



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

Enric I. Canela Campos

Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona

Quin era l'objectiu del projecte?

Descobrir un mecanisme que permetés reduir la senyalització tant dels receptors de la dopamina D₁ (D₁R) com dels receptors NMDA (NMDAR), de forma que pogués ser utilitzat com a eina per prevenir danys neuronals associats a la malaltia de Huntington (HD). La nostra proposta es basava en resultats previs que demostraven que la funcionalitat del D₁R i de l'NMDAR es pot modular per la histamina en unir-se i activar els seus receptors H₃ (H₃R), ja que aquests poden formar complexos proteïna-proteïna (D₁R-H₃R i D₁R-H₃R-NMDAR); aquests complexos s'anomenen heteròmers de receptors. La unió d'agonistes i antagonistes d'H₃R a l'heteròmer inhibeix la funcionalitat dels receptors D₁R i NMDAR. Per tot això, la nostra hipòtesi principal era que els heteròmers D₁R-H₃R podien ser dianes terapèutiques per a l'HD i que els lligands d'H₃R, en interaccionar amb els heteròmers, podrien revertir la senyalització aberrant de D₁R i/o d'NMDAR, incloent-hi la mort neuronal.

Què han descobert?

L'existència d'heteròmers formats per receptors D₁ de dopamina, H₃ d'histamina i NMDA de glutamat en sistemes cel·lulars d'expressió heteròloga i també en escorça cerebral de ratolí. Donada aquesta heteromerització, els receptors H₃ actuen com a reguladors al·lostèrics dels receptors D₁ i NMDA.

Entre altres resultats positius, també hem descobert que la mort cel·lular induïda per D1R, així com les cascades de senyalització responsables d'aquesta mort, són mitigades per un agonista dels receptors H3 d'histamina per un mecanisme anomenat *cross-talk* negatiu entre els receptors, però també per un antagonista d'H3, per un altre mecanisme anomenat *cross-antagonisme* entre els receptors dins de l'heteròmer. A més, hem descobert que l'heteròmer D1R-H3R s'expressa en animals model d'HD en etapes primerenques de la malaltia, però no en etapes tardanes, fet que correlaciona amb la progressió de la malaltia. Hem de destacar que l'expressió d'aquest heteròmer va ser detectada també en mostres humanes de subjectes control i de pacients amb baix grau d'HD, però no en pacients amb alt grau d'HD.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

Són diversos els resultats aconseguits. Entre aquests, els treballs realitzats amb ratolins model de la malaltia de Huntington, així com amb mostres de pacients humans, mostren que un antagonista del receptor H3 pot prevenir l'aparició de dèficits cognitius i motors, així com la pèrdua de l'expressió de l'heteròmer. En conjunt, aquests resultats indiquen que els heteròmers D1R-H3R juguen un paper crucial en el control de la senyalització dopaminèrgica i representen noves dianes terapèutiques per tractar l'HD. Els nostres resultats obtinguts mitjançant experiments d'unió de radiol·ligands a receptors dimèrics mostren com, d'una forma simple i contundent, es poden detectar dímers de receptors GPCR d'interès terapèutic en mostres de teixits.