



Fundació
La Marató de TV3

20^è SIMPOSIUM
Enfermedades neurodegenerativas



VALIDACIÓN DE LOS HETERÓMEROS ENTRE EL RECEPTOR DE DOPAMINA D₁ E HISTAMINA H₃ NEURONALES COMO UN NUEVO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Enric I. Canela Campos

Facultat de Biologia UB

1. Resumen

La enfermedad de Huntington (EH) se caracteriza por una neurotransmisión anormal debida en parte a la activación anormal de los receptores D_1 de dopamina (D_1R) en el estriado. Se ha demostrado previamente que hay un exceso de producción de dopamina en la EH y que la activación excesiva de D_1R puede producir no solo un desequilibrio en la neurotransmisión, sino que también puede conducir directamente a cascadas de señalización que inducen la muerte celular. El objetivo principal de este proyecto fue encontrar enfoques innovadores para reducir la señalización D_1R con el fin de evitar daños en la EH. Nuestra propuesta se basó en nuestros resultados precedentes que muestran que la función de D_1R puede ser modulada por la histamina a través de la activación de los receptores de histamina H_3 (H_3R) dentro del complejo proteína-proteína D_1R - H_3R denominado heterómero de receptores.

También se ha descrito que las alteraciones en la transmisión glutamatérgica del cuerpo estriado debido a la huntingtina con expansiones de poliglutamina se correlacionan con el reordenamiento de la densidad postsináptica y con una señalización anormal del receptor de glutamato NMDA (NMDAR). Además, la activación de NMDAR aumenta específicamente la muerte celular inducida por dopamina a través de D_1R en células del estriado que presentan huntingtina con expansiones de poliglutamina. Nuestros resultados anteriores con las técnicas de BRET demostraron que los receptores NMDA y D_1 pueden heteromerizarse en células transfectadas. Por estas razones, también enfocamos el presente proyecto al estudio de la heteromerización del receptor NMDA con D_1R y H_3R , y el efecto de los ligandos H_3R en la afinidad, señalización y neurotoxicidad del receptor D_1 y NMDA.

Por lo tanto, nuestra hipótesis fue que los heterómeros D_1R - H_3R y/o D_1R - H_3R -NMDAR podrían ser nuevas y prometedoras dianas terapéuticas para la EH y que los ligandos H_3R , al interactuar con estos heterómeros, podrían prevenir la señalización anormal de D_1R y/o NMDAR, incluida la muerte celular mediada por D_1R .

Para probar nuestra hipótesis, los principales objetivos del presente proyecto fueron:

- Determinar la expresión y las características farmacológicas y funcionales de los heterómeros D_1R - H_3R en un modelo celular de EH y en diferentes regiones del cerebro de un modelo de ratón de EH en diferentes etapas de la enfermedad.

- Probar diferentes agonistas y antagonistas H₃R con el fin de probar su capacidad para proporcionar protección neuronal.
- Explorar la capacidad de los heterómeros D₁R-H₃R para formar heterotrímeros con receptores NMDA y su implicación en la protección neuronal.
- Explorar la capacidad de las isoformas H₃R humanas para formar heterómeros con D₁R y NMDAR con características bioquímicas específicas.

2. Resultados obtenidos

Los heterómeros D₁R-H₃R funcionales se expresan en células estriatales *wild-type* STHdHQ7 y modelo de EH STHdHQ111

