

AYUDAS ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE DROGODEPENDENCIAS EN EL AÑO 2015.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Jorge Manzanares Robles
Número de expediente: 2015I016
Entidad: UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE
Tipo de investigación: Básica
Nombre del proyecto: <i>Características endofenotípicas y marcadores biológicos de la dependencia por el alcohol en estrés post-traumático</i>
Subproyecto del Proyecto coordinador “<i>Estudio traslacional para el tratamiento de dependientes del alcohol con experiencias traumáticas sufridas durante la adolescencia</i>”.
Coordinado con 2015I009, IP: Gabriel Rubio Valladolid.
Número de anualidades: 3
1ª anualidad: 42.000€
2ª anualidad: 8.000€
3ª anualidad: 30.000€
Total concedido: 80.000€
RESUMEN DEL PROYECTO:
<p>Los factores relacionados con el inicio del consumo de alcohol, su abuso y posible dependencia son muy variados, habiéndose propuesto la existencia de multitud de marcadores genéticos y ambientales que podrían representar indicadores de vulnerabilidad por el consumo. Los pacientes con dependencia alcohólica presentan con frecuencia determinados rasgos de la personalidad como la necesidad de búsqueda de sensaciones o un comportamiento impulsivo que aumentan la vulnerabilidad por el consumo. Los acontecimientos traumáticos que tuvieron lugar durante la adolescencia podrían constituir factores de riesgo relevantes en el desarrollo posterior de trastornos por uso de alcohol durante la edad adulta. El análisis de las características psicofisiológicas (sesgo atencional, impulsividad, reactividad emocional) junto con la posible identificación de alteraciones neurobiológicas asociadas a la situación traumática que tuvo lugar durante la etapa adolescente, pueden proporcionar una herramienta muy valiosa para diseñar estrategias de prevención y de tratamiento del consumo excesivo y dependencia por el alcohol que pueden desarrollar estos pacientes.</p> <p>En este proyecto se caracterizarán las alteraciones conductuales (respuesta emocional -ansiedad, reflejo de sobresalto, condicionamiento al miedo-) y neurobiológicas (dianas de los sistemas de recompensa, del estrés, factores implicados en neurogénesis y neuroplasticidad) de los animales expuestos a eventos traumáticos (exposición a la orina de un depredador natural, aplicación de descargas eléctricas, restricción de movimiento, etc.) durante su etapa adolescente (modelo de estrés postraumático). Los objetivos principales del estudio serán: 1) caracterizar las alteraciones conductuales y neuroquímicas en el modelo de TEPT en ratón, 2) relacionar estas características con el patrón de bebida, el refuerzo y la motivación en el modelo de la autoadministración oral de etanol, 3) analizar el efecto de diferentes abordajes terapéuticos encaminados a mejorar los mecanismos de control inhibitorio (modelo de actualización-reconsolidación-extinción, estimulación transcraneal de corriente directa, tratamiento farmacológico) tanto sobre las alteraciones conductuales inducidas por el modelo de estrés postraumático como sobre el consumo y motivación por el etanol, y 4) evaluar las alteraciones neurobiológicas que pudieran explicar una mayor vulnerabilidad por el consumo de etanol asociada al TEPT, y si la intervención mediante diferentes estrategias terapéuticas normaliza dichas alteraciones. Por otro lado, también se analizará la expresión génica de marcadores relacionados con los efectos reforzantes del alcohol y con procesos de neuroplasticidad/neurogénesis en linfocitos de pacientes con criterios de dependencia por el alcohol, para</p>

valorar posibles alteraciones en el momento de inicio del estudio y su evolución conforme a la estrategia terapéutica que se siga.

Los resultados que se obtengan en este proyecto permitirán: 1) identificar algunas alteraciones neurobiológicas relevantes que ocurren en sujetos que han sufrido una experiencia traumática durante el período de la adolescencia, y 2) comprender la relevancia que éstas tienen sobre los cambios en los patrones de consumo y motivación por el alcohol. Del mejor conocimiento de estos hechos se podrán derivar estrategias terapéuticas y/o preventivas aplicables en un futuro en la clínica.

OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

Objetivos generales

- Identificar las alteraciones psicofisiológicas (respuesta emocional, grado de ansiedad, respuesta de sobresalto y condicionamiento al miedo) en ratones adultos inducidas por la aplicación de estímulos estresantes/traumáticos durante la adolescencia (modelo de estrés postraumático).
- Identificar las alteraciones neurobiológicas (sistema de recompensa, eje de regulación del estrés, factores tróficos) en muestras cerebrales y sanguíneas (linfocitos) de ratones adultos inducidas por la aplicación de estímulos estresantes/traumáticos durante la adolescencia.
- Estudiar el efecto la aplicación de estímulos estresantes/traumáticos durante la adolescencia sobre la vulnerabilidad por el consumo de etanol en ratones adultos.
- Evaluar la utilidad preventiva y terapéutica de nuevas estrategias sobre la vulnerabilidad por el consumo de etanol en ratones adultos inducida por la aplicación de estímulos estresantes/traumáticos durante la adolescencia.
- Analizar los cambios de expresión génica de marcadores a nivel periférico en linfocitos de pacientes reclutados en el subproyecto clínico.

