

ANEXO IV

JUSTIFICACION DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS

MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1ª ANUALIDAD 2ª ANUALIDAD 3ª ANUALIDAD FINAL X

Número Expediente: 2010/018

Investigador Principal: Olga Valverde Granados

Otros Investigadores: Jessica Ruiz-Medina, Mariangela Martini, Clara Ros Simò, Ana Pinto Xavier, Neus Toro.

Título Proyecto o subproyecto:

El receptor GPR3 como nueva diana terapéutica en la adicción del alcohol y los psicoestimulantes. Diferencias entre sexos.

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

Organismo:

Universitat Pompeu Fabra

Centro:

Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida

Departamento:

Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud

Comunidad Autónoma:

Cataluña

Duración: 3 años

Fecha de inicio: 15-12-2010

Fecha de finalización: 15-12-2013

Año Convocatoria: 2010

Área Temática: Valoración del daño cerebral producido por el consumo de alcohol

Palabras Clave: Alcohol, cocaína, éxtasis, psicoestimulantes, GPR3, ratones KO, refuerzo, neurotoxicidad, diferencias asociadas al sexo, "drinking in the dark test".

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

Durante este periodo de tiempo, hemos avanzado en nuestro estudio sobre el **consumo de alcohol en forma de atracón**, sólo o en combinación con la administración de **MDMA** a dosis neurotóxicas en el ratón adolescente. Hemos evaluado la presencia de daño oxidativo en **proteínas hipocampales, mediante técnicas de proteómica** y en concreto, separando las proteínas mediante electroforesis bidimensional e identificando las proteínas específicas. Además hemos analizado en los animales tratados con alcohol y MDMA tareas de memoria declarativa, relacionadas con la actividad hipocampal. Dichas proteínas están relacionadas con el metabolismo energético, así como la estabilidad y la función neuronal se observaron dañadas en neuronas hipocampales del ratón tratado con alcohol y MDMA. Además, cada una de las drogas y su combinación produjo déficits en la memoria declarativa en dos paradigmas experimentales, lo cual sugiere que la oxidación de dichas proteínas es responsable de déficits en la memoria declarativa y en especial parece especialmente afectar la administración de MDMA. (*Ros-Simò et al. J. Neurochem. 125: 736-46, 2013*). Por otra parte, el estudio de los efectos del alcohol en forma de atracón sigue siendo una prioridad en nuestras líneas de investigación y prueba de ello es que continuamos con el desarrollo de distintos estudios en este sentido. Así, hemos realizado en la actualidad un estudio comparativo de diversos protocolos de consumo de alcohol en atracón para evaluar cual es el procedimiento más apropiado para cada estudio posterior que deseemos realizar y que nos permita correlacionar efectos comportamentales con niveles plasmáticos de alcohol. Este estudio está prácticamente finalizado y será objeto de una publicación en los próximos meses. Desearía señalar que estos nuevos estudios están incluidos en el proyecto de **tesis doctoral** de **Anna Esteve Arenys** que se encargará continuar los estudios iniciados en este proyecto, evaluando los efectos comportamentales y neurotóxicos del consumo de alcohol y cocaína, así como la participación del receptor GPR3 en las alteraciones que encontremos.

En este sentido, hemos evaluado los efectos que producen sobre la descendencia el **consumo de alcohol durante la gestación**. Para ello, utilizamos el modelo del "drinking in the dark" (DID) en hembras gestantes de ratón y hemos evaluado los efectos comportamentales y neuroquímicos sobre la descendencia durante la edad adolescente. Nuestros resultados demuestran que los hijos cuyas madres tuvieron acceso al alcohol durante la gestación desarrollan una conducta de desespero de tipo depresiva, anhedonia, así como un incremento del consumo de cocaína en el modelo de auto-administración intravenosa. Además, estas alteraciones en la conducta fueron sexo-dependientes y se expresaron de forma más importante en las hembras que en los machos. Estas alteraciones comportamentales se acompañaron de un proceso neuroinflamatorio en áreas límbicas, tales como la amígdala, el estriado ventral y el hipocampo, así como un incremento de los niveles plasmáticos de interleukina 6, lo que relaciona el consumo de drogas con los procesos de tipo depresivos y neuroinflamatorios (*Ruiz-Medina et al., Addict. Biol. Enviado*).

