



MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD

DELEGACION DEL GOBIERNO  
PARA EL PLAN NACIONAL  
SOBRE DROGAS

## ANEXO IV

### JUSTIFICACION DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS

#### MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1ª ANUALIDAD

2ª ANUALIDAD

FINAL

**Número Expediente:** PNSD2008-057

**Investigador Principal:** Juan José Canales Conejero

**Otros Investigadores:** Vicente Hernández-Rabaza, Clara Velázquez-Sánchez, Antonio Feragud Faus, Alexandra Arcusa Avendaño

**Título Proyecto o subproyecto**

**Título Proyecto coordinado en el que se integra** (Sólo en caso de ser un subproyecto)

**Organismo:** Universidad de Valencia Estudi General

**Centro:** Instituto Cavanilles (ICBiBE)

**Departamento:** Biopsicología y Neurociencia Comparada

**Comunidad Autónoma:** Comunidad Valenciana

**Duración:** 3 años

**Fecha de inicio:** 1 de Octubre de 2008

**Fecha de finalización:** 30 de Septiembre de 2011

**Año Convocatoria:** 2008

**Área Temática:** Psicofarmacología, Farmacoterapéutica

**Palabras Clave:** Adicción, cocaína, modelos animales, benzotropanos

**RESUMEN:** (Objetivo, ámbito de estudio, sujetos de estudio, instrumentalización, resultados, conclusiones. Máximo 2.000 palabras.)



MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD

DELEGACION DEL GOBIERNO  
PARA EL PLAN NACIONAL  
SOBRE DROGAS

**ARTÍCULOS PUBLICADOS COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN:** (Se adjuntarán tres separatas de cada uno de ellos)

**2009 Publicaciones:**

Directamente resultantes del proyecto:

Velázquez-Sánchez C, Ferragud A, Hernández-Rabaza V, Arcusa A, Náchter A, Merino V, Cardá M, Murga J, **Canales JJ** (2009) The dopamine uptake inhibitor 3 $\alpha$ -[bis(4'-fluorophenyl)methoxy]-tropane (AHN-1055) reduces cocaine-induced early-gene expression, locomotor activity and conditioned reward. *Neuropsychopharmacology*, 34(12):2497-507

Ferragud A, Velázquez-Sánchez C, Arcusa A, Hernández-Rabaza V, Murga J, Merino V, Náchter A, Cardá M, **Canales JJ** (2009) A benzotropine derivative with low abuse liability suppresses cocaine self-administration. *Psychopharmacology*, 207(2):281-289

Otras:

Hernández-Rabaza V, Llorens-Martín M, Velázquez-Sánchez C, Ferragud A, Arcusa A, Gumus HG, Gómez-Pinedo U, Pérez-Villalba A, Roselló J, Trejo JL, Barcia JA, **Canales JJ** (2009) Inhibition of adult hippocampal neurogenesis disrupts contextual learning but spares spatial working memory, long-term conditional rule retention and spatial reversal. *Neuroscience* 159: 59-68

**2010 Publicaciones**

Directamente resultantes del proyecto:

Velázquez-Sánchez C, Ferragud A, Murga J, Cardá M, **Canales JJ** (2010) The high affinity dopamine uptake inhibitor, JHW 007, blocks cocaine-induced reward, locomotor stimulation and sensitization. *European Neuropsychopharmacology*, 20:501-508

Velázquez-Sánchez C, Ferragud A, Renau-Piqueras J, **Canales JJ** (2010) Therapeutic-like properties of a dopamine uptake inhibitor in animal models of amphetamine addiction. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 24:1-11

Relacionadas con el proyecto:

**Canales JJ** (2010) Comparative neuroscience of stimulant-induced memory dysfunction: role for neurogenesis in the adult hippocampus. *Behavioural Pharmacology*, 21(5-6):379-93