Para probar si los heterómeros D₁R-H₃R podrían ser objetivos para controlar la señalización D₁R en EH, primero analizamos la expresión de ambos receptores en células estriatales inmortalizadas que expresan niveles endógenos de huntingtina STHdHQ7 *wild-type* de longitud completa o huntingtina mutante STHdHQ111. La unión de ligandos determinó que tanto las células STHdHQ7 como las células STHdHQ111 expresan de manera endógena niveles similares de D₁R y H₃R. Mediante *proximity ligation assays* (PLA), los heterómeros D₁R-H₃R fueron detectados como puntos rojos que rodean los núcleos teñidos de azul en ambos tipos de células y en células tratadas con el vector de lentivirus control, pero no en células sin H₃R por shRNA, como se muestra por RT-PCR y funcionalidad. Para asegurar que los heterómeros D₁R-H₃R fueran funcionales en células STHdH, se realizaron experimentos de señalización celular. Tanto con las células STHdHQ7 como con las células STHdHQ111 y las concentraciones de ligandos que anteriormente se habían mostrado óptimas para la activación del receptor por la vía ERK1/2, observamos que el agonista del D₁R SKF 81297 fue capaz de aumentar la fosforilación de ERK1/2 y fue evitado por el antagonista de D₁R SCH 23390 y por la tioperamida, antagonista de H₃R, a través del fenómeno de antagonismo cruzado. Además, analizamos una ruta de señalización alternativa previamente descrita activada por D₁R, la movilización de Ca²⁺. Cuando las células se trataron con el agonista de D₁R SKF 81297, se detectó un aumento robusto y rápido del Ca²⁺ citosólico en las células STHdHQ7 y STHdHQ111. Es importante destacar que esta liberación de calcio puede amortiguarse con el antagonista de H₃R tioperamida (antagonismo cruzado). Los datos de señalización anteriores apoyan fuertemente la presencia de heterómeros D₁R-H₃R funcionales en células STHdH. Para

demostrar aún más que un antagonista de H₃R contrarresta la activación de D₁R, lo que involucra a los heterómeros D₁R-H₃R, evaluamos el efecto de los péptidos de interferencia, que son péptidos sintéticos con la secuencia de aminoácidos de los dominios de los receptores involucrados en la interfaz heteromérica. Por lo tanto, investigamos si los péptidos sintéticos con la secuencia de TM5 y TM7 (como control negativo) de D₁R, fusionados con HIV-TAT, también podían alterar los heterómeros D₁R-H₃R, medidos por PLA. Conforme a nuestra hipótesis, hubo una pérdida casi completa de la fluorescencia cuando las células STHdHQ7 y STHdHQ111 se incubaron con el péptido TAT-TM5, pero no para el control negativo en el que se usó el péptido TAT-TM7. A continuación, evaluamos si el TM5 o TM7 interferirían con el antagonismo cruzado observado en los ensayos de movilización de calcio. Quedando claro que el tratamiento previo de las células STHdHQ7 y STHdHQ111 con el péptido TAT-TM5, pero no con TAT-TM7, altera la capacidad del antagonista de H₃R tioperamida para amortiguar la señalización del calcio mediada por D₁R. Estos resultados apoyan que el TM5 forma parte de la interfaz del heterómero D₁R-H₃R y demuestra que el efecto del antagonista de H₃R se dirige a través de la interacción entre D₁R y H₃R.

Los ligandos de H₃R previenen la muerte celular inducida por D₁R en células STHdHQ7 y STHdHQ111

Se ha publicado previamente que tras la activación de D₁R, la viabilidad de las células STHdH se reduce. Para explorar si los ligandos H₃R podrían impedir la señalización de D₁ por los heterómeros D₁R-H₃R, utilizamos la muerte celular inducida por D₁R para estudiar la activación de D₁R en células STHdH. Como se esperaba, la viabilidad de las células STHdH disminuyó cuando se trató con el agonista D₁R SKF 81297 de forma dependiente en la concentración. No se produjo una muerte celular significativa hasta el uso de 30 µM de SKF 81297, y no se observó un efecto del SKF 81297 cuando había el antagonista D₁R SCH 23390. El tratamiento previo con el antagonista H₃R tioperamida, que no modificó la viabilidad celular cuando se administró solo, aumentó el número de células supervivientes después del agonista D₁R SKF 81297 en ambos tipos de células. Es importante destacar que el efecto del antagonista de H₃R tioperamida fue específico, ya que no se observó protección contra la muerte celular inducida por el agonista D₁R en células sin H₃R por infección lentivírica con un shRNA, pero se observó en células transfectadas con el lentivirus control. Además, también demostramos que la recuperación de la viabilidad inducida por el antagonista de H₃R tioperamida fue mediada por los heterómeros D₁R-H₃R desde que la preincubación con