Hemos investigado la función de los **receptores huérfanos GPR3** sobre el efecto neurotóxico inducido por el **psicoestimulante MDMA (extasis)**. Los ratones fueron tratados

con un régimen de tratamiento neurotóxico, según nuestro equipo ha puesto a punto previamente en el laboratorio que consiste en administrar 3 dosis de MDMA (20 mg/Kg, ip) cada dos horas, en un tiempo total de 2 h. Tras este tratamiento, hemos evaluado la presencia de posibles alteraciones comportamentales así como reacciones neuroinflamatorias en el estriado y la posible pérdida de neuronas dopaminérgicas. El tratamiento con MDMA produjo en el animal KO para el receptor GPR3 un incremento de las respuestas de tipo inflamatorias en el estriado que se puso en evidencia con una importante y significativa reactividad glial. Además, el tratamiento con MDMA produjo pérdida de los terminales dopaminérgicos de forma más importante en el ratón GPR3KO. Nuestros resultados indican que el receptor GPR3 tiene una función protectora en el proceso neurotóxico inducido por el MDMA y su ausencia en el animal mutante contribuye a la neurodegeneración inducida por el psicoestimulante. Así, el receptor GPR3 puede ser considerada una nueva diana para el estudio de los efectos neurotóxicos inducidos por el MDMA (*Ruiz-Medina et al., en preparación*).

Hemos estudiado los efectos de un **tratamiento crónico con cafeína** durante 21 días y su posible efecto protector contra los **efectos neurotóxicos y neuroinflamatorio producidos por el MDMA**. Hemos evaluado también la influencia de la cafeína sobre los cambios comportamentales inducidos por el MDMA, tales como los efectos locomotores, cambios de la temperatura corporal y efectos sobre las respuestas de tipo ansiosas. Tras el tratamiento crónico con cafeína, los animales recibieron un régimen neurotóxico de MDMA (20 mg/kg x 3 con 2 h de intervalo entre cada inyección). Así, 48 h tras la última administración de MDMA o salino, evaluamos de nuevo los parámetros comportamentales, así como los posibles efectos proinflamatorios, analizando la activación de astrocitos y microglia en el estriado del ratón. Nuestros resultados muestran que la administración crónica de cafeína bloqueó la activación glial en el estriado, sin producir alteraciones fisiológicas o del comportamiento de los animales en ninguno de los modelos ensayados. En conclusión, podemos afirmar que el consumo crónico de cafeína a dosis bajas ejerce un efecto protector contra los efectos del consumo de éxtasis y previene los efectos neuroinflamatorios del consumo de este psicoestimulante. (*Ruiz-Medina et al., Psychopharmacology, 226: 433-44, 2013*).

Con respecto al **sistema endocannabinoide**, hemos podido investigar la influencia del receptor **cannabinoide CB1** sobre el potencial **adictivo del MDMA** y sobre la influencia de los efectos del psicoestimulante sobre las respuestas de ansiedad y como estas influyen en la manifestación de los efectos de recompensa. Para ello, hemos utilizado ratones mutantes deficientes en los receptores de cannabinoide CB1, a los que hemos expuesto al paradigma de preferencia de plaza en diferentes condiciones experimentales (modelos bias versus unbias). Nuestros resultados han demostrado que el MDMA produjo efectos ansiolíticos solamente en el ratón KO y además, dicho efecto ansiolítico puede tener un efecto sobre el efecto de recompensa observado en el modelo de preferencia de plaza. Además, realizamos estudios neuroquímicos, con los que pudimos demostrar que el ratón KO tiene un aumento de dopamina y de su metabolito DOPAC en el estriado en respuesta a la administración de MDMA sin que se encontraran alteraciones en las moléculas transportadoras de dopamina. Así, este estudio demuestra el papel importante que desempeña el receptor cannabinoide CB1 en la manifestación de los efectos motivacionales de los psicoestimulantes y en particular del MDMA (*Rodríguez-Arias et al., Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat. 47: 77-84, 2013*).