Marín MP, Esteban-Pretel G, Ponsoda X, Romero AM, Ballestín R, López C, Megías L, Timoneda J, Molowny A, **Canales JJ**, Renau-Piqueras J (2010) Endocytosis in cultured neurons is altered by chronic alcohol exposure. *Toxicological Sciences*, 115(1):202-13

Hernandez-Rabaza V, Navarro-Mora G, Velazquez-Sanchez C, Ferragud A, Marin MP, Garcia-Verdugo JM, Renau-Piqueras J, **Canales JJ** (2010) Neurotoxicity and persistent cognitive deficits induced by combined MDMA and alcohol exposure in adolescent rats. *Addiction Biology*, 15: 413-423



MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD

DELEGACION DEL GOBIERNO  
PARA EL PLAN NACIONAL  
SOBRE DROGAS

Romero AM, Esteban-Pretel G, Marín MP, Ponsoda X, Ballestín R, **Canales JJ**, Renau-Piqueras J (2010) Chronic ethanol exposure alters the levels, assembly and cellular organization of the actin cytoskeleton and microtubules in hippocampal neurons in primary culture. *Toxicological Sciences* 118(2):602-12

### 2011 Publicaciones

Lin Z, **Canales JJ**, Björgvinsson T, Liu Q-R, Torres GE, Caine SB (2011) Monoamine transporters: vulnerable and vital doorkeepers. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 98:1-46

Esteban-Petrel G, Marín MP, Romero AM, Ponsoda X, **Canales JJ**, Renau-Piqueras (2011) Protein traffic is an intracellular target in prenatal exposure to ethanol. *Pharmaceuticals*, 4, 741-757

Capilla-Gonzalez V, Gil-Perotin S, Ferragud A, Bonet-Ponce L, Canales JJ, García-Verdugo JM (2012) Exposure to N-ethyl-n-nitrosourea in adult mice alters structural and functional integrity of neurogenic sites. *PLoS One*, in press

**Canales JJ** (2011) Adult neurogenesis in the hippocampus: new panoramas on drug abuse. El Faro: La Voz de la Red, *National Hispanic Network on Drug Abuse, USA*

Ferragud A, Velázquez-Sánchez C, Ramos-Miguel A, García-Sevilla JA, **Canales JJ** (2012) Substituting a long-acting dopamine uptake inhibitor for cocaine prevents relapse to cocaine seeking. *Addiction Biology*, submitted