el péptido D₁R TM5, pero no con el D₁R TM7, perjudicó la protección del antagonista H₃R sobre la muerte celular inducida por el agonista D₁R. Se ha demostrado previamente una correlación entre la intensidad de las respuestas de calcio y la activación de vías apoptóticas como p38. Por tanto, medimos los cambios en los niveles de fosforilación de p38 utilizando ambas concentraciones del agonista D₁R SKF 81297. Curiosamente, se observó que el aumento de la fosforilación de p38 solo se produjo con la concentración citotóxica de SKF 81297. El tratamiento con el antagonista de H₃R tioperamida redujo la fosforilación de p38 después de la activación de D₁R en ambos tipos de células. Además, el inhibidor de p38 SB 203580 bloqueó la fosforilación de p38 y protegió contra el efecto citotóxico del agonista D₁R SKF 81297 de forma dependiente de la dosis, lo que confirma que p38 es una vía clave involucrada en la muerte celular mediada por D₁R en estas células. La sobreestimulación de D₁R induce la internalización del receptor, promoviendo la señalización intracelular rápida, y la expresión de D₁R disminuye en varios modelos de EH. Para probar si los cambios en el tráfico de receptores podrían estar en juego, analizamos si SKF 81297 30 µM puede inducir la internalización de D₁R en las células del estriado. Observamos que 30 µM de SKF 81297, que disminuyó la viabilidad celular, promovió la internalización de D₁R en ambas células STHdH. Curiosamente, la internalización de D₁R inducida por SKF 81297 30 µM se correlacionó con la ruptura del heterómero D₁R-H₃R evidenciada por una falta de marcaje de PLA en ambas células STHdH tratadas con SKF 81297 30 µM. Un modo potencial por el que los GPCR pueden influirse mutuamente en un heterómero es alterando el tráfico del receptor compañero. El tratamiento previo con el antagonista de H₃R tioperamida restauró el número de puntos de PLA, que disminuyó después de la sobreestimulación con el agonista D₁R SKF 81297. Estos resultados sugieren que los ligandos de H₃R inhiben la internalización de D₁R y la muerte celular mediada por D₁R a través de la inhibición de la fosforilación de p38 y la señalización de calcio.

Los heterómeros D₁R-H₃R funcionales se expresan en *wild-type* HdhQ7/Q7 y en ratones mutantes *knock-in* HdhQ7/Q111 en etapas tempranas pero no tardías de EH

Para probar si los heterómeros D₁R-H₃R pueden ser objetivos para el tratamiento de la EH, investigamos su expresión y función en cuerpo estriado, corteza cerebral e hipocampo de un modelo preclínico de EH ampliamente aceptado, el ratón heterocigoto mutante HdhQ7/Q111, y sus *wild-type* HdhQ7/Q7. Mediante PLA confirmamos que

