

AYUDAS ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE ADICCIONES EN EL AÑO 2017.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: MARTA MIQUEL SALGADO-ARAUJO

Número de expediente: 2017I001

Entidad: UNIVERSIDAD JAUME I DE CASTELLÓ

Tipo de investigación: Básica

Nombre del proyecto: Exploración de un nuevo enfoque terapéutico para reducir la conducta de búsqueda de drogas y potenciar la extinción: estimulación de la actividad neuronal en la superficie de la corteza del cerebelo.

Número de anualidades: 3

1ª anualidad: 31.049€

2ª anualidad: 14.963€

3ª anualidad: 8.970€

Total concedido: 54.982€

RESUMEN DEL PROYECTO:

La presente propuesta se fundamenta en los resultados obtenidos en proyectos previos y tiene como objetivo general investigar la función del cerebelo en los mecanismos cerebrales de control inhibitorio de la conducta de búsqueda de drogas. Estos mecanismos, dependientes de la corteza infralímbica y la amígdala, son fundamentales para promover la extinción y controlar la recaída tras un periodo de abstinencia. Uno de los procesos causales para la recaída es la reactivación de las memorias pavlovianas de preferencia por los contextos y estímulos predictores de la disponibilidad de droga. Nuestros resultados previos, con técnicas de lesión y desactivación temporal, implican a la región dorsal del cerebelo en la regulación inhibitoria de la preferencia por estímulos asociados a la cocaína. No obstante, estas manipulaciones adolecen de especificidad celular. Nuestros estudios descriptivos han demostrado que hay dos poblaciones de neuronas de la corteza del cerebelo implicadas en las memorias asociativas droga-contexto, las células granulosas y las interneuronas inhibitorias de Golgi que expresan redes perineuronales fuertes y condensadas (PNNs).

Por ello, este proyecto propone como eje central evaluar la función específica de las neuronas granulosas del cerebelo en la extinción y re-establecimiento del condicionamiento de preferencia por estímulos asociados a la disponibilidad de cocaína mediante el uso de DREADDs (designer receptors exclusively activated by designer drugs). Asimismo, dado que nuestros estudios previos demuestran que los PNNs que rodean a las interneuronas inhibitorias de Golgi también están implicados en la memoria condicionada de preferencia inducida por cocaína, se propone analizar la expresión de los PNNs como consecuencia de los cambios de actividad de las células granulosas. Se investigará también la regulación de estas estructuras de estabilización sináptica (PNNs) en otras regiones cerebrales del circuito que controla la búsqueda de drogas: cortex infralímbico, estriado, amígdala y tálamo, con el fin de clarificar las relaciones funcionales del cerebelo con el circuito estriatal-cortico-límbico. Nuestros estudios previos muestran que la lesión de la parte dorsal de la corteza del cerebelo induce una desinhibición selectiva de la red estriado-límbica que se revierte si junto con el cerebelo se lesiona la corteza infralímbica, sugiriendo que ambas estructuras trabajan juntas para inhibir la conducta de búsqueda de drogas.

La presente propuesta es sin duda susceptible de translación a pacientes adictos, dado que en estudios recientes, la estimulación magnética transcraneal (TMS) no invasiva se ha revelado como una estrategia eficaz para tratar pacientes adictos.

OBJETIVOS:

La presente propuesta se fundamenta en los resultados obtenidos en proyectos previos y tiene como objetivo general investigar la función del cerebelo en los mecanismos cerebrales de control inhibitorio de la conducta de búsqueda de drogas. Estos mecanismos, dependientes de la corteza infralímbica y la amígdala, son fundamentales para promover la extinción y controlar la recaída tras un periodo de abstinencia. Uno de los procesos causales para la recaída es la reactivación de las memorias pavlovianas de preferencia por los contextos y estímulos predictores de la disponibilidad de droga. Nuestros resultados previos, con técnicas de lesión y desactivación temporal, implican a la región dorsal del cerebelo en la regulación inhibitoria de la conducta desencadenada por estímulos asociados a la cocaína (Miquel et al., 2016; Gil-Miravet et al., en revisión). No obstante, las manipulaciones utilizadas adolecen de especificidad celular. Así pues, este proyecto propone como eje central evaluar la función específica de las neuronas granulosas del cerebelo en la extinción y re-establecimiento del condicionamiento de preferencia por olores asociados a la disponibilidad de cocaína, mediante el uso de DREADDs (designer receptors exclusively activated by designer drugs). Asimismo, dado que nuestros estudios previos demuestran que las redes perineuronales (PNNs) que rodean a las interneuronas inhibitorias de Golgi también están implicadas en la memoria condicionada de preferencia inducida por cocaína (Carbo-Gas et al., 2017), se propone analizar los cambios en los PNNs de estas neuronas inhibitorias como consecuencia de los cambios de actividad de las células granulosas. Asimismo, se propone analizar la regulación de estas estructuras de estabilización sináptica (PNNs) en otras regiones cerebrales fundamentales del circuito que controla la búsqueda de drogas: cortex infralímbico, estriado, amígdala y tálamo, con el fin de clarificar las relaciones funcionales del cerebelo con el circuito estriatal-córtico-límbico.

Objetivos específicos:

1. Evaluar la efectividad de la administración de DREADDs mediante vectores adenovíricos para inducir de forma local y específica cambios en la actividad neuronal de las células granulosas de la corteza cerebelar [Fase 1]
2. Evaluar el efecto de la estimulación selectiva de las células granulosas en la expresión, extinción y reinstauración de la memoria condicionada de preferencia por la cocaína. [Fase 1]
3. Analizar el efecto de la estimulación selectiva de las células granulosas en la regulación de las redes perineuronales (PNNs) expresadas por las interneuronas de Golgi, de la corteza infralímbica, el estriado, la amígdala y el tálamo [Fase 1]
4. Evaluar el efecto de la inhibición selectiva de las células granulosas en la expresión, extinción y reinstauración de la memoria condicionada de preferencia por la cocaína [Fase 2]
5. Analizar el efecto de la inhibición selectiva de las células granulosas en la regulación de los PNNs expresados por las interneuronas de Golgi, la corteza infralímbica, el estriado, la amígdala y el tálamo [Fase 2]
6. Evaluar el efecto de la estimulación selectiva de las células granulosas en la expresión, extinción y reinstauración de la memoria condicionada de preferencia por la cocaína en ratas con una desactivación de los núcleos de aferencia y eferencia del vermis [Fase 3]
7. Investigar el efecto de la desconexión del cerebelo del circuito córtico-límbico en la actividad de circuito estriatal-córtico-límbico y la expresión de los PNNs.

Hipótesis

1. La activación de las células granulosas mediante el DREADD hM3D(Gq) promoverá el aprendizaje de extinción y prevendrá o retrasará la reinstauración de la preferencia por estímulos olfativos asociadas a la cocaína. Se espera que el aumento de actividad granular fortalezca la expresión de los PNN en las interneuronas inhibitorias de Golgi, disminuya la actividad del tálamo dorsomedial y aumente la actividad del córtex infralímbico disminuyendo la expresión de los PNNs.

2. Se espera que el efecto de inhibir las células granulosas de la región dorsal de la corteza cerebelar sea el empeoramiento de la extinción y/o la facilitación de la reinstauración de la preferencia. Además, se espera una disminución en la expresión de los PNNs de las células cerebelares de Golgi y una regulación opuesta a la observada durante la estimulación en los PNNs del resto de las estructuras cerebrales.
3. La desconexión del cerebelo del circuito estriatal-córtico-límbico prevendrá los cambios propuestos en las hipótesis anteriores.