Los estudios que hemos realizado acerca de los efectos neurotóxicos del MDMA nos han permitido elaborar un **artículo de revisión** titulado "Modulation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine effects by endocannabinoid system". En este artículo analizamos los efectos sinérgicos y opuestos del MDMA y de los cannabinoides para investigar y profundizar en las consecuencias negativas que se desarrollan a largo plazo tras el consumo de MDMA, sólo o combinado con cannabinoides (**Valverde y Rodríguez-Arias, Curr. Pharmac. Design 19: 7081-91, 2013**).

Además, nuestra experiencia en el campo de los cannabinoides nos ha permitido participar en un **estudio colaborativo con expertos clínicos y básicos**, en los que hemos analizado datos de neuroimagen para explorar los efectos agudos del Delta9-tetrahidrocannabinol y el cannabidiol en humanos y en el animal de experimentación (**Batalla et al., Curr Pharmac. Desig 20, Junio 2013**)

Hemos también estudiado la influencia del sexo y los efectos hormonales sobre las respuestas a la cocaína. Hemos observado que dichas diferencias puedan estar en relación con cambios en el sistema de neurotransmisión del óxido nítrico (NO). Para ello, hemos evaluado los efectos agudos de la cocaína sobre la expresión de *nadph diaforasa*, así como sobre la respuesta motora y la respuesta de ansiedad inducida por cocaína, en ratones macho y hembra en fase estro o diestro respectivamente. Nuestros resultados muestran que la cocaína produce un incremento en la expresión de *nadph-d* en la amígdala medial y un incremento de las respuestas de tipo ansiosas en el ratón evaluado en modelos comportamentales. Estos efectos no se observaron en hembras en fase estro. Además, evaluamos la tasa de respuesta a la cocaína en estos animales expuestos a un paradigma de auto-administración intravenosa. Nuestros resultados muestran que no existen diferencias entre sexos durante la adquisición y el mantenimiento en el paradigma de auto-administración de drogas, sin embargo, las hembras adquieren más rápidamente que los machos la conducta de auto-administración y además las hembras muestran una mayor motivación por consumir la droga, en un paradigma de razón progresiva. Nuestros datos demuestran la compleja interacción entre el medio hormonal y neuroendocrino en los efectos comportamentales y endocrinos producidos por la nicotina (**Martini y Valverde, Psychopharmacology, 23 Enero, 2014. DOI: 10.1007/s00213-014-3433-5**).

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

Estos **artículos** que se citan a continuación corresponden a la **productividad científica que se ha obtenido desde enero de 2013 y la actualidad**.

1.- Ros-Simó C, Moscoso M., Ruiz-Medina J, Ros J, **Valverde O**. Memory impairment and specific protein oxidation induced by binge ethanol and 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine. **J. Neurochem.**125: 736-46, 2013.

2.- Martini M, Pinto AX, **Valverde O**. Estrous cycle and sex affect cocaine-induced behavioural changes in CD1 mice. *Psychopharmacology* 23-Enero, 2014. DOI: 10.1007/s00213-014-3433-5.

3.- Ruiz-Medina J, Pinto-Xavier A, Rodríguez-Arias M, Miñarro J, **Valverde O**. Caffeine chronically administered at low doses blocks neuroinflammation induced by MDMA in mice. *Psychopharmacology* 226: 433-44, 2013.

4.- **Valverde O**, Rodríguez-Árias M. Modulation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine effects by endocannabinoid system. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(40):7081-91.

