



Fundació
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM
Malalties neurodegeneratives



VALIDACIÓ DELS HETERÒMERS ENTRE RECEPTORS DE DOPAMINA D₁ I D'HISTAMINA H₃ NEURONALS COM UN NOU TRACTAMENT DE LA MALALTIA DE HUNTINGTON

Enric I. Canela Campos

Facultat de Biologia UB

1. Resum

La malaltia de Huntington (MH) es caracteritza per una neurotransmissió anormal deguda en part a l'activació anormal dels receptors D_1 de dopamina (D_1R) en l'estriat. S'ha demostrat prèviament que hi ha un excés de producció de dopamina en l'MH i que l'activació excessiva de D_1R pot produir no només un desequilibri en la neurotransmissió, sinó que també pot conduir directament a cascades de senyalització que indueixen la mort cel·lular. L'objectiu principal d'aquest projecte va ser trobar enfocaments innovadors per reduir la senyalització D_1R i així evitar danys en l'MH. La nostra proposta es va basar en els nostres resultats previs que mostren que la funció de D_1R pot ser modulada per la histamina a través de l'activació dels receptors d'histamina H_3 (H_3R) dins el complex proteïna-proteïna D_1R - H_3R anomenat heteròmer de receptors.

També s'ha descrit que les alteracions en la transmissió glutamatèrgica del cos estriat, causa de la huntingtina amb expansions de poliglutamina, es correlacionen amb el reordenament de la densitat postsinàptica amb una senyalització anormal del receptor de glutamat NMDA (NMDAR). A més, l'activació d'NMDAR augmenta específicament la mort cel·lular induïda per dopamina mitjançant D_1R en cèl·lules de l'estriat que presenten huntingtina amb expansions de poliglutamina. Els nostres resultats anteriors amb les tècniques de BRET van demostrar que els receptors NMDA i D_1 es poden heteromeritzar en cèl·lules transfectades. Per aquestes raons, també enfoquem aquest projecte a l'estudi de l'heteromerització del receptor NMDA amb D_1R i H_3R , i l'efecte dels lligands H_3R en l'afinitat, senyalització i neurotoxicitat dels receptors D_1 i NMDA. La nostra hipòtesi era que els heteròmers D_1R - H_3R i/o D_1R - H_3R -NMDAR podrien ser dianes terapèutiques noves i prometedores per a l'MH i que els lligands H_3R , en interactuar amb aquests heteròmers, podrien prevenir la senyalització anormal de D_1R i/o NMDAR, incloent-hi la mort cel·lular produïda per D_1R .

Per comprovar la nostra hipòtesi, els principals objectius del nostre projecte van ser:

- Determinar l'expressió i les característiques farmacològiques i funcionals dels heteròmers D_1R - H_3R en un model cel·lular d'MH i en diferents regions de cervell d'un model de ratolí d'MH en diferents etapes de la malaltia.

- Provar diferents agonistes i antagonistes H₃R per avaluar la seva capacitat de proporcionar protecció neuronal.
- Explorar la capacitat dels heteròmers D₁R-H₃R per formar heterotrímers amb receptors NMDA i la seva implicació en la protecció neuronal.
- Explorar la capacitat de les isoformes H₃R humanes per formar heteròmers amb D₁R i NMDAR amb característiques bioquímiques específiques.

2. Resultats obtinguts

Els heteròmers D₁R-H₃R funcionals s'expressen en cèl·lules estriatals *wild-type* STHdHQ7 i model d'MH STHdHQ111