tanto los ratones HdhQ7/Q7 como HdhQ7/Q111 presentan heterómeros D₁R-H₃R a los 2 y 4 meses de edad en todas las regiones cerebrales probadas. La expresión de heterómeros fue similar en todas las áreas del cerebro y no se observaron diferencias entre los genotipos a los 4 meses de edad. Sorprendentemente, se observó una pérdida casi completa de heterómeros D₁R-H₃R a los 6 y 8 meses en ratones HdhQ7/Q111, pero no en ratones HdhQ7/Q7, lo que indica que en etapas más avanzadas de la enfermedad se pierde el heterómero D₁R-H₃R. La pérdida de la expresión del heterómero no se debe a una pérdida completa de la expresión del receptor, ya que, mediante la unión de radioligandos y el análisis de la expresión del ARNm, ambos receptores continúan expresándose. Para probar el papel de los heterómeros D₁R-H₃R, se obtuvieron cultivos organotípicos corticales y de hipocampo de estos ratones. La muerte celular fue inducida por el agonista D₁R SKF 81297 (50 μM) y se realizó un análisis mediante DAPI y tinción con yoduro de propidio. Como se esperaba, el tratamiento con el agonista de D₁R SKF 81297 aumentó el porcentaje de muerte celular en las tres regiones en comparación con los cultivos organotípicos tratados con vehículo, sin diferencias significativas entre los genotipos a los 4 meses de edad. Es importante destacar que en los cortes pretratados con el antagonista de H₃R tioperamida, que no modifica la muerte celular cuando se administra solo, protegió las células de la muerte celular provocada por D₁R; ello indica que los heterómeros de D₁R-H₃R funcionales se expresan en diferentes áreas cerebrales de ratones HdhQ7/Q7 y HdhQ7/Q111 en estadios tempranos de la enfermedad. El cambio dramático en la expresión del heterómero en ratones HdhQ7/Q111 de 8 meses de edad se reflejó en la falta de protección del antagonista de H₃R tioperamida contra la muerte celular inducida por SKF 81297 en cultivos organotípicos, corroborando así que es necesaria la presencia de heterómeros D₁R-H₃R para que el antagonista de H₃R pueda prevenir la muerte celular mediada por D₁R.

El tratamiento con tioperamida previene deficiencias cognitivas y de aprendizaje en etapas tempranas de la enfermedad

Para probar si el antagonista de H₃R tioperamida puede ejercer efectos beneficiosos en las etapas iniciales de la enfermedad, evaluamos el efecto del tratamiento crónico con tioperamida en el aprendizaje motor y los déficits de memoria en ratones HdhQ7/Q111 mutantes. Dado que se observa un deterioro cognitivo en estos ratones EH a partir de los 6 meses de edad y los heterómeros D₁R-H₃R se expresan y son funcionales hasta la edad de 5 meses, se eligieron animales de 5 meses para comenzar el tratamiento con

tioperamida. La función corticoestriatal en ratones HdhQ7/Q7 y HdhQ7/Q111 tratados con tioperamida y solución salina se analizó mediante el uso de la tarea de aceleración *rotarod* que evalúa la adquisición de nuevas habilidades motoras. Los ratones HdhQ7/Q111 mutantes tratados con solución salina no pudieron mantener su equilibrio en el *rotarod* como los ratones HdhQ7/Q7 de tipo salvaje, que revelaron una adquisición deficiente de nuevas habilidades motoras. A continuación se analizó la *long term memory* (LTM) utilizando el *novel object recognition test* y la LTM espacial utilizando el *T-maze spontaneous alternation task* (T-SAT). En general, estos datos demuestran la efectividad del tratamiento con tioperamida en la restauración del aprendizaje motor y la prevención de déficits LTM espaciales y de reconocimiento en ratones HdhQ7/Q111. A continuación probamos si la reversión del fenotipo EH en ratones mutantes HdhQ7/Q111 inducida por el tratamiento con tioperamida se correlaciona con la preservación de la expresión del heterómero D₁R-H₃R. Mediante PLA observamos que en los ratones HdhQ7/Q111 de 6 meses de edad tratados con solución salina, la expresión del heterómero disminuyó significativamente con respecto a los ratones HdhQ7/Q7 de la misma edad, y el tratamiento con tioperamida previno significativamente la pérdida de heterómeros D₁R-H₃R en todas las regiones del cerebro analizadas en ratones HdhQ7/Q111 a los 6 y 8 meses de edad, lo que sugiere que el tráfico alterado observado en las células también puede producirse *in vivo*.

