

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



Silenciamiento sináptico por cannabinoides

José Sánchez-Prieto

Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid

Biografía

José Sánchez-Prieto Borja es Licenciado en Farmacia (1978) y Doctor en Bioquímica (1982) por la Universidad Complutense de Madrid. Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense (2005). Ha realizado estancias postdoctorales en el St. Bartholomew's Hospital de la Universidad de Londres, Reino Unido, y en el Ninewells Hospital de Dundee, Escocia, Reino Unido. Ha trabajado en investigación básica en Neurociencias, específicamente, en el estudio de los mecanismos presinápticos que modulan la liberación de glutamato por medio de receptores acoplados a proteínas G y de las vías de señalización asociadas. Desde la pertenencia a una red de la RETICS participa en proyectos de investigación más aplicada tratando de entender la relación entre el glutamato plasmático y el glutamato cerebral para reducir el daño cerebral asociado a un episodio isquémico. Es co-autor de más de 90 publicaciones. Ha dirigido 10 Tesis Doctorales. Miembro del Editorial Board del Journal of Neurochemistry (2002-2008).

Resumen

Los cannabinoides alteran funciones cerebrales como la memoria porque deprimen la transmisión sináptica en numerosas sinapsis. Los cannabinoides silencian algunas sinapsis por fallo presináptico porque la reducción en la señalización por AMPc dependiente de receptores CB1 altera la maquinaria excitotónica disminuyendo el número de vesículas sinápticas dispuestas para la fusión.

Summary

Cannabinoids alter cerebral functions such as memory through depression of synaptic transmission at many synapses. Cannabinoids silence some synapses due to presynaptic failure. CB1 receptor dependent silencing is caused by reduction of cAMP-dependent signalling altering the release machinery by decreasing the number of synaptic vesicles in the proximity of the presynaptic membrane.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

La función cerebral depende de la comunicación rápida entre los miles de millones de neuronas que forman el cerebro. Esta comunicación se realiza en la sinapsis que contienen vesículas sinápticas (VS) cargadas de neurotransmisor (NT) y receptores que se activan con dichos NTs. La transmisión sináptica se inicia con la generación de un potencial de acción que se propaga por el axón y que provoca la apertura de canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje en la zona activa del botón sináptico. La entrada de Ca²⁺ activa el sensor de Ca²⁺ sinaptotagmina e induce la fusión de las VSs con la membrana liberándose el NT. El NT difunde en la hendidura sináptica, activa receptores en la neurona postsináptica y despolariza o hiperpolariza según se trate de un neurotransmisor excitatorio o inhibitorio. La neurona postsináptica integra, en una base temporal y espacial, todas estas señales eléctricas y cuando se alcanza una despolarización suficiente se genera un potencial de acción.

Las sinapsis son el sustrato físico del aprendizaje y la memoria. El cerebro adulto mantiene una cierta capacidad para generar nuevas neuronas. También sabemos que las sinapsis son estructuras con una alta plasticidad que afecta tanto a los botones sinápticos como a las espinas dendríticas postsinápticas. Las sinapsis son pues dinámicas, pueden aparecer nuevas sinapsis, cambiar de forma, y también desaparecer. Uno de los factores que modulan la transmisión sináptica son los receptores acoplados a proteínas G, GPCRs, (del inglés *G protein coupled receptors*). Muchos GPCRs reducen la actividad de los canales de Ca²⁺ reduciendo la probabilidad de liberación de neurotransmisor, aunque también modulan la maquinaria excitotónica afectando al número de vesículas dispuestas para la fusión.

Los endocannabinoides son mensajeros retrógrados que regulan la transmisión sináptica que están implicados en procesos fisiológicos como el apetito, la sensación dolorosa, el estado de ánimo y la memoria. Los endocannabinoides se generan en la neurona postsináptica, difundiendo en la hendidura sináptica y activando los receptores de cannabinoides del tipo 1, CB1Rs, localizados en la neurona presináptica. Los CB1Rs son receptores que activan proteínas G y que suprimen de manera transitoria la liberación de

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

neurotransmisor. Los efectos a corto plazo son atribuidos a la inhibición de la entrada de Ca²⁺ en los terminales sinápticos. Los receptores de cannabinoides también median efectos de depresión de la fuerza sináptica más duraderos como la LTD (del inglés *Long Term Depression*) (1).

En los últimos años se ha producido un avance espectacular en el conocimiento del reciclamiento vesicular mediante el uso de sondas fluorescentes (2). Hay sondas que fluorescen a pH fisiológico, pero que se apagan al pH ácido intravesicular, lo que permite estudiar individualmente la respuesta sináptica a los cannabinoides. Esta respuesta se manifiesta como un incremento transitorio de la fluorescencia que corresponde a la exocitosis de las VSs, mientras que el apagado de la fluorescencia se corresponde a la endocitosis hasta la acidificación vesicular (Figura 1A). Con neuronas así transfectadas hemos encontrado que la activación de los receptores CB1 induce el silenciamiento de una subpoblación de sinapsis. Esto es, sinapsis que responden a la despolarización con la exocitosis de las VSs, dejan de hacerlo después de la exposición al agonista cannabinoide. Por tanto, el silenciamiento presináptico afecta a sinapsis funcionales que cuentan con una dotación normal de canales de Ca²⁺ y de receptores postsinápticos (3). El silenciamiento presináptico es transitorio, no se revierte aumentando la entrada de Ca²⁺ y afecta sólo a una fracción de las sinapsis que expresan el receptor cannabinoide. Además, el silenciamiento presináptico es consecuencia de la disminución de los niveles de AMPc provocada por el receptor por lo que es revertido por el activador de la adenilato ciclasa forskolina y por los activadores de la proteína Epac (del inglés *Exchange protein directly activated by cAMP*) (4). El silenciamiento por cannabinoides afecta a la maquinaria exocitótica y se asocia a un bajo contenido en la proteína