Per provar si els heteròmers D₁R-H₃R podrien ser dianes per controlar la senyalització D₁R en MH, primer vam analitzar l'expressió de tots dos receptors en cèl·lules estriatals immortalitzades que expressen nivells endògens de huntingtina STHdHQ7 *wild-type* de longitud completa o huntingtina mutant STHdHQ111. La unió de lligands determina que tant les cèl·lules STHdHQ7 com les cèl·lules STHdHQ111 expressen de manera endògena nivells similars de D₁R i H₃R. Mitjançant *proximity ligation assay* (PLA), els heteròmers D₁R-H₃R es van detectar com a punts vermells que envolten els nuclis tenyits de blau en ambdós tipus de cèl·lules i en cèl·lules tractades amb el vector de lentivirus control, però no en cèl·lules sense H₃R per shRNA, com es mostra per RT-PCR i funcionalitat. Per assegurar que els heteròmers D₁R-H₃R fossin funcionals en cèl·lules STHdH, es van realitzar experiments de senyalització cel·lular. Tant amb les cèl·lules STHdHQ7 com amb les cèl·lules STHdHQ111 i les concentracions de lligands que anteriorment s'havien mostrat òptimes per a l'activació del receptor per la via ERK1/2, vam determinar que l'agonista del D₁R SKF 81297 és capaç d'augmentar la fosforilació d'ERK1/2 i que l'eviten tant l'antagonista de D₁R SCH 23390 com la tioperamida, antagonista H₃R, a través del fenomen d'antagonisme creuat. A més, vam analitzar una ruta de senyalització alternativa, prèviament descrita, activada per D₁R, la mobilització de Ca²⁺. Quan les cèl·lules es van tractar amb l'agonista de D₁R SKF 81297, es va detectar un fort i ràpid augment del Ca²⁺ citosòlic en les cèl·lules STHdHQ7 i STHdHQ111. És important destacar que aquest alliberament de calci es pot esmorteir amb l'antagonista d'H₃R tioperamida (antagonisme creuat). Les dades de senyalització anteriors avalen la presència d'heteròmers D₁R-H₃R funcionals en cèl·lules STHdH. Per confirmar que un antagonista H₃R està contrarestant l'activació de D₁R, fet

que involucra els heteròmers D₁R-H₃R, vam avaluar l'efecte dels pèptids d'interferència, que són pèptids sintètics amb la seqüència d'aminoàcids dels dominis dels receptors involucrats en la interfície heteromèrica. Per tant, vam investigar si els pèptids sintètics amb la seqüència de TM5 i TM7 (com a control negatiu) de D₁R, fusionats amb HIV-TAT, també podien alterar els heteròmers D₁R-H₃R, mesurats per PLA. D'acord amb la nostra hipòtesi, hi va haver una pèrdua gairebé completa de la fluorescència quan les cèl·lules STHdHQ7 i STHdHQ111 es van incubar amb el pèptid TAT-TM5, però no per al control negatiu en què es va fer amb el pèptid TAT-TM7. A continuació vam avaluar si el TM5 o TM7 interferirien amb l'antagonisme creuat observat en els assaigs de mobilització de calci. I quedà clar que el tractament previ de les cèl·lules STHdHQ7 i STHdHQ111 amb el pèptid TAT-TM5, però no amb TAT-TM7, altera la capacitat de l'antagonista d'H₃R tioperamida per esmorteir la senyalització del calci intervinguda per D₁R. Aquests resultats abonen que el TM5 forma part de la interfície de l'heteròmer D₁R-H₃R i demostra que l'efecte de l'antagonista d'H₃R es dirigeix a través de la interacció entre D₁R i H₃R.

Els lligands d'H₃R prevenen la mort cel·lular induïda per D₁R en cèl·lules STHdHQ7 i STHdHQ111

S'havia publicat prèviament que després de l'activació de D₁R, la viabilitat de les cèl·lules STHdH es redueix. Per explorar si els lligands H₃R podrien impedir la senyalització de D₁ pels heteròmers D₁R-H₃R, vam utilitzar la mort cel·lular induïda per D₁R per estudiar l'activació de D₁R en cèl·lules STHdH. Com s'esperava, la viabilitat de les cèl·lules STHdH va disminuir quan es va tractar amb l'agonista D₁R SKF 81297 d'una manera creixent en la concentració. No es va produir una mort cel·lular significativa fins a 30 µM d'SKF 81297, i no es va observar un efecte de l'SKF 81297 quan hi havia l'antagonista D₁R SCH 23390. El tractament previ amb l'antagonista H₃R tioperamida, que no va modificar la viabilitat cel·lular quan es va administrar sol, va augmentar el nombre de cèl·lules supervivents en presència de l'agonista D₁R SKF 81297 en ambdós tipus de cèl·lules. És important destacar que l'efecte de l'antagonista d'H₃R tioperamida va ser específic, ja que no es va observar protecció contra la mort cel·lular induïda per l'agonista D₁R en cèl·lules sense H₃R per infecció lentivírica amb un shRNA, però es va observar en cèl·lules transfectades amb el lentivirus control. A més, també vam demostrar que la recuperació de la viabilitat induïda per l'antagonista d'H₃R tioperamida va ser mediada pels heteròmers D₁R-H₃R, ja que la preincubació amb el pèptid D₁R TM5, però no amb el D₁R TM7, va reduir la protecció de l'antagonista H₃R

