



RESUMEN FINAL PROYECTO INVESTIGACIÓN

EXPEDIENTE: 016I004

TÍTULO DEL PROYECTO: Estudio, en modelos murinos, de la interacción farmacocinética y farmacodinámica entre el alcohol y la metilendioxipirovalerona

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Elena Escubedo Rafa

EQUIPO DE INVESTIGACIÓN (nombre y apellidos del resto del equipo de investigación):

Jorge Camarasa García

David Pubill Sánchez

Raúl López Arnau

Leticia Duart Castells

ENTIDAD BENEFICIARIA Y CENTRO DE INVESTIGACIÓN:

Universitat de Barcelona

Facultat de Farmàcia

RESUMEN (1) (2):

Desde hace unos años han hecho su aparición, en el mercado ilegal unas nuevas drogas psicoestimulantes (NDP), conocidas como catinonas sintéticas. De entre todas ellas, la MDPV (3,4-metilendioxipirovalerona) es un buen inhibidor del transportador de dopamina (DAT) con una mayor afinidad que la cocaína, lo que permite presuponer una gran similitud de efectos y un elevado poder adictivo. Toda las NDP se consumen habitualmente asociadas al alcohol. El interés del proyecto se centró en relacionar el consumo de una de estas NDP, la MDPV, con el consumo de alcohol y el consumo de cocaína

ABSTRACT (English):

For some years, new psychostimulant drugs (NDP), known as synthetic cathinones, have appeared in the illegal market. Among all the NDPs, MDPV (3,4-methylenedioxypropylvalerone), is an inhibitor of the dopamine transporter (DAT), but with a higher affinity than cocaine, which allows to assume a great similarity of effects and a high vulnerability to addiction. All these NDP are usually consumed in association with alcohol. The project's interest focused on relating the consumption of one of these NDPs, the MDPV, with alcohol consumption and cocaine use.

PALABRAS CLAVE (3):

metilendioxipirovalerona, alcohol, abuso, interacción

KEY WORDS (English):



methylenedioxypropylamphetamine, alcohol, abuse, interaction

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y OBJETIVOS:

Inicialmente este proyecto era un proyecto coordinado. Durante el primer año, el subproyecto 2 presentó su renuncia a la subvención. Es por ello que nos pareció más adecuada la REORIENTACIÓN DEL PROYECTO durante el segundo año. Objetivo: Estudiar el efecto de la MDPV y el efecto del alcohol en otro marco.

En primer lugar, respecto a la MDPV:

OBJETIVO 1: Estudiar ahora es si la exposición repetida a MDPV genera un comportamiento distinto durante la abstinencia, clásico de las sustancias adictivas.

OBJETIVO 2: Determinar si ese régimen de sensibilización de MDPV activa una vía intracelular específica que podría explicar el aumento de sensibilidad y vulnerabilidad a la cocaína, i al mismo tiempo, conocer los efectos crónicos del MDPV y su potencial neurotoxicológico

Respecto al alcohol:

En base a experimentos previos de nuestro grupo en ratones C57BL/6, planteamos la posibilidad de que el consumo materno de alcohol durante el embarazo/lactancia podría predisponer al abuso de psicoestimulantes y la concurrencia de sobrepeso incrementaría aún más dicha vulnerabilidad en los menores al alcanzar la edad adulta. Así pues:

OBJETIVO 3: Investigar en ratones si la exposición al alcohol durante el embarazo/lactancia predispone a los efectos de los psicoestimulantes tipo MDPV, y si el sobrepeso, obtenido mediante una dieta rica en grasa, incrementa aún más dicha vulnerabilidad

METODOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PROYECTO. ANALISIS ESTADÍSTICO :

Metodología:

- Objetivo 1: Evaluación del comportamiento de los animales en el periodo de abstinencia a MDPV, después de haber experimentado una exposición crónica a esta sustancia. Se evalúa agresividad, cognición y ansiedad
- Objetivo 2: Determinación de la sensibilización cruzada MDPV-Cocaína, así como los marcadores que en común se ven alterados con ambas drogas.
- Objetivo 3: Evaluar la interacción entre la exposición al alcohol durante la gestación y la lactancia, y una dieta alta en grasas (HFD)

PRINCIPALES RESULTADOS:

Se aprecia que la MDPV induce agresividad y ansiedad,

Asimismo se ha apreciado una sensibilización cruzada bidireccional entre el MDPV y la cocaína. El agonista TrkB, 7,8-dihidroxi-flavona es capaz de revertir la sensibilización a MDPV pero no de la cocaína

Los dos factores estudiados, alcohol prenatal (PLAE) y dieta grasa (HFD), interaccionan en algunos aspectos y uno consigue anular el efecto del otro. Asimismo, se ha podido comprobar que los ratones hembra (descendientes de las madres tratadas con alcohol) son mucho más resistentes que los macho frente a los efectos nutricionales derivados del consumo de dieta grasa.