5.- Batalla A, Crippa JA, Busatto GF, Guimaraes FS, Zuardi AW, **Valverde O**, Atakan Z, McGuire PK, Bhattacharyya S, Martin-Santos R. Neuroimaging Studies of Acute Effects of THC and CBD in Humans and Animals: A Systematic Review. *Curr Pharm Des.* 2013 Jun 14. PMID:23829359.

6.- Rodríguez-Arias M, **Valverde O**, Daza-Losada M, Blanco-Gandía MC, Aguilar MA, Miñarro J. Assessment of the abuse potential of MDMA in the conditioned place preference paradigm: role of CB1 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 47:77-84, 2013.

Artículos en preparación:

Los estudios experimentales que han conducido a estos resultados pueden incluirse en el trabajo que hemos desarrollado durante la ejecución de este proyecto y el PNSD aparece mencionado en las fuentes de financiación. Sin embargo están en distintas fases de redacción excepto el primero de ellos que ya ha sido enviado. Por tanto, durante los próximos meses podremos incluirlos en la producción científica y se les remitirá las separatas correspondientes.

- Ruiz-Medina, J, Gracia-Rubio I, Moscoso-Castro M, Gutierrez-Gallego R, Marcos J, **Valverde O**. Maternal ethanol binge drinking induces changes in emotional behavior, cocaine self-administration and neuroinflammatory effects in adolescent offspring mice. *Addiction Biol.* *Enviado.*

- Esteve A, Gracia-Rubio I, Gutierrez-Gallego R, Marcos J. **Valverde O**. Drinking in the dark model conducted under different behavioral conditions affects blood ethanol concentrations in mice. *En preparación.*

- Ruiz-Medina J, Ros-Simò C., Gracia-Rubio I, Ledent C, **Valverde O**. GPR3 receptor modulates MDMA-induced neurotoxicity in mice. *En preparación.*

Otros artículos:

Estos artículos corresponden a trabajos que no están en relación directa con lo planificado en este proyecto, pero que gracias al desarrollo de este proyecto o a colaboraciones establecidas en la RTA se han podido desarrollar y que tienen relación con fenómenos neurobiológicos comunes a los que subyacen en las adicciones.

- Podurgiel SJ, Nunes EJ, Yohn SE, Barber J, Thompson A, Milligan M, Lee CA, López-Cruz L, Pardo M, **Valverde O**, Ledent C, Baqi Y, Müller CE, Correa M, Salamone JD. The vesicular monoamine transporter (VMAT-2) inhibitor tetrabenazine induces tremulous jaw movements in rodents: implications for pharmacological models of parkinsonian tremor. *Neuroscience*. **250: 507-19, 2013.**

- Pardo M, López-Cruz L, **Valverde O**, Ledent C, Baqi Y, Müller CE, Salamone JD, Correa M. Effect of subtype-selective adenosine receptor antagonists on basal or haloperidol-regulated striatal function: studies of exploratory locomotion and c-Fos immunoreactivity in outbred and A(2A)R KO mice. *Behav Brain Res*. **247: 217-26, 2013.**