sobre la mort cel·lular induïda per l'agonista D₁R. S'havia demostrat prèviament una correlació entre la intensitat de les respostes de calci i l'activació de vies apoptòtiques com p38. Per tant, vam mesurar els canvis en els nivells de fosforilació de p38 utilitzant les dues concentracions de l'agonista D₁R SKF 81297. Curiosament, vam trobar que l'augment de la fosforilació de p38 només es produeix amb la concentració citotòxica d'SKF 81297. El tractament amb l'antagonista d'H₃R tioperamida va reduir la fosforilació de p38 després de l'activació de D₁R en ambdós tipus de cèl·lules. A més, l'inhibidor de p38 SB 203580 va bloquejar la fosforilació de p38 i va protegir contra l'efecte citotòxic de l'agonista D₁R SKF 81297 d'una manera dependent de la dosi, la qual cosa confirma que p38 és una via clau involucrada en la mort cel·lular a través de D₁R en aquestes cèl·lules. La sobreestimulació de D₁R induïx la internalització del receptor i promou la senyalització intracel·lular ràpida, i l'expressió de D₁R disminueix en diversos models d'MH. Per provar si els canvis en el trànsit de receptors podrien estar en joc, vam analitzar si SKF 81297 30 µM pot induir la internalització D₁R en les cèl·lules de l'estriat. Vam observar que 30 µM de SKF 81297, que disminueix la viabilitat cel·lular, va promoure la internalització D₁R en les dues cèl·lules STHdH. Curiosament, la internalització D₁R induïda per SKF 81297 30 µM es va correlacionar amb la ruptura de l'heteròmer D₁R-H₃R evidenciada per una falta de marcatge de PLA en les dues cèl·lules STHdH tractades amb SKF 81297 30 µM. Una forma potencial per la qual els GPCR poden influir-se mútuament en un heteròmer és alterant el trànsit del receptor company. El tractament previ amb l'antagonista d'H₃R tioperamida va restaurar el nombre de punts de PLA, que va disminuir després de la sobreestimulació amb l'agonista D₁R SKF 81297. Aquests resultats suggereixen que els lligands d'H₃R estan inhibint la internalització D₁R i la mort cel·lular a través de D₁R mitjançant la inhibició de la fosforilació de p38 i la senyalització de calci.

Els heteròmers D₁R-H₃R funcionals s'expressen en *wild-type* HdhQ7/Q7 i en ratolins mutants *knock-in* HdhQ7/Q111 en etapes primerenques però no tardanes d'MH

Per provar si els heteròmers D₁R-H₃R poden ser objectius per al tractament de l'MH, vam investigar-ne l'expressió i la funció en el cos estriat, l'escorça cerebral i l'hipocamp d'un model preclínic d'MH àmpliament acceptat, el ratolí heterozigot mutant HdhQ7/Q111, i els seus *wild-type* HdhQ7/Q7. Mitjançant PLA vam confirmar que tant els ratolins HdhQ7/Q7 com els HdhQ7/Q111 presenten heteròmers D₁R-H₃R als 2 i 4 mesos d'edat en totes les regions cerebrals estudiades. L'expressió d'heteròmers va