APLICABILIDAD E IMPACTO SOCIO-SANITARIO DEL PROYECTO:

El proyecto hace especial incidencia en la repercusión sobre los efectos del alcohol, de ahí el elevado el impacto social de los resultados, al incidir en una temática prioritaria en términos de Salud Pública. Así pues, el presente proyecto ha estado orientado hacia el reto identificado en la



Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación como: SALUD, CAMBIO
DEMOGRÁFICO Y BIENESTAR

SÍNTESIS DE LOS ASPECTOS MÁS RELEVANTES QUE APORTA EL ESTUDIO:

El tratamiento crónico con MDPV genera un comportamiento agresivo y de ansiedad
Los efectos crónicos de la MDPV pueden evitarse mediante tratamiento con 7,8-dihidroxi flavona
La exposición crónica a MDPV predispone al consumo abusivo de cocaína.
El consumo de alcohol durante el embarazo y la lactancia produce un cambio de la respuesta
metabólica a la dieta grasa
Se sugiere la existencia de una interacción importante entre los mecanismos involucrados en los
cambios producidos por la exposición a una dieta grasa, de manera que se compensan los efectos
inducidos por ambas condiciones (PLAE y HFD). Sería necesario seguir la investigación para saber
si la PLAE podría atenuar las alteraciones inducidas por una exposición mucho más larga a HFD.

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS GENERADAS (4):

Duart-Castells L, Blanco-Gandía MC, Ferrer-Pérez C, Puster B, Pubill D,
Miñarro J, Escubedo E, Rodríguez-Arias M. Cross-reinstatement between
3,4-methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) and cocaine using conditioned place
preference. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Jun 8;100:109876.
doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109876. Epub 2020 Jan 25. PubMed PMID: 31991149.

Duart-Castells L, López-Arnau R, Vizcaíno S, Camarasa J, Pubill D, Escubedo E.
7,8-Dihydroxyflavone blocks the development of behavioral sensitization to MDPV,
but not to cocaine: Differential role of the BDNF-TrkB pathway. *Biochem
Pharmacol*. 2019 May;163:84-93. doi: 10.1016/j.bcp.2019.02.004. Epub 2019 Feb 6.
PubMed PMID: 30738029.

Duart-Castells L, López-Arnau R, Buenrostro-Jáuregui M, Muñoz-Villegas P,
Valverde O, Camarasa J, Pubill D, Escubedo E. Neuroadaptive changes and
behavioral effects after a sensitization regime of MDPV. *Neuropharmacology*. 2019
Jan;144:271-281. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.10.005. Epub 2018 Oct 12. PubMed
PMID: 30321610.

Lopez-Arnau R, Duart-Castells L, Aster B, Camarasa J, Escubedo E, Pubill D.
Effects of MDPV on dopamine transporter regulation in male rats. Comparison with
cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 Mar;236(3):925-938. doi:
10.1007/s00213-018-5052-z. Epub 2018 Oct 4. PubMed PMID: 30284596.

López-Arnau R, Luján MA, Duart-Castells L, Pubill D, Camarasa J, Valverde O,
Escubedo E. Exposure of adolescent mice to 3,4-methylenedioxypropylamphetamine
increases the psychostimulant, rewarding and reinforcing effects of cocaine in
adulthood. *Br J Pharmacol*. 2017 May;174(10):1161-1173. doi: 10.1111/bph.13771.
Epub 2017 Apr 6. PubMed PMID: 28262947; PubMed Central PMCID: PMC5406300.

Duart-castells L., et al. Behavioral and molecular effects of high fat diet and maternal binge-like
alcohol consumption on female mice offspring. *Progress in Neuropsychopharmacology &
Biological Psychiatry*. En revision.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS (CONGRESOS, JORNADAS Y ACTIVIDADES DE DISEMINACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA):

Cocaine-like properties of a new drug of abuse: MDPV
XVI Congreso de la Sociedad Española de Neurociencias



Granada: 2015

Cross-reinstatement by 3,4-methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) and cocaine of mice conditioned to both drugs

Society of Neuroscience, Annual Meeting

Chicago (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA). 2019

MDPV induces a rapid up-regulation of striatal dopamine transporter function. A comparative study with cocaine

8th World Congress of basic and clinical pharmacology

Kyoto (JAPÓN) 2018

The BDNF-TrkB signaling pathway is involved differently in the development of locomotor sensitization and place conditioning by MDPV and cocaine

8th World Congress of basic and clinical pharmacology

Kyoto (JAPÓN) 2018

Early exposure of mice to MDPV increases the vulnerability to cocaine in adulthood.³

7th SEF National Meeting with guest society, The British Pharmacological Society.

Barcelona (ESPAÑA) Año: 2017

Publicación: Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 121, pp. 46 - 46.

Repeated exposure of adolescent mice to 3,4-methylenedioxypropylamphetamine activates

transcriptional mechanisms that persist until adulthood and are similar to those activated by cocaine.

Society for Neuroscience, Annual Meeting

Washington (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA) 2017

AGRADECIMIENTOS:

Plan Nacional sobre Drogas 2016/004, 2018/007

CONTACTO (dirección de correo electrónico para consultas al equipo de investigación):

eescubedo@ub.edu

NOTAS:

(1): Este resumen está dirigido a dar a conocer los aspectos sustanciales de los proyectos financiados por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas tanto a la población general como a profesionales, a través de su publicación en la página web del Ministerio de Sanidad. Procure ser conciso en las exposiciones. Incluya las gráficas y tablas que considere oportunas. En el caso de precisar otro tipo de información (audiovisuales, archivos de datos, etc.), consulte con el órgano instructor para valorar procedimiento de difusión.

(2): Máximo 500 palabras.

(3): Utilice como fuente el Medical Subjects Headings, MeSH, del Index Medicus.

(4) Se recomienda seguir los Requisitos de Uniformidad del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas conforme a las normas de la US National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/?amp=&depth=2>).



MINISTERIO
DE SANIDAD

DELEGACIÓN DEL GOBIERNO PARA
EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS

SUBDIRECCIÓN GENERAL DE
COORDINACIÓN DE PROGRAMAS