OBJETIVOS	
PLANTEADOS :(Transcribir los del proyecto original)	ALCANZADOS: (Ordenar de igual forma que los planteados.
<p>1.- Evaluar la participación del receptor GPR3 en los efectos reforzantes y adictivos de la cocaína, utilizando diferentes modelos animales, entre ellos la autoadministración intravenosa.</p> <p>2.- Estudiar la participación del receptor GPR3 en los efectos reforzantes y neurotóxicos del éxtasis, usando el modelo de auto-administración intravenosa y evaluando la neurotoxicidad en el estriado de ratón tras administrar el éxtasis (o MDMA) a dosis neurotóxicas.</p> <p>3.- Indagar la participación del receptor GPR3 en el consumo de alcohol, evaluando diferentes pautas de consumo de alcohol, para ello utilizaremos diferentes modelos experimentales: modelo de dependencia física, auto-administración intravenosa y "drinking in the dark test" (DID test). Además, evaluaremos el posible daño cerebral inducido por el consumo crónico de alcohol, evaluando en áreas cerebrales signos de inflamación o alteraciones en factores neurotróficos.</p> <p>4.- Estudiaremos las consecuencias del consumo conjunto de éxtasis (MDMA) y alcohol y la participación del receptor GPR3 en los efectos neurotóxicos de dicha</p>	<p>1.- Objetivo alcanzado, tras como se comentó en el informe de la primera anualidad (Touriño et al., Br. J. Pharmacol. 167: 892-904, 2012). Esta línea de investigación continua activa y productiva en nuestro grupo y forma parte del proyecto de Tesis Doctoral que está desarrollando Anna Esteve (Becaria FPU) ene l equipo.</p> <p>2.- Objetivo alcanzado. Parte de los resultados se han presentado en el congreso SENC 2012 (Ruiz-Medina et al.) y estamos preparando una publicación que se enviará a publicar en breve.</p> <p>3. y 4.- Objetivos alcanzados, tal como se explico en la memoria de la segunda anualidad y se ha completado en esta memoria final. (Gallego et al., 2012, Ros-Simó et al., 2012; Ros-Simó et al., 2013; Ruiz-Medina et al.,enviado). Este objetivo ha servido de base a una nueva línea de investigación que se está desarrollando en nuestro equipo y que constituye parte del proyecto de Tesis Doctoral de Anna Esteve.</p>

<p>asociación.</p> <p>5.- Evaluaremos como el receptor GPR3 participa en las diferencias sexuales que condicionan el consumo de drogas (cocaína, MDMA y alcohol) en ratón adulto</p>	<p>5.- Objetivo alcanzado. (Martini et al., 2014)</p>
--	---

METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

PROYECTADO	EJECUTADO
<p>1.- Autoadministración intravenosa de cocaína y éxtasis en el ratón.</p> <p>2.- Evaluaciones comportamentales de temperatura rectal, locomoción, coordinación locomotora y modelos de ansiedad.</p> <p>3.- Evaluación de inflamación en el estriado de animales tratados con MDMA y alcohol. Técnicas inmunohistoquímicas para detectar expresión de astrocitos y microglía.</p> <p>4.- Puesta a punto de un modelo de consumo de alcohol en atracción en el ratón y evaluación de las alteraciones comportamentales a largo plazo.</p> <p>5.- Determinación de factores neurotróficos en diversas áreas cerebrales (BDNF).</p> <p>6.- Evaluación de factores asociado al sexo en algunas de las respuestas evaluadas.</p>	<p>Hemos ejecutado todas las actividades proyectadas, empleando la metodología que se había proyectado. Además, hemos utilizado estudios adicionales con nuevas metodologías para profundizar la línea de investigación desarrollada que no se habían previsto en el proyecto inicial:</p> <p>1.- Ejecutado.</p> <p>2.- Ejecutado.</p> <p>3.- Ejecutado.</p> <p>4.- Ejecutado.</p> <p>5.- Ejecutado.</p> <p>6.- Ejecutado</p> <p>Metodología no proyectada inicialmente y ejecutada durante el desarrollo del proyecto.</p> <p>7.- Identificación de proteínas oxidadas en hipocampo y corteza prefrontal (técnicas de proteómica).</p> <p>8.- identificación de cambios en el proteoma tras la exposición al alcohol y al MDMA (técnicas de metabolómica)</p>

	9.- Modelos comportamentales de memoria declarativa. 9.- Modelos de condicionamiento espacial.
ACTIVIDADES	
PROYECTADAS	EJECUTADAS
Se han desarrollado la totalidad de las actividades proyectadas.	Se han desarrollado la totalidad de las actividades proyectadas.