ser similar en totes les àrees del cervell i no es van observar diferències entre els genotips als 4 mesos d'edat. Sorprenentment es va trobar una pèrdua gairebé completa d'heteròmers D₁R-H₃R als 6 i 8 mesos en ratolins HdhQ7/Q111, però no en ratolins HdhQ7/Q7, fet que indica que en etapes més avançades de la malaltia es perd l'heteròmer D₁R-H₃R. La pèrdua de l'expressió de l'heteròmer no és per una pèrdua completa de l'expressió del receptor, ja que, mitjançant la unió de radiol·ligands i l'anàlisi de l'expressió de l'ARNm, tots dos receptors es continuen expressant. Per provar el paper dels heteròmers D₁R-H₃R es van obtenir cultius organotípics corticals i d'hipocamp d'aquests ratolins, es va induir la mort cel·lular per l'agonista D₁R SKF 81297 (50 µM) i es va realitzar una anàlisi mitjançant DAPI seguida de tinció amb iodur de propidi. Com s'esperava, el tractament amb l'agonista de D₁R SKF 81297 augmenta el percentatge de mort cel·lular en les tres regions en comparació amb els cultius organotípics tractats amb vehicle, sense diferències significatives entre els genotips als 4 mesos d'edat. És important destacar que en els talls pretractats amb l'antagonista d'H₃R tioperamida, que no modifica la mort cel·lular quan s'administra sol, va protegir les cèl·lules de la mort cel·lular provocada per D₁R, la qual cosa indica que els heteròmers de D₁R-H₃R funcionals s'expressen en diferents àrees cerebrals de ratolins HdhQ7/Q7 i HdhQ7/Q111 en estadis primerencs de la malaltia. El canvi dramàtic en l'expressió de l'heteròmer en ratolins HdhQ7/Q111 de 8 mesos d'edat es va reflectir en la manca de protecció de l'antagonista d'H₃R tioperamida contra la mort cel·lular induïda per SKF 81297 en cultius organotípics, tot corroborant que es necessita la presència d'heteròmers D₁R-H₃R perquè l'antagonista d'H₃R pugui prevenir la mort cel·lular mediada per D₁R.

El tractament amb tioperamida preveu deficiències cognitives i d'aprenentatge en etapes primerenques de la malaltia

Per provar si l'antagonista d'H₃R tioperamida pot exercir efectes beneficiosos en les etapes inicials de la malaltia, vam avaluar l'efecte del tractament crònic amb tioperamida en l'aprenentatge motor i els dèficits de memòria en ratolins HdhQ7/Q111 mutants. Atès que s'observa un deteriorament cognitiu en aquests ratolins MH a partir dels 6 mesos d'edat i els heteròmers D₁R-H₃R s'expressen i són funcionals fins a l'edat de 5 mesos, es van triar animals de 5 mesos per començar el tractament amb tioperamida. La funció corticoestriatal en ratolins HdhQ7/Q7 i HdhQ7/Q111 tractats amb tioperamida i solució salina es va analitzar mitjançant la tasca d'acceleració *rotarod* que avalua l'adquisició de noves habilitats motores. Els ratolins HdhQ7/Q111

mutants tractats amb solució salina no van poder mantenir l'equilibri al *rotarod* igual que els ratolins HdhQ7/Q7 de tipus salvatge, que van posar de manifest una adquisició deficient de noves habilitats motores. A continuació es va analitzar la *long term memory* (LTM) amb el *novell object recognition* test i l'LTM espacial amb el *T-maze spontaneous alternation task* (T-SAT). En general, aquestes dades demostren l'efectivitat del tractament amb tioperamida en la restauració de l'aprenentatge motor i la prevenció de dèficits LTM espacials i de reconeixement en ratolins HdhQ7/Q111. Tot seguit vam provar si la reversió del fenotip MH en ratolins mutants HdhQ7/Q111 induïda pel tractament amb tioperamida es correlaciona amb la preservació de l'expressió de l'heteròmer D₁R-H₃R. Mitjançant PLA vam observar que en els ratolins HdhQ7 Q111 de 6 mesos d'edat tractats amb solució salina, l'expressió de l'heteròmer va disminuir significativament respecte dels ratolins HdhQ7/Q7 de la mateixa edat, i el tractament amb tioperamida va prevenir significativament la pèrdua d'heteròmers D₁R-H₃R en totes les regions del cervell analitzades en ratolins HdhQ7/Q111 als 6 i 8 mesos d'edat, situació que suggereix que el trànsit alterat observat en les cèl·lules també pot esdevenir-se *in vivo*.

