicando que durante el desarrollo de la enfermedad se generaría una desregulación de este sistema de señalización celular. Conocer y caracterizar estos cambios es la principal aportación de esta Tesis Doctoral, ya que esta información será muy importante para el adecuado diseño de tratamientos neuroprotectores con cannabinoides cuyo objetivo sería utilizar los elementos del sistema endocannabinoide alterados en estas patologías como potenciales dianas farmacológicas

<https://rebiunoda.pro.baratznet.cloud:28443/OpacDiscovery/public/catalog/detail/b2FpOmNlbgVlcmF0aW9uOmVzLmJhcmF0ei5yZW4vMTUzNDU3NDg>

Título: Desregulación del sistema endocannabinoide en las ataxias espinocerebelosas Manuscrito] Carmen Aurora Rodríguez Cueto ; bajo la dirección, Javier Fernández Ruiz, María Gómez Ruiz, M^a Luz Hernández Gálvez

Editorial: 2015

Descripción física: 195 p. il., gráf. 30 cm 1 CD-ROM 12 cm

Tesis: Tesis inédita de la Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, leída el 03/06/2015

Materia: Ataxia- Tesis inéditas- En línea Ataxia- Dissertations- Online

Autores: Fernández Ruiz, Javier, dir Gómez Ruiz, María, dir Hernández Gálvez, María Luz, dir

Entidades: Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

Baratz Innovación Documental

- Gran Vía, 59 28013 Madrid
- (+34) 91 456 03 60
- informa@baratz.es