EN CASO DE FINANCIACIÓN DE ESTANCIA AVALADA POR EL NIDA:

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

No procede

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

El desarrollo de nuestro proyecto ha generado conocimiento sobre la neurobiología de las adicciones, en particular relacionado con el consumo de alcohol en forma de atracón, la combinación de alcohol y psicoestimulantes y la función del receptor GPR3 en estos fenómenos. Los estudios que hemos realizados han sido (o lo serán en breve) publicados en revistas internacionales del campo de las neurociencias y han sido presentadas en congresos nacionales e internacionales de nuestro ámbito de estudio.

Por otra parte, nuestros estudios nos han permitido establecer interacciones y colaboraciones con otros grupos de investigación, nacionales e internacionales. Así, hemos (y estamos) colaborando con diversos equipos que forman parte de la RTA (Red de Trastornos Adictivos) del ISCIII y con grupos internacionales como con la Dra. C. Ledent, el Dr. E. Valjent, el Dr. D. Hervé, el Dr. G. Ecker, etc.

En el capítulo de colaboraciones, es de destacar, que nuestro equipo se ha inscrito al Instituto de investigación IMIM-Hospital del Mar, donde se ha incorporado al Programa de Neurociencias por la actividad traslacional que realizamos. En este contexto estamos colaborando con el equipo de la Dra. M. Torrens (Adicciones, Hospital del Mar) y el equipo de la Dra L. Furlong, para identificar marcadores que nos sean útiles para el diagnóstico y tratamiento de las adicciones (en especial cocaína y alcohol), así como la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, como la depresión. Para ello, estamos empleando técnicas computacionales en un proyecto de biología de sistemas.

Parte de nuestro estudio se ha desarrollado en el marco del trabajo de tesis doctoral que ha defendido Clara Ros Simó en nuestro equipo, defendida en marzo de 2013 y que fue calificada como "excelente, cum laude". La continuación de este trabajo constituye parte del proyecto de tesis doctoral de Anna Esteve Arenys (becaria FPU) y de Irene Gracia Rubio (becaria FPI) que forman parte de nuestro equipo y que tienen sus trabajos en curso.

Del trabajo que hemos desarrollado en este proyecto, una de las conclusiones más relevantes es la existencia de alteraciones comportamentales que se desarrollan a largo plazo y que están presentes aun cuando el consumo de drogas se ha interrumpido. Por otra parte, dichos cambios comportamentales se asocian con alteraciones neuroquímicas (factores tróficos e implicados en la neuroplasticidad, factores neuroinflamatorios) y de estructura proteica que nos orientan sobre la naturaleza de estas alteraciones que aparecen a largo plazo. De hecho, dichas alteraciones son compatibles (y en algunos casos comunes) con alteraciones que están presentes en enfermedades neurodegenerativas. Estos datos nos permiten alertar y demostrar como el consumo de drogas en etapas precoces del desarrollo del sistema nervioso central puede producir daños que en edades avanzadas proporcionen vulnerabilidad a padecer enfermedades neurodegenerativas. Estas evidencias centran una de nuestras líneas actuales de investigación.

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

Nuestro equipo es consciente de la necesidad de difundir y transferir la información obtenida en nuestros estudios a la ciudadanía, lo cual realizamos con distintas actividades:

- Nuestro equipo, y la IP, principalmente, realiza docencia en el ámbito universitario, en los grados de "Biología", "Medicina" y "Criminología". En todos estos grados, nuestra participación consiste en impartir docencia relacionada con las neurociencias y en particular en Criminología, tenemos dos asignaturas "conductas adictivas" y "toxicomanías" relacionadas directamente con el conocimiento en el campo de las drogodependencias.

Además, impartimos docencia en el Master de Neurociencias de la UB-UPF, con una asignatura "Neurobiology of drug addiction". Por tanto, realizamos una tarea formativa en el campo de las adicciones a futuros profesionales del ámbito de la biomedicina y del ámbito de las ciencias sociales (criminología). Además, algunos de los estudiantes del master de neurociencias realizan posteriormente su tesis doctoral en nuestro equipo.