Els canvis en l'expressió de l'heteròmer D₁R-H₃R es produeixen en altres models de ratolins d'MH i en pacients amb MH

El fet que el tractament amb tioperamida previngui els dèficits cognitius i d'aprenentatge motor i la pèrdua d'heteròmers de D₁R-H₃R als 6 i 8 mesos d'edat en un model de ratolí d'MH, suggereix que la tioperamida o un futur antagonista H₃R farmacològicament millorat dirigit específicament a D₁R-H₃R faria que els heteròmers es puguin utilitzar per tractar els símptomes de l'MH. Per provar-ho, investiguem l'expressió de l'heteròmer D₁R-H₃R en altres models de ratolins MH transgènics i en talls de caudat putamen humà utilitzant PLA. La pèrdua de l'expressió de l'heteròmer en comparació amb els seus ratolins *wild type* també es va observar en altres models de ratolins amb MH, els ratolins R6/1 i R6/2 transgènics per l'exó 1 de la huntingtina humana. És important destacar que els heteròmers D₁R-H₃R es van detectar com a marques verdes al voltant dels nuclis tenyits de blau en talls de caudat putamen humans d'individus controls i pacients d'MH de grau baix (grau 0, 1 i 2). En contrast, les marques verdes estaven gairebé absents en les mostres de pacients amb MH de grau alt (grau 3 o 4). Aquests resultats mostren que la formació de l'heteròmer D₁R-H₃R canvia durant la progressió de la malaltia i, el que és més important, els humans expressen els heteròmers D₁R-H₃R en les etapes inicials de la malaltia.

Els heteròmers D₁R-H₃R-NMDAR són dianes per prevenir la mort neuronal en la malaltia d'Alzheimer

La malaltia d'Alzheimer (MA) és un trastorn neurodegeneratiu que causa pèrdua progressiva de la memòria i disfunció cognitiva. Les estratègies anti-MA adreçades als receptors cel·lulars els consideren com a unitats aïllades. Això no obstant, molts receptors de la superfície cel·lular cooperen i contacten físicament entre si formant complexos que tenen propietats bioquímiques diferents a les dels receptors individuals. Hem demostrat la presència d'heteròmers D₁R-H₃R-NMDAR en cèl·lules i en l'escorça cerebral de rata. Els heteròmers es van detectar per coimmunoprecipitació i PLA en l'escorça de rata, on els agonistes H₃R a través de *cross-talk* negatiu i els antagonistes H₃R a través de l'antagonisme creuat van fer disminuir la senyalització de l'agonista D₁R determinada per ERK1/2 o la fosforilació d'Akt, i van contrarestar la mort cel·lular excitotòxica provocada per D₁R. Els antagonistes tant de D₁R com d'H₃R també van contrarestar la toxicitat de l'NMDA, aspecte que suggereix una interacció complexa entre la funció de l'heteròmer d'NMDAR i D₁R-H₃R. Probablement a causa de l'heteromerització, H₃R actua com a regulador al·lostèric de D₁R i NMDAR. Mitjançant la transferència d'energia de ressonància bioluminescent (BRET), vam demostrar que D₁R o H₃R formen heteròmers amb les subunitats NMDAR NR1A/NR2B. Els complexos D₁R-H₃R-NMDAR es van confirmar mitjançant BRET combinat amb complementació fluorescent. L'expressió endògena de complexos en l'escorça de ratolí es va determinar mitjançant PLA i es va observar una expressió similar en ratolins *wild type* i APP/PS1. Consistent amb les interaccions receptor-receptor al·lostèriques dins del complex, els antagonistes dels H₃R van reduir la mort cel·lular excitotòxica provocada per NMDAR o D₁R en cultius organotípics corticals. A més, els antagonistes d'H₃R van revertir la toxicitat induïda pel pèptid amiloide β 1-42. Per tant, H₃R en el complex D₁R-H₃R-NMDAR sorgeix com una diana prometedora per prevenir la neurodegeneració.