de la zona activa presináptica RIM1 α (del inglés *Rab Interacting Molecule*). Las proteínas RIM organizan la zona activa, reclutan canales de Ca²⁺ y favorecen la formación del heterodímero funcional con Munc13, esencial para la preparación de las VSs para la fusión (5,6). La proteína Munc13 induce la conformación abierta de la sintaxina, lo que promueve la formación del complejo SNARE con las proteínas SNAP-25 y sinaptobrevina, permitiendo así el inicio del proceso de fusión de las VSs. Por tanto, el silenciamiento presináptico dependiente de receptores CB1 es consecuencia de una reducción en la señalización dependiente de AMPc que afecta a la maquinaria exocitótica disminuyendo el número de VSs en las proximidades de la membrana como muestra la microscopía electrónica.

El silenciamiento presináptico podría representar una respuesta extrema de la depresión sináptica inducida por los cannabinoides de aquellos terminales sinápticos con una maquinaria exocitótica más débil y podría ser relevante en la plasticidad cerebral.

Referencias

- (1) Castillo PE, Younits TJ, Chavez AE, Hashimoto Y (2012) Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron* 76:70-81.
- (2) Bartolomé-Martín D, Ramírez J, Castro E, Sánchez-Prieto J and Torres M (2012) Efficient synaptic vesicle recycling after intense exocytosis concomitant with the accumulation of non-releasable endosomes at early developmental stages. *J. Cell Science* 125, 422-434. doi: 10.1242/jcs.090878.
- (3) Ramírez-Franco J, Bartolomé-Martín D, Alonso B, Torres M, Sánchez-Prieto J (2014) Cannabinoid type 1 receptors transiently silence glutamatergic nerve terminals of cultured cerebellar granule cells. *PLoS One* 9:e88594. doi: 10.1371/journal.pone.0088594.
- (4) Jiang X, Litkowski PE, Taylor AA, Lin Y, Snider BJ, et al. (2010) A role for the ubiquitin-proteasome system in activity-dependent presynaptic silencing. *J Neurosci* 30: 1798-1809. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4965-09.2010.
- (5) Deng L, Kaeser PS, Xu W, Sudhof TC (2011) RIM proteins activate vesicle priming by reversing autoinhibitory homodimerization of Munc13. *Neuron* 69:317-331. doi: 10.1016/j.neuron.2011.01.005.
- (6) Kaeser PS, Deng L, Wang Y, Dulubova I, Liu X, Rizo J, Sudhof TC (2011) RIM proteins tether Ca²⁺ channels to presynaptic active zones via a direct PDZ-domain interaction. *Cell* 144:282-295. doi: 10.1016/j.cell.2010.12.029.

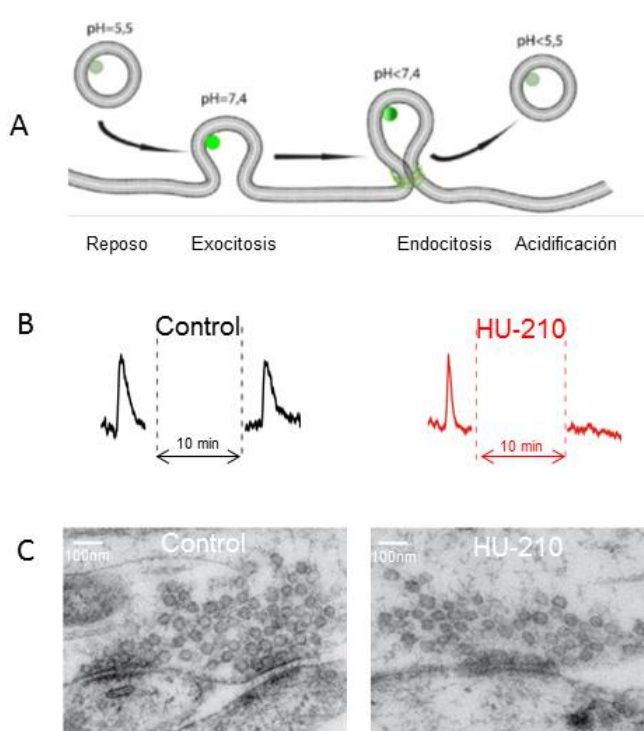


Figura. Los botones sinápticos de neuronas transfectadas con vGlut1pHluorina (A) pierden la exocitosis tras exposición al agonista cannabinoide HU-210 (B) por retirada de las vesículas sinápticas de la membrana (C). Modificada de Ramírez-Franco et al (2014) PLoS One 9:e88594. doi:10.1371/journal.pone.0088594.