Los cambios en la expresión del heterómero D₁R-H₃R se producen en otros modelos de ratones de EH y en pacientes con EH

El hecho de que el tratamiento con tioperamida prevenga los déficits cognitivos y de aprendizaje motor y la pérdida de heterómeros de D₁R-H₃R a los 6 y 8 meses de edad en un modelo de ratón de EH, sugiere que la tioperamida o un futuro antagonista H₃R farmacológicamente mejorado dirigido específicamente a D₁R-H₃R haría que los heterómeros puedan utilizarse para tratar los síntomas de la EH. Para probarlo, investigamos la expresión del heterómero D₁R-H₃R en otros modelos de ratones EH transgénicos y en cortes de caudado putamen humano utilizando PLA. La pérdida de la expresión del heterómero en comparación con sus ratones *wild type* también se observó en otros modelos de ratones con EH, los ratones R6/1 y R6/2 transgénicos para el exón 1 de la huntingtina humana. Es importante destacar que los heterómeros D₁R-H₃R se detectaron como marcas verdes alrededor los núcleos teñidos de azul en cortes de caudado putamen humanos de individuos controles y pacientes de EH de bajo grado (grado 0, 1 y 2). En contraste, las marcas verdes estaban casi ausentes en

las muestras de pacientes con EH de alto grado (grado 3 o 4). Estos resultados muestran que la formación del heterómero D₁R-H₃R cambia durante la progresión de la enfermedad y, aún más importante, que los humanos expresan los heterómeros D₁R-H₃R en las etapas iniciales de la enfermedad.

Los heterómeros D₁R-H₃R-NMDAR son objetivos para prevenir la muerte neuronal en la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que causa pérdida progresiva de la memoria y disfunción cognitiva. Las estrategias anti-EA dirigidas a los receptores celulares los consideran como unidades aisladas. Sin embargo, muchos receptores de la superficie celular cooperan y contactan físicamente entre sí formando complejos que tienen diferentes propiedades bioquímicas de los receptores individuales. Hemos demostrado la presencia de heterómeros D₁R-H₃R-NMDAR en células y en la corteza cerebral de rata. Los heterómeros se detectaron por co-inmunoprecipitación y PLA en la corteza de rata, donde los agonistas H₃R a través de *cross-talk* negativo y los antagonistas H₃R a través del antagonismo cruzado disminuyeron la señalización del agonista D₁R determinada por ERK1/2 o la fosforilación de Akt, y contrarrestaron la muerte celular excitotóxica mediada por D₁R. Los antagonistas tanto de D₁R como de H₃R también contrarrestaron la toxicidad del NMDA, sugiriendo una interacción compleja entre la función del heterómero de NMDAR y D₁R-H₃R. Probablemente debido a la heteromerización, H₃R actúa como regulador alostérico de D₁R y NMDAR. Mediante la transferencia de energía de resonancia bioluminiscente (BRET), demostramos que D₁R o H₃R forman heterómeros con las subunidades NMDAR NR1A/NR2B. Los complejos D₁R-H₃R-NMDAR se confirmaron mediante BRET combinado con complementación fluorescente. La expresión endógena de complejos en la corteza del ratón se determinó mediante PLA y se observó una expresión similar en ratones *wild type* y APP/PS1. Consistente con las interacciones receptor-receptor alostéricas dentro del complejo, los antagonistas de los receptores H₃ redujeron la muerte celular excitotóxica mediada por NMDAR o D₁R en cultivos organotípicos corticales. Además, los antagonistas de H₃R revirtieron la toxicidad inducida por el péptido amiloide β1-42. Por lo tanto, H₃R en el complejo D₁R-H₃R-NMDAR surge como un objetivo prometedor para prevenir la neurodegeneración.

