

CHRONIC CANNABIS PROMOTES PRO-HALLUCINOGENIC SIGNALING OF 5-HT_{2A} RECEPTORS THROUGH Akt/ mTOR PATHWAY

Presentado por: B. Jiménez Guirado¹, A. Martín Martínez².

^{1,2}Carrera de Biomedicina, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid.

Autores: Inés Ibarra-Lecue¹, Irene Mollinedo-Gajate¹, J Javier Meana^{1,2}, Luis F Callado^{1,2}, Rebeca Díez-Alarcía^{1,2} y Leyre Urigüen^{1,2}.

1. Department of Pharmacology, University of the Basque Country UPV/EHU and Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental CIBERSAM, Leioa, Spain.

2. Biocruces Health Research Institute, Bizkaia, Spain.



OBJETIVO:

Comprobar si hay relación entre la exposición crónica al cannabis en edades tempranas y un mayor riesgo de desarrollar comportamientos similares a la psicosis en la edad adulta.

INTRODUCCIÓN:

El consumo de delta9 tetrahidrocannabinol (THC) o de sus extractos en la adolescencia temprana, provocan una mayor vulnerabilidad a sus efectos aumentando el riesgo a desarrollar esquizofrenia por el aumento de los estados psicóticos transitorios en sujetos sanos y empeorando los síntomas en pacientes enfermos.

En estos pacientes se ha observado una mayor densidad y/o funcionalidad de los receptores 5-HT_{2A} (receptores de serotonina 2A) que están involucrados en los mecanismos moleculares responsables de los síntomas psicóticos.

Por el contrario, los agonistas de 5-HT_{2A} no alucinógenos activan la vía canónica responsable de los efectos alucinógenos (agonismo sesgado).

También la vía Akt/mTOR se ha relacionado con la esquizofrenia por tener un papel importante en la plasticidad sináptica y la ramificación axonal, la disregulación de esta vía se ha relacionado con la esquizofrenia.

MÉTODOS Y MATERIALES:



RESULTADOS:

Figura 1 b: se midieron las concentraciones de THC cerebral en los días de tratamiento 15 y 30, y después de un período de lavado de 5 días. El THC alcanzó 56 ng / g después de 15 días de tratamiento diario. Esta concentración aumentó cuatro veces el día 30 (228 ng / g), mientras que los niveles de THC cerebral desaparecieron en gran medida (6,05 ng / g) después del período de lavado (**figura 1b**).

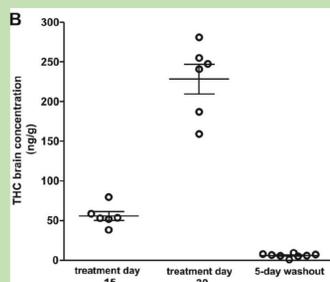


Figura 2 a y b:

se analizaron las respuestas de grupos de ratones a la IPP (inhibición prepulso del reflejo del sobresalto). Se estudió las interrupciones al IPP tras la administración aguda del agonista 5-HT_{2AR} en animales tratados con vehículo y con THC. Se observó que el THC crónico exacerbó significativamente la disrupción inducida por (±) -DOI de PPI (Fig. 2a), el THC crónico solo no alteró el PPI basal, similar a los hallazgos anteriores, y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en las amplitudes del reflejo de sobresalto.

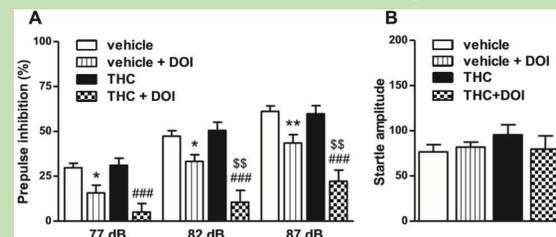


Figura 3 a y b: se investigaron los efectos del THC crónico sobre el 5-HT_{2AR} cortical, el principal objetivo molecular de (±) -DOI. No se observaron diferencias significativas ni en la inmunodetección de proteína 5-HT_{2AR} con y sin THC; ni en los experimentos de unión de saturación con el antagonista de 5-HT_{2AR} [3H] ketanserina en membranas corticales cerebrales.

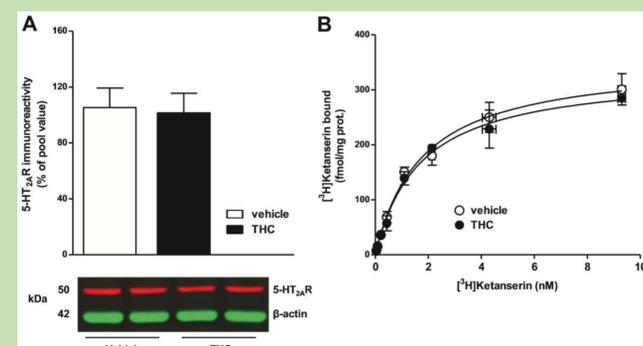
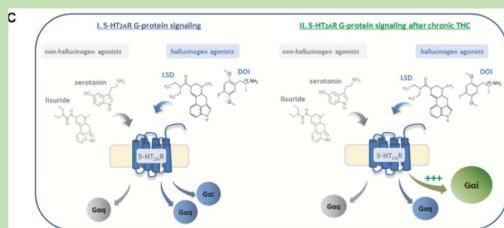
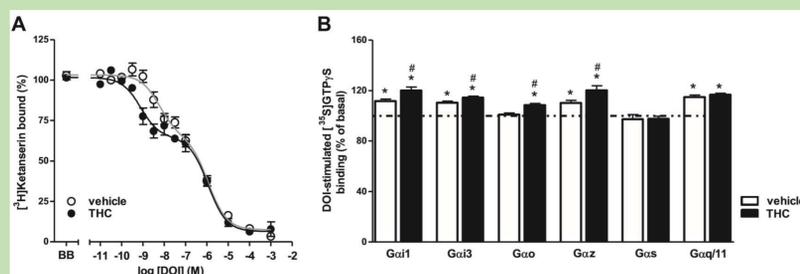


