

TARGETING THE ENDOCANNABINOID SYSTEM IN THE TREATMENT OF FRAGILE X SYNDROME

Presentado por:

Ana Ortiz de Gea¹, Javier Herranz²

¹Doble grado de Biotecnología y Farmacia. Universidad Francisco de Vitoria, Madrid.

²Grado de Biotecnología. Universidad de Francisco de Vitoria, Madrid.

Autores:

Arnau Busquets-Garcia¹, Maria Gomis-González¹, Thomas Guegan¹, Carmen Agustín-Pavón^{2,3,4}

¹*Departament de Ciències Experimentals i de la Salut (DCEXS), Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain.*

²*Centre for Genomic Regulation (CRG), Barcelona, Spain.*

³*Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain.*

⁴*Present address: EMBL-CRG Systems Biology Research Unit, Centre for Genomic Regulation (CRG), Barcelona, Spain.*

ABSTRACT.

El síndrome del X frágil (FXS) es la causa monogénica más común de discapacidad intelectual hereditaria y autismo es causado por el silenciamiento del gen FMR1, que conduce a la pérdida de la proteína frágil X del retraso mental (FMRP)², una proteína de unión al ARN expresada de forma sináptica que regula la traducción. El sistema endocannabinoide (ECS) es un modulador clave de la plasticidad sináptica, el rendimiento cognitivo, la ansiedad, la nocicepción y la susceptibilidad a las convulsiones, todo ello los cuales se ven afectados en FXS. Los receptores ECS, CB1 (CB1R) y CB2 (CB2R), son activados por endocannabinoides derivados de fosfolípidos. La activación sináptica de mGluR5 inicia la síntesis de endocannabinoides y promueve la depresión a largo plazo impulsada por CB1R de la fuerza sináptica.

Objetivos

- Examinar la modulación dependiente de CB1R de la transmisión GABAérgica en el área CA1 del hipocampo para estimar las posibles diferencias en el tono endocannabinoide sináptico.
- Demostrar si la pérdida de Fmrp afecta la eficacia de la maquinaria de producción de endocannabinoides impulsada por mGluR5 en diferentes áreas del cerebro

Materiales y Métodos:

- Ratones transgénicos
- Fármacos: AM630/NBQX/MTEP/D-APV/DHPG
- Administración intrahipocampal de rimonabant
- Cuantificación endocannabinoide
- Análisis de inmunofluorescencia
- Análisis de la morfología de la columna dendrítica.
- Electrofisiología

Resultados:

- La administración de CB1R antagonist rimona-bant en Fmr1-/-y mice durante la fase de consolidación de la prueba de memoria de objetos mejoró su deficit cognitivo son afectar a su rendimiento. La administración del inhibidor mTOR evitó el deterioro de la memoria.
- El bloqueo de la CB2R con AM630 o de mGluR5 con MTEP no fueron eficaces
- Cuando se administró crónicamente, rimonabant, MTEP y tem-sirolimus, pero no AM630, fueron igualmente efectivos para prevenir el déficit cognitivo en ratones
- Los ratones que recibieron el tratamiento combinado tuvieron un mejor rendimiento en comparación con los que recibieron ambos tratamientos por separado (Rimonabant y MTEP)