Diferentes isoformas H₃R humanas también heteromerizan con D₁R y NMDAR

Se han identificado al menos 20 isoformas distintas del H₃R como resultado de corte y empalme (*splicing*) de genes, con distintos patrones de expresión cerebral y propiedades de señalización, aunque muchas todavía no se han caracterizado por completo. Aquí hemos descrito el perfil de activación de distintos subtipos de proteína G α_i /o (G α_{o1} , G α_{o2} , G α_{i1} , G α_{i2} y G α_{i3}) y del reclutamiento de β -arrestina 1 de cuatro isoformas de H₃R (H₃R329, H₃R365, H₃R415 y H₃R445), que difieren principalmente en la longitud de su tercer bucle intracelular, mediante ensayos funcionales de transferencia de energía de resonancia bioluminiscente (BRET). La comparación de las eficacias entre las isoformas H₃R en ambos ensayos funcionales revela que tienen diferentes grados de funcionalidad en proporción inversa al nivel de eliminación de su secuencia, en algunos casos incluso sin activación, un fenómeno conocido como selectividad funcional de isoformas o *isoform bias*. Los ensayos de BRET revelaron que H₃R329, H₃R365, H₃R413 y H₃R415 también pueden formar heterómeros con D₁R, con el glutamato NMDAR y con ambos receptores, formando simultáneamente complejos heterotriméricos. Estos hallazgos proporcionan evidencias de la importancia de la heteromerización entre distintas isoformas H₃R y D₁R y aumentan el nivel de complejidad inherente a la neurotransmisión histaminérgica.

3. Relevancia e implicaciones futuras

Creemos que el presente proyecto puede conllevar importantes y relevantes beneficios. Desde la perspectiva de los avances científicos, el proyecto proporciona nuevos datos sobre la existencia de heterómeros entre D₁R y H₃R. Ambos receptores son de gran relevancia en el sistema nervioso central. Además, hemos caracterizado farmacológicamente y funcionalmente esta interacción. El conocimiento sobre el papel específico de estos receptores y cómo interactúan y se modulan entre sí en diferentes procesos fisiológicos es de gran relevancia para comprender lo que está sucediendo en condiciones patológicas. Desde una perspectiva más aplicada, en el presente proyecto hemos demostrado que los H₃R estriado y cortical son cruciales para el control de la actividad motora y que el H₃R, formando heterómeros con D₁R, no solo modula la actividad motora inducida por el D₁R, sino que también actúa como freno de la señalización del D₁R, en especial cuando está sobreactivada. Por tanto, H₃R puede evitar la excitotoxicidad y la muerte neuronal inducida por la sobreactivación de los

receptores D₁ en situaciones neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Alzheimer. Por todas estas razones, consideramos que el interés científico y social de este proyecto es alto.

Desde un punto de vista farmacológico, el concepto de receptores heteroméricos como dianas terapéuticas para enfermedades mentales y/o neurodegenerativas que implican receptores acoplados a proteína G (GPCR) es de gran interés. Es bien sabido que los GPCR constituyen el objetivo de más del 25% de los medicamentos existentes, pero la velocidad a la que aparecen en el mercado es mucho menor de lo que se esperaría, dada la gran cantidad de procesos que controlan estos receptores, periféricamente y en el sistema nervioso central. Una razón de este retraso puede ser que las estrategias utilizadas para el desarrollo de nuevos medicamentos no están considerando el objetivo real. En la mayoría de los casos, los fármacos desarrollados van dirigidos a los GPCR considerados como entidades individuales y no como dímeros u oligómeros de orden superior. Se ha informado ampliamente que los receptores heteroméricos son, al menos, entidades diméricas que resultan de la combinación de dos o más receptores. Estos complejos oligoméricos adquieren propiedades bioquímicas y funcionales únicas que son diferentes a las de sus componentes individuales y que permiten una fina y selectiva modulación de sus vías de señalización. Esta capacidad de modularse de forma alostérica entre sí debe tenerse en cuenta al diseñar estrategias terapéuticas dirigidas a estos receptores. Por tanto, la diana terapéutica real deben ser heterómeros u oligómeros de GPCR y no receptores individuales o monoméricos.