Figura 4: para estudiar más profundamente la conformación molecular de 5-HT_{2AR}, se examinarán los parámetros farmacológicos de la unión de [3H] ketanserina (desplazada por (±)-DOI) en las membranas de la corteza cerebral.

En los resultados podemos observar que el agonista (±) -DOI desplazó la unión del antagonista [3H] ketanserina de manera bifásica tanto en presencia de vehículo como de THC (**figura 4.a**). Luego evaluamos la funcionalidad de 5-HT_{2AR} mediante el estudio del acoplamiento funcional inducido por el agonista a diferentes subtipos de proteína Gα. El agonista (±) -DOI produjo una activación selectiva de proteínas Gα1-, Gα3-, Gαz- y Gαq / 11 pero no de proteínas Gαo- y Gαs- en ratones tratados con vehículo. La estimulación de la proteína Gαq / 11 no mostró diferencias significativas entre los grupos. Por el contrario, después del tratamiento crónico con THC, la estimulación de las proteínas Gα1-, Gα3-, Gαo- y Gαz- por (±) -DOI aumentó significativamente. La estimulación de la proteína Gαo solo se observó en ratones tratados con THC. (**figura 4.b**)

La exposición crónica al THC indujo una sobreestimulación de la señalización inhibitoria mediada por la proteína G. (**figura 4.c**)



CONCLUSIONES:

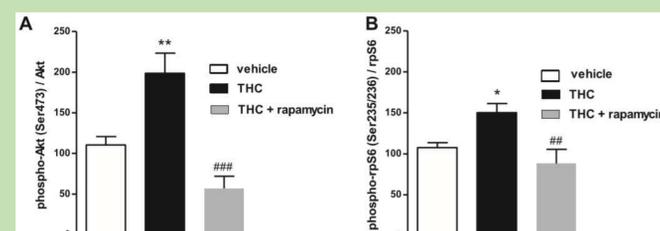
Este estudio demuestra en condiciones in vitro e in vivo que el THC crónico promueve una sensibilización funcional de las respuestas de 5-HT_{2AR} al agonista alucinógeno (±) -DOI. Estos datos proporcionan la primera evidencia de una alteración similar a la psicosis de la señalización de 5-HT_{2AR} después de la administración crónica de THC.

Por otro lado, el THC puede activar la ruta Akt / mTOR. Los resultados también demuestran que esta vía de señalización está implicada en la modulación crónica inducida por THC de la funcionalidad 5-HT_{2AR}, ya que el inhibidor de mTOR rapamicina bloqueó la sensibilización.

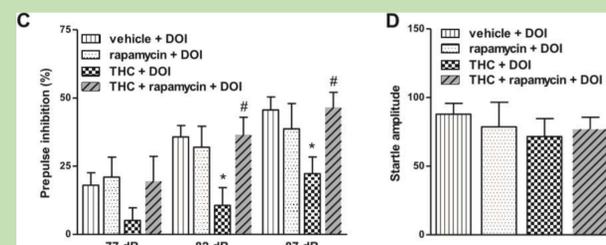
Además, este estudio es la primera demostración de que el THC crónico conduce a un acoplamiento supersensible de 5-HT_{2AR} a proteínas G inhibitorias, mientras que la vía de señalización de proteínas Gαq / 11 permanece inalterada.

Aunque se necesitan más pruebas, la sobreactivación selectiva de proteínas G inhibitorias por (±) -DOI después del tratamiento con THC proporciona un aspecto crucial sobre cómo la exposición crónica al THC podría aumentar la vulnerabilidad a la psicosis.

Figura 5: el objetivo es abordar el supuesto papel de la vía Akt / mTOR en esta modulación funcional, los ratones fueron tratados con THC y con el inhibidor de mTOR rapamicina. El THC crónico activó significativamente (aumento de las formas fosforiladas) la inmunoreactividad de Akt y la proteína ribosómica S6 (rpS6). Esta activación decae en presencia de rapamicina. (**figuras 5.a y 5.b**).



La rapamicina también bloqueó el efecto del tratamiento con THC en la respuesta PPI a (±) -DOI y lo restableció a los valores del vehículo (**figura 5c**), sin cambiar la respuesta de sobresalto (**figura 5d**).



El tratamiento con rapamicina bloqueó completamente la hiperactivación inducida por THC de las proteínas Gα1-, Gα3- y Gαz por (±) -DOI, pero no el de Gαo-proteína (**figura 5e**).