Diferents isoformes H₃R humanes també formen heteròmers amb D₁R i NMDAR

S'han identificat almenys 20 isoformes diferents de l'H₃R com a resultat d'empalmament (*splicing*) de gens, amb diferents patrons d'expressió cerebral i propietats de senyalització, tot i que moltes encara no s'han caracteritzat completament. Aquí hem descrit el perfil d'activació de diferents subtipus de proteïna G $\alpha_{i/o}$ (G α_{o1} , G α_{o2} , G α_{i1} , G α_{i2} i G α_{i3}) i del reclutament de β -arrestina 1 de quatre isoformes d'H₃R (H₃R329, H₃R365, H₃R415 i H₃R445), que difereixen principalment en

la longitud del seu tercer bucle intracel·lular, mitjançant assajos funcionals de transferència d'energia de ressonància bioluminescent (BRET). La comparació de les eficiències entre les isoformes H₃R en tots dos assajos funcionals revela que tenen diferents graus de funcionalitat en proporció inversa al nivell d'eliminació de la seva seqüència, en alguns casos fins i tot sense activació, un fenomen conegut com a selectivitat funcional d'isoformes o *isoform bias*. Els assajos de BRET van revelar que H₃R329, H₃R365, H₃R413 i H₃R415 també poden formar heteròmers amb D₁R, amb el glutamat NMDAR i amb els dos receptors, tot formant simultàniament complexos heterotrimèrics. Aquests fets proporcionen evidències de la importància de l'heteromerització entre diferents isoformes H₃R i D₁R i augmenten el nivell de complexitat inherent a la neurotransmissió histaminèrgica.

3. Rellevància i implicacions futures

Aquest projecte pot tenir importants i rellevants beneficis. Des de la perspectiva dels avenços científics, el projecte aporta noves dades sobre l'existència i les característiques de la interacció directa entre receptors de gran rellevància en el sistema nerviós central, especialment els receptors de dopamina D₁ i els receptors d'histamina H₃. És essencial conèixer el paper dels receptors en diferents processos fisiològics i com interaccionen i es modulen les seves interaccions. Des d'una perspectiva més aplicada, en aquest projecte hem demostrat que els receptors H₃ estriatals i del còrtex cerebral són crucials per entendre el control de l'activitat motora i que els receptors H₃, formant heteròmers amb els receptors D₁ de dopamina, no solament controlen l'activitat motora induïda pels D₁R, sinó que també actuen com a fre dels D₁R, especialment quan es troben sobreactivats. D'aquesta forma poden actuar de fre per evitar l'excitotoxicitat i mort neuronal induïda per sobreactivació dels receptors D₁, en situacions neurodegeneratives com la malaltia de Huntington i la d'Alzheimer. És per això que considerem que l'interès científic i social d'aquest projecte és elevat.

Des del punt de vista farmacològic, el concepte d'heteròmers de receptors com a dianes terapèutiques en malalties mentals i/o neurodegeneratives que involucrin receptors acoblats a proteïnes G (GPCR) és d'elevat interès. Els GPCR constitueixen la diana per a més del 25% dels fàrmacs existents, però la velocitat en què apareixen al

mercat és inferior a la que caldria, atesa l'enorme quantitat de processos que controlen, tant a nivell perifèric com central. Una raó pot ser que les estratègies emprades per al seu desenvolupament no estiguin considerant la diana real. En la gran majoria de casos, o gairebé tots, els fàrmacs desenvolupats estan dirigits als GPCR com a entitats individuals i no s'ha considerat la seva capacitat de formar complexos dimèrics i oligomèrics d'ordre superior. Els heteròmers de receptors són almenys entitats dimèriques que resulten de la combinació de dos o més receptors i mostren propietats bioquímiques i funcionals úniques, la qual cosa els permet una modulació fina i selectiva entre ells; aquesta capacitat de modulació al·lostèrica mútua s'ha de tenir molt en compte a l'hora de dissenyar estratègies terapèutiques basades en aquests receptors. Per tant, la diana terapèutica real en un teixit haurien de ser els heteròmers i oligòmers de GPCR i no els receptors individuals o monomèrics. Un exemple de tot això és el que s'ha descrit en aquest projecte d'heterodímers de dopamina-histamina (D_1R-H_3R) o heterotrímers amb els receptors NMDA de glutamat ($D_1R-H_3R-NMDAR$), els quals poden constituir una diana prometedora per al tractament d'alteracions neurodegeneratives, com la de Huntington i d'Alzheimer.

4. Bibliografia científica generada

Publicacions

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 D_1 , histamine H_3 , 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, Puigdel·lívol 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 CB_1 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, Cordero 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

Manuscripts

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

Enviat 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.

Preparat per enviar 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.

Preparat per enviar a ACS Chemistry and Biology