Un ejemplo de complejo oligomérico que debe considerarse objetivo para el diseño de estrategias terapéuticas es el descrito en el presente proyecto, el heterómero D₁-H₃ y también el complejo trimérico D₁-H₃-NMDA. Ambos complejos pueden ser un objetivo prometedor para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, como el de Huntington y el de Alzheimer.

4. Bibliografía científica generada

Publicaciones

Rodríguez-Ruiz* M, Moreno* E, Moreno-Delgado* D, Navarro G, Mallol J, Cortés A, Lluís C, Canela EI, Casadó* V, McCormick* PJ, Franco* R. (2017)

Heteroreceptor complexes formed by dopamine D₁, histamine H₃, and N-methyl-D-aspartate glutamate receptors as targets to prevent neuronal death in Alzheimer's disease.

Molecular Neurobiology 54(6):4537-4550. doi: 10.1007/s12035-016-9995-y. IF: 5,076 Q1, Neurosciences. 44 de 260

Moreno E, Chiarlone A, Medrano M, Puigdemívol M, Bibic L, Howell LA, Resel E, Puente N, Casarejos MJ, Perucho J, Botta J, Suelves N, Ciruela F, Ginés S, Galve-Roperh I, Casadó V, Grandes P, Lutz B, Monory K, Canela EI, Lluís C, McCormick PJ, Guzmán M. (2018)

Singular location and signaling profile of adenosine A_{2A}-cannabinoid CB₁ receptor heteromers in the dorsal striatum.

Neuropsychopharmacology 43(5):964-977. doi: 10.1038/npp.2017.12. IF: 6,544 (2017) Q1 (decil 1), Pharmacology and Pharmacy. 13 de 261

Pulido D*, Casadó-Anguera V*, Pérez-Benito L*, Moreno E, Cordoní A, López L, Cortés A, Ferré S, Pardo L*, Casadó V*, Royo M* (2018)

Design of a true bivalent ligand with picomolar affinity for a G protein-coupled receptor homodimer.

Journal of Medicinal Chemistry 61(20):9335-9346. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01249. IF: 6,253 (2017) Q1 (decil 1), Medicinal Chemistry. 3/58

Casadó-Anguera V, Moreno E, Mallol J, Ferré S, Canela EI, Cortés A, Casadó V. (2019) *Reinterpreting anomalous competitive binding experiments within G protein-coupled receptor homodimers using a dimer receptor model.*

Pharmacological Research 139:337-347. doi: 10.1016/j.phrs.2018.11.032. IF: 4,897 (2017) Q1 (decil 1), Pharmacology and Pharmacy. 21/261

Manuscritos

David Moreno-Delgado*, Mar Puigdemívol*, Estefanía Moreno, Mar Rodríguez-Ruiz, Joaquín Botta, Paola Gasperini, Anna Chiarlone, Lesley A. Howell, Marco Scarselli, Vicent Casadó, Antoni Cortés, Sergi Ferré, Manuel Guzmán, Carme Lluís, Jordi Alberch, Enric Canela, Sílvia Ginés*, Peter J. McCormick*

Modulation of dopamine D₁ receptors via histamine H₃ receptors represent a novel therapeutic target for Huntington's disease

Remitido a PNAS

Mar Rodríguez-Ruiz, Antonio Castellanos-Martínez, Verónica Casadó-Anguera; Natalia Llopart, Josefa Mallol, Antoni Cortés, Sergi Ferré, Enric I. Canela, Estefanía Moreno*, Vicent Casadó*

Allosteric and functional modulation of dopamine D₁ receptors by targeting histamine H₃ receptors within the D₁-H₃ receptor heteromer.

Preparado para su envío a Neuropharmacology

Mar Rodríguez-Ruiz, Josefa Mallol, Antoni Cortés, Sergi Ferré, Enric I. Canela, Estefanía Moreno*, Vicent Casadó*

Human histamine H₃ receptor isoform bias: modulation by heteromerization with dopamine D₁ receptors.

Preparado para su envío a ACS Chemistry and Biology