



AYUDAS ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE DROGODEPENDENCIAS EN EL AÑO 2016.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: ROSARIO MORATALLA VILLALBA
Número de expediente: 2016I033
Entidad: AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)
Tipo de investigación: BÁSICA
Nombre del proyecto: Estudio del consumo de metanfetamina en la adolescencia como factor de riesgo para la adicción y la vulnerabilidad dopaminérgica en el adulto: papel de la glía y del glutamato.
Número de anualidades: 3 1ª anualidad: 31.798€ 2ª anualidad: 11.845€ 3ª anualidad: 25.300€ Total concedido: 68.943€
RESUMEN DEL PROYECTO: <p>El consumo de estimulantes de tipo anfetamínico (ATS) y la metanfetamina, en particular, se ha convertido en un problema de salud global. El último informe de la Oficina de Drogas y Crimen de las Naciones Unidas (UNODC) sugiere que la prevalencia mundial del uso de los ATS sólo es superada por la del cannabis (UNODC, 2015). Dentro de los ATS, la metanfetamina y la metcatinona siguen siendo las más destacadas con una prevalencia del 0,7% mundial que va en aumento, lo que acrecienta la preocupación por los efectos degenerativos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) y su impacto en la salud (Observatorio Europeo de Drogas, 2015).</p> <p>En el presente proyecto queremos abordar si el consumo de metanfetamina en la adolescencia supone un riesgo para la adicción y/o aumentar la vulnerabilidad dopaminérgica y a padecer parkinsonismo en la edad adulta, estudiando si las neuronas dopaminérgicas del ATV son más sensibles y las de la SN más vulnerables a la metanfetamina después de su consumo en la adolescencia. También vamos a estudiar si factores de riesgo genéticos del Parkinson, como mutaciones del gen de la α-synucleina (aSyn), potencian el efecto adictivo y la degeneración de las terminales y cuerpos neuronales dopaminérgicos por metanfetamina, utilizando ratones transgénicos que sobre-expresan la aSyn humana wild-type (hWT-aSyn) o la mutada (1-120aSyn) en colaboración con la Dra. Spillantini de la Univ. de Cambridge.</p> <p>Por otro lado, vamos a estudiar el papel de la glía en la degeneración dopaminérgica y en la plasticidad sináptica de las neuronas del circuito de recompensa (núcleo accumbens) que median los procesos de adicción y recaída en la edad adulta activados por la metanfetamina. Para ello vamos a utilizar farmacogenética con la tecnología DREADDs, del inglés designer receptors exclusively activated by designer drugs, expresados en el estriado dorsal o ventral mediante partículas adenovirales que expresan estos receptores bajo el promotor de GFAP. Por último, en colaboración con la Dra. Marisela Morales del NIDA y en relación con las células gliales, que participan en la transmisión glutamatérgica, vamos a estudiar el papel de las neuronas glutamatérgicas del área tegmental ventral (ATV) en los efectos adictivos de la metanfetamina y en su posible potenciación inducida por la exposición a la misma en la adolescencia. Todos estos componentes podrían suponer una diana terapéutica en la adicción y podría proteger contra la degeneración.</p>



OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS E HIPÓTESIS

1. Estudiar si el consumo de metanfetamina en la adolescencia aumenta el consumo en la edad adulta, y si supone un factor de riesgo para el Parkinson

Hipótesis: El cerebro adolescente, en proceso activo de mielinización y maduración, es más vulnerable a los efectos de la metanfetamina que el adulto. Así, el consumo de metanfetamina, en edades tempranas del desarrollo, sensibiliza las neuronas del NAc responsables de la adicción, mientras que hace más vulnerables a las neuronas dopaminérgicas de la SN acelerando su degeneración con el tiempo.

- 1.1. Estudiar si la metanfetamina en ratones adolescentes potencia el consumo y las recaídas en el adulto
- 1.2. Estudiar si la metanfetamina en ratones adolescentes potencia la degeneración que causa la metanfetamina en el adulto
- 1.3. Estudiar si la sobre-expresión de la aSyn humana (wild-type y mutada) que altera inversamente los niveles de dopamina en el estriado y en el accumbens potencia la adicción y la neurotoxicidad de la metanfetamina en el adulto

2. Estudiar el papel de la glía en la adicción y la degeneración del sistema dopaminérgico a metanfetamina

Hipótesis: La glía juega un papel esencial en la activación de las neuronas de proyección del núcleo accumbens involucradas en procesos de adicción a metanfetamina y también es crucial en la degeneración dopaminérgica mediante la liberación de citoquinas y de factores pro-inflamatorios.

- 2.1 Estudiar el papel de las células gliales del núcleo accumbens sobre los procesos adictivos de la metanfetamina
 - 2.2 Estudiar el papel de las células gliales del estriado en la degeneración del sistema dopaminérgico inducida por metanfetamina
3. Determinar el papel de las neuronas glutamatérgicas del ATV en la recaída a metanfetamina después de su consumo en la adolescencia. (Objetivo a llevar a cabo en colaboración con la Dra. Marisela Morales, NIDA, Baltimore, MD, USA).

Hipótesis: Las neuronas glutamatérgicas del ATV potencian la adicción a metanfetamina, aumentando la liberación de glutamato y la estimulación de las neuronas dopaminérgicas del ATV. Las células gliales, abundantes en el ATV participan en esta transmisión glutamatérgica.