Objetivos específicos

- Estudiar la conducta de ratones adultos que fueron expuestos durante su adolescencia a estímulos estresantes/traumáticos: prueba del campo abierto (actividad motora), caja clara-oscura y laberinto elevado en cruz (ansiedad), amplitud de sobresalto (reactividad emocional), y condicionamiento al miedo (memoria emocional).
- Identificar las alteraciones neurobiológicas (expresión génica y/o proteica) inducidas por el modelo de estrés postraumático y estudiar su posible regulación tras la aplicación de las diferentes estrategias conductuales y farmacológicas propuestas:
 - Alteraciones en los sistemas de recompensa (expresión génica mediante PCR a tiempo real): tirosina hidroxilasa (TH) en área de tegmento ventral (VTA), receptor μ -opioide (rMO) en núcleo accumbens (NAcc) y caudado-putamen (CPu), y receptor cannabinoide CB1 y CB2 (rCB1 y rCB2) en NAcc y amígdala (AMY).
 - Alteraciones en el eje de estrés (expresión génica mediante PCR a tiempo real): factor liberador de corticotropina (CRF) en núcleo paraventricular (PVN), receptor de glucocorticoides (rGC) en hipocampo (Hipp), y propiomelanocortina (POMC) en núcleo arqueado (ARQ).
 - Alteraciones de factores implicados en procesos de neurogénesis y neuroplasticidad (estudio de la expresión génica -PCR a tiempo real- y/o proteica -inmunohistoquímica-) en Hipp: factor de crecimiento neuronal derivado del cerebro (BDNF), molécula neuronal de adhesión celular (NCAM), sinaptofisina (SYP), marcadores de microtúbulos (MAP2), neurofilamentos (NF200) y neuronas (NeuN).
 - Alteraciones a nivel periférico (linfocitos) de factores implicados en el efecto reforzante del etanol

(rMO, TH, rCB1, rCB2) y en procesos de neuroplasticidad y neurogénesis (BDNF).

- Estudiar la vulnerabilidad por el consumo de etanol inducidas por el modelo de TEPT:
 - Estudio de las modificaciones sobre el consumo y motivación por el etanol mediante el paradigma de la autoadministración oral operante.

- Evaluar la utilidad preventiva y terapéutica de nuevas estrategias sobre la vulnerabilidad por el consumo de etanol y las alteraciones comportamentales y neurobiológicas inducidas por el modelo de TEPT:
 - Estudio del efecto de la terapia inhibitoria mediante el modelo de reconsolidación-actualización-extinción sobre el consumo y motivación por el etanol en el paradigma de la autoadministración oral operante y las alteraciones neurobiológicas asociadas al modelo de TEPT.
 - Estudio del efecto de la administración del fármaco CBD sobre el consumo y motivación por el etanol en el paradigma de la autoadministración oral operante y las alteraciones neurobiológicas asociadas al modelo de TEPT.
 - Estudio del efecto de la neuroestimulación mediante la ETCD sobre el consumo y motivación por el etanol en el paradigma de la autoadministración oral operante y las alteraciones neurobiológicas asociadas al modelo de TEPT.

- Analizar los cambios de expresión génica de marcadores relacionados con los efectos reforzantes y los cambios neuroplásticos (rMO, rCB1, rCB2, TH y BDNF) inducidos por el alcohol a nivel periférico en linfocitos de pacientes con criterios de consumo problemático de alcohol que además tengan un diagnóstico asociado de TEPT, antes y a diferentes tiempos tras el inicio de las terapias psicoterapéuticas propuestas en el subproyecto clínico.

HIPÓTESIS

La aplicación de determinados estímulos estresantes/traumáticos (exposición a la orina de un depredador natural, aplicación de descargas eléctricas, restricción del movimiento, etc.) a los ratones durante su etapa adolescente (periodo comprendido entre P21 y P42) producirá en la edad adulta un perfil conductual que se asemeje al TEPT. Estas alteraciones incluirán principalmente la modificación de la respuesta emocional ante estímulos ansiogénicos (mayor grado de ansiedad), un aumento en la excitabilidad (mayor respuesta de sobresalto) y una mayor respuesta aversiva ante la re-exposición al ambiente en el que se aplicó la descarga eléctrica (memoria emocional). Desde el punto de vista neurobiológico, los cambios en la conducta inducidos por el modelo de TEPT se asociarán con una gran variedad de alteraciones en dianas de los circuitos de recompensa y del eje del estrés, y en factores implicados en procesos de neurogénesis y neuroplasticidad que se relacionarán con diferente vulnerabilidad por el consumo de etanol. La evaluación de las propiedades reforzantes y motivacionales del etanol mediante el paradigma de auto-administración oral operante mostrará diferencias en la vulnerabilidad hacia el consumo de etanol entre aquellos ratones expuestos al modelo de TEPT en comparación con sus respectivos controles, previendo un mayor consumo y motivación en los ratones que fueron expuestos a los estímulos estresantes/traumáticos durante su adolescencia. La investigación de las alteraciones neurobiológicas en diferentes estructuras cerebrales, así como a nivel periférico en linfocitos, junto con la respuesta en el modelo de autoadministración de etanol en ratón, resultarán extremadamente útiles en el diseño de estrategias psicoterapéuticas y/o farmacológicas para la prevención y el tratamiento de los problemas por uso de etanol asociados al TEPT.

Por otro lado, los estudios con muestras de linfocitos que tendrán su origen en el reclutamiento que se realice en el subproyecto clínico, nos permitirán obtener una información indispensable para la búsqueda de posibles marcadores periféricos de estado o evolución que nos pudieran permitir mejorar la clínica de los pacientes y establecer en un futuro estrategias de tipo preventivo.