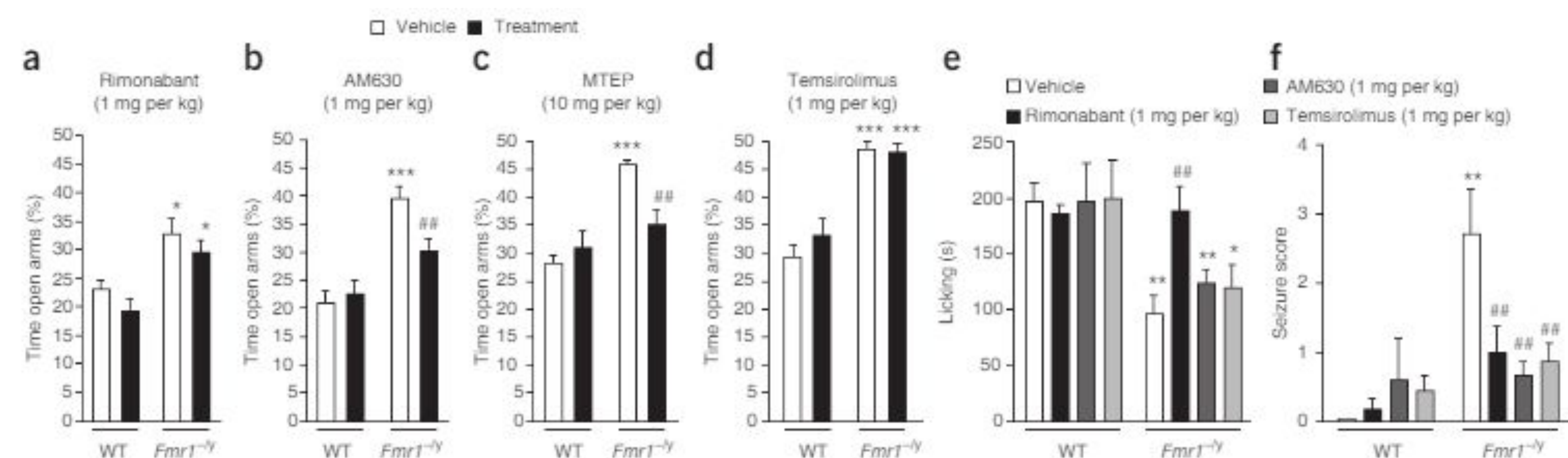


Figure 3 Prevention of other FXS-related phenotypes by pharmacological treatment. (a) Anxiety-like behavior in the elevated plus-maze test of WT and *Fmr1*^{-/-} mice ($n = 10$ – 12 mice per group) after receiving rimonabant (see also **Supplementary Fig. 6**). (b) Anxiety-like behavior in the elevated plus-maze test of WT and *Fmr1*^{-/-} mice ($n = 10$ – 12 mice per group) after receiving AM630. (c) Anxiety-like behavior in the elevated plus-maze test of WT and *Fmr1*^{-/-} mice ($n = 10$ – 12 mice per group) after receiving MTEP. (d) Anxiety-like behavior in the elevated plus-maze test of WT and *Fmr1*^{-/-} mice ($n = 10$ – 12 mice per group) after receiving temsirolimus. (e) Secondary nociceptive response to inflammatory pain of WT and *Fmr1*^{-/-} mice ($n = 12$ – 14 mice per group) after receiving rimonabant, AM630 or temsirolimus. (f) Audiogenic seizure susceptibility of WT and *Fmr1*^{-/-} mice ($n = 6$ – 8 mice per group) after receiving rimonabant, AM630 or temsirolimus. Data (a–f) are shown as the mean $\pm$ s.e.m. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ (*Fmr1*^{-/-} compared to WT); ** $P < 0.01$ (treatment compared to vehicle). Statistical significance was calculated by two-way ANOVA with Dunnett's *post hoc* test.

Conclusiones:

Los resultados revelan la participación del ECS en manifestaciones específicas de comportamiento, sinápticas y moleculares del FXS. Demostramos que el bloqueo farmacológico o genético de CB1R normaliza algunos rasgos de FXS, como el deterioro cognitivo, disminución de la respuesta nociceptiva, mayor susceptibilidad a las crisis audiogénicas y sobreactivación de la vía mTOR en el hipocampo. Por otra parte, CB2R tiene un papel importante en la regulación del comportamiento ansiolítico y mayor susceptibilidad a las convulsiones audiogénicas. En conclusión, estos datos apuntan a la regulación de la vía ECS y mTOR como un objetivo potencial para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos en FXS