### OBJETIVOS

**PLANTEADOS** : (Transcribir los del proyecto original)

**Determinar la actividad del fármaco JHW007 sobre la captura de dopamina in vitro en sinaptosomas de núcleo estriado.**

**Evaluar la eficacia del JHW007 sobre la capacidad de la cocaína de inducir CPP en un modelo de condicionamiento.**

**Estudiar los efectos locomotores del JHW007, su capacidad de producir sensibilización, y su sobre su capacidad de**

**ALCANZADOS:** (Ordenar de igual forma que los planteados)

**Se han caracterizado los efectos de JHW007 en el CPP, y en interacción con cocaína**

**Se han caracterizado los efectos de JHW007 sobre la actividad locomotora, y en interacción con cocaína**

**Se han estudiado los efectos ansiogénicos de JHW en el paradigma plus maze, y en combinación con cocaína**

**Se ha estudiado la sensibilización producida por cocaína y cómo el JHW007 previene este**



MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD

DELEGACION DEL GOBIERNO  
PARA EL PLAN NACIONAL  
SOBRE DROGAS

<p><b>prevenir la sensibilización locomotora inducida por la cocaína.</b></p> <p><b>Estudiar el potencial adictivo del JHW007.</b></p> <p><b>Evaluar la capacidad del JHW007 de reducir el consumo de cocaína, por una parte, y de prevenir la recaída en la búsqueda de cocaína.</b></p>	<p><b>efecto</b></p> <p><b>Se han completado extensos estudios con anfetamina y JHW007, con estudios Golgi y al microscopio electrónico</b></p> <p><b>Se han estudiado los efectos de otro benzotropano de similar acción (AHN-1055) en interacción con anfetamina mostrando un bloqueo del CPP inducido por anfetamina y reducción de la auto-administración de anfetamina</b></p> <p><b>Se han realizado estudios que muestran prevención de recaída tras un tratamiento sustitutivo con benzotropano</b></p>
<p><b>METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO</b></p>	
<p style="text-align: center;"><b>PROYECTADO</b></p> <p><b>Estudios de captura en synaptosomas</b> <b>Estudios de condicionamiento de lugar</b> <b>Estudios de actividad locomotor y sensibilización</b> <b>Estudios de auto-administración (consumo y recaída)</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>EJECUTADO</b></p> <p><b>Estudios de condicionamiento de lugar</b> <b>Estudios de actividad locomotor y sensibilización</b> <b>Estudios de auto-administración (consumo y recaída)</b></p> <p>Los estudios de captura no han podido realizarse al no cristalizar la colaboración prevista pero en su lugar se han realizado interesantes trabajos con métodos no previstos inicialmente (histología Golgi, microscopía electrónica y Western blotting)</p>
<p><b>ACTIVIDADES</b></p>	
<p><b>PROYECTADAS</b></p> <p><b>n/a</b></p>	<p><b>EJECUTADAS</b></p> <p><b>n/a</b></p>

**EN CASO DE FINANCIACIÓN DE ESTANCIA FORMATIVA EN ESTADOS UNIDOS AVALADA POR EL NIDA:**

- **Objetivos alcanzados**
- **Actividades realizadas vinculadas con el proyecto**
- **Duración de la estancia**



MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD

DELEGACION DEL GOBIERNO  
PARA EL PLAN NACIONAL  
SOBRE DROGAS

**APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN EL ÁREA DE LAS DROGODEPENDENCIAS.** (En caso de memoria final)

Los resultados de estos trabajos son importantes y demuestran claramente el tremendo potencial de los nuevos benzotropanos como posibles terapias substitutivas. Hemos mostrado con un amplio rango de técnicas y modelos conductuales (actividad locomotora, condicionamiento, ansiedad, auto-administración, recaída) y técnicas neurobiológicas que los nuevos benzotropanos no se comportan como estimulantes clásicos (e.g., cocaína, anfetamina), y bloquean la mayoría de efectos biológicos y conductuales de éstos. De especial interés es la prevención de la recaída tras un tratamiento substitutivo, un dato que al fin y al cabo es el principal objetivo de cualquier proyecto en este campo de investigación preclínica. Los resultados obtenidos justifican el realizar más estudios y diseñar estrategias encaminadas a realizar estudios clínicos con estos substitutos.

**TRANSFERENCIA Y DIFUSIÓN DE RESULTADOS A LA CIUDADANÍA: ACCIONES LLEVADAS A CABO.** (En caso de memoria segunda anualidad y final)

**PATENTES U OTROS RESULTADOS EXPLOTABLES COMERCIALMENTE QUE SEAN CONSECUENCIA DEL PROYECTO.** (En caso de memoria final)

**OTRAS SUBVENCIONES O RECURSOS (INCLUIDOS FONDOS PROPIOS) QUE FINANCIAN ESTE PROYECTO O PENDIENTES DE RESOLUCIÓN:** importe, procedencia y aplicación

**SUBVENCIONES O AYUDAS SOLICITADAS PARA ESTE PROYECTO Y NO CONCEDIDAS:** organismo, convocatoria y cantidad.

**OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR**

En esta fecha se remite también por correo electrónico, a la dirección [pndinvestigacion@mspsi.es](mailto:pndinvestigacion@mspsi.es) la presente memoria.

Pedro M. Carrasco Sorlí  
Vicerector d'Investigació  
i Política Científica

En Valencia a 23 de Diciembre de 2011

FIRMA