- Por otra parte participamos, difundiendo nuestras investigaciones en diversas conferencias, seminarios, congresos, etc.

(<http://redcedarnews.wordpress.com/2012/12/07/coffee-can-be-good-for-your-brain/>).

(http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_107064.pdf).

<http://www.escolab.cat/index-c.php>.

- Nuestro equipo cuenta con una página web, donde informamos de nuestras publicaciones y nuestros proyectos más relevantes. Así mismo, estamos en el portal de la UPF, PRBB y en el programa de neurociencias del IMIM-Hospital del Mar donde se difunden nuestros hallazgos científicos. (<http://www.upf.edu/qre nec/>)

- Querría también destacar que nuestro equipo tiene relaciones de colaboración con la empresa farmacéutica y en particular hemos solicitado nuestra participación en la plataforma de medicamentos innovadores Innofarma dirigida por la Dra M. Loza de la Universidad de Santiago de Compostela.

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

Nuestro equipo tiene una patente (modelo de utilidad) en explotación en europa, conjuntamente con la empresa Panlab desde el año 2004. En este sentido, una de nuestras fortalezas como equipo investigador es el desarrollo de modelos animales. En la actualidad estamos trabajando conjuntamente con Panlab en un nuevo modelo de "interacción social" que esperamos pueda ser también patentado y comercializado.

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

- Proyecto financiado por el Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad. Redes Temáticas de Investigación Cooperativas del Instituto de Salud Carlos III (RETICS). **Red de Trastornos Adictivos (RTA) (RD12/0028/0024)**. (2013-2016). IP: Olga Valverde
- Proyecto financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad. **Programa del Plan Nacional de I-D+i**, titulado: Neurobiological basis to identify animal models for the study of psychiatry comorbidity: drug abuse and depression (SAF 2010/60249) (2010 – 2013). IP: Olga Valverde
- Ayuda para "Grups de Recerca de Catalunya". AGAUR. Generalitat de Catalunya. **SGR2009/GRE684**. (2009-2013) IP: Olga Valverde.
- Financiación UPF a grupos de investigación reconocidos (2011-2012-2013). Programa COFRE. IP: Olga Valverde.
- Contrato de colaboración con Brainco Biofarma SL. 2010. IP: Olga Valverde.
- Ayuda para grupos de investigación de Cataluña. AGAUR. Generalitat de Catalunya. (2001-2016). IP: Olga Valverde. En evaluación.
- Plan Estatal I+D+i. Retos 2013. "Consecuencias a largo plazo del consumo de alcohol sobre la conducta emocional, cognitiva y la adicción de drogas en el ratón". IP: Olga Valverde. En evaluación.
- "EU 7PM. "CARMA: Advancing knowlwdge on neural channelomics and receptoromics by multi-level approach" in "The human brain project". IP: Dr. G. Ecker. Universidad de Viena. En evaluación.

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

- Se presentó un proyecto a la fundación Recercaixa 2013, con la idea de dar continuidad a la línea de investigación que aborda las influencias negativas para la salud a largo plazo del consumo de alcohol en forma de atracón. El proyecto estaba titulado "Consumo de alcohol en forma de atracón durante la adolescencia y consecuencias sobre la salud en edades avanzadas". No concedido.
- Proyecto solicitado a "Biomedical and Societal Effects of Alcohol (ERAB grants) titulado: "Intergenerational transmission of early experience of early life experiences and vulnerability to addiction. PI: Dr. Roser Nadal (UAB). No concedido.

OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR

Quedo a su disposición para cualquiera información adicional que necesiten al respecto.

En esta fecha se remite también por correo electrónico, a la dirección pninvestigacion@msssi.es la presente memoria.

En Barcelona a 4 de Febrero de 2014

