

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

INVESTIGADOR PRINCIPAL: ALEJANDRO HIGUERA MATAS

Número de expediente: 20171042

Entidad: UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA

Tipo de investigación:

Nombre del proyecto: Adicción a cocaína, procesos psicológicos asociados y dimorfismo sexual en los mismos tras la exposición a tetrahidrocannabinol durante la adolescencia. Estudios conductuales, transcriptómicos y de neuroimagen funcional.

Número de anualidades: 3

1ª anualidad: 14.854€

2ª anualidad: 8.653€

3ª anualidad: 7.728€

Total concedido: 31.235€

RESUMEN DEL PROYECTO:

La marihuana es la droga ilegal más consumida por los adolescentes y se piensa que puede ser la Puerta de Entrada al consumo de otras drogas en la edad adulta. No obstante, los datos experimentales que avalan esta posibilidad son escasos.

En el presente proyecto se presentan una serie de experimentos destinados a determinar si un tratamiento crónico con Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC- el principal componente psicoactivo de la marihuana) en ratas adolescentes (P28-P44) provoca una mayor vulnerabilidad a desarrollar un patrón de conducta similar a la adicción a cocaína cuando las ratas llegan a la edad adulta. Tal patrón está caracterizado por consumo de la droga a expensas de otras actividades o reforzadores, una motivación exacerbada por el consumo, compulsividad en el uso de la droga (es decir consumo de la misma a pesar de las consecuencias negativas – en forma de descarga eléctrica- asociadas al mismo), escalada en el consumo y mayor riesgo de recaídas. Estudiaremos además si existen diferencias entre machos y hembras en el desarrollo de tal patrón de conducta y por otro lado si hay cambios la conducta impulsiva o del poder de las claves condicionadas en estos animales, ya que estos rasgos psicológicos se ha asociado al riesgo de desarrollo de conductas adictivas. Para determinar los posibles sustratos cerebrales de esta vulnerabilidad y para ahondar en las consecuencias a largo plazo de la exposición crónica a THC durante la adolescencia, utilizaremos técnicas de neuroimagen estructural (resonancia magnética) y funcional (tomografía por emisión de positrones) con el fin de determinar si hay alteraciones en la función cerebral basal en la estructura cerebral en el cerebro adulto tras la exposición crónica a THC durante la adolescencia. Por última, utilizaremos las técnicas de secuenciación de nueva generación (RNA-Seq) para estudiar los patrones de expresión génica (incluyendo microARNs y ARN grandes no codificantes) en el estriado dorsal –estructura clave en la consolidación de los patrones de conducta adictivos- en ratas adultas expuestas a THC durante la adolescencia. Los resultados del presente proyecto serán de gran utilidad a la hora de establecer de una manera clara si hay un riesgo aumentado de desarrollar adicción a cocaína en la edad adulta en individuos con un consumo crónico de marihuana durante la adolescencia. Además, los resultados del presente proyecto permitirán determinar si hay una afectación diferencial en función del sexo, de manera que las posibles estrategias preventivas puedan enfocarse en aspectos más específicos en función del sexo de la población objetivo. Los resultados de neuroimagen funcional desvelarán las áreas cerebrales más afectadas, permitiendo inferir qué procesos psicológicos son los más afectados y además establecerán si hay una marca cerebral que pueda permitir rastrear un consumo problemático de marihuana durante la adolescencia. Por último, los resultados de RNA-Seq nos darán una visión muy amplia y a la vez muy profunda de las alteraciones en la expresión génica

asociadas al consumo de marihuana en la adolescencia y pueden proporcionar claves para el desarrollo de terapias remediadoras.

OBJETIVOS:

El Objetivo General de este proyecto es determinar si en ratas con un tratamiento crónico con el componente psicoactivo de la marihuana, el THC, muestran una mayor vulnerabilidad al desarrollo de adicción a cocaína en la edad adulta, con un especial interés en los aspectos cardinales del cuadro adictivo, es decir, preferencia por la droga en detrimento de otros reforzadores, una gran motivación por el consumo, desarrollo de conductas compulsivas en relación a la droga, mayor tasa de escalada en el consumo y de recaídas. Intentaremos explorar algunos de los procesos psicológicos que pudieran explicar esta mayor vulnerabilidad al desarrollo de la adicción como son la impulsividad (en su variante de elección) y la transferencia pavloviano-instrumental. Exploraremos además la presencia más que plausible de dimorfismos sexuales en todos estos fenómenos y las bases neurales de los mismos a través de dos aproximaciones, una de relevancia clínica directa como es la neuroimagen funcional (tanto TEP como RM) y la otra de corte más básico pero que arroja una vastísima cantidad de información, la secuenciación de ARN o RNA-Seq. Este objetivo general se desglosa en los siguientes objetivos concretos:

Objetivo 1: Explorar en ratas Wistar macho y hembras, con un tratamiento crónico con THC durante la adolescencia si se desarrolla un mayor consumo de cocaína y muy especialmente si se desarrolla un fenotipo de adicción a cocaína en la vida adulta caracterizado por los siguientes rasgos cardinales: preferencia por la cocaína en detrimento de otros reforzadores, una mayor motivación por el consumo (caracterizada mediante un programa de razón progresiva), consumo compulsivo de cocaína (los animales siguen autoadministrándose la droga a pesar de que esta conducta está asociada a una descarga eléctrica moderada), mayor escalada en el consumo (consumo cada vez mayor a lo largo de las sesiones de autoadministración) y una incubación del ansia por la droga o craving tras abstinencia forzada o voluntaria. Estudiaremos si estos fenómenos son diferentes entre machos y hembras por la gran relevancia clínica y translacional de los dimorfismos sexuales.

Objetivo 2: Estudiar la impulsividad cognitiva (usando el test del refuerzo demorado) así como la transferencia pavloviano-instrumental (PIT) en ratas Wistar adultas de ambos sexos que han tenido un tratamiento crónico con THC durante la adolescencia.

Objetivo 3: Estudiar los cambios en la función y la morfología cerebrales (mediante tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética) de ratas Wistar macho y hembra adultas asociados al tratamiento crónico con THC durante la adolescencia.

Objetivo 4: Realizar un perfil transcriptómico profundo (incluyendo variantes de empalme, polimorfismos de un solo nucleótido, ARNs no codificantes largos y microARNs) y determinar las diferencias en el perfil de expresión génica en el estriado dorsolateral (área clave en las conductas propiamente adictivas), usando RNA-Seq, en ratas Wistar macho y hembra adulta, después de un tratamiento crónico con THC durante la adolescencia.

HIPÓTESIS:

En base a los resultados previos que tenemos, que sugieren el desarrollo de características adictivas de una manera diferencial en machos y en hembras después de un tratamiento con THC durante la adolescencia, pensamos que estarán operando cambios diferentes en los procesos psicológicos y neurobiológicos subyacentes a estos fenómenos. Suponemos que habrá una mayor impulsividad cognitiva en los machos THC dado que muestran un consumo más elevado durante la fase de adquisición. Así mismo, dado que el craving o ansia por la droga se elicitaba con una clave contextual asociada a la misma, y que en este proceso

opera el mecanismo del PIT, suponemos que éste será mayor en los machos THC y menor en las hembras THC, dado el perfil de recaídas y de incubación del craving obtenido. Estos cambios conductuales y en sus procesos psicológicos subyacentes estarán asociados a cambios estructurales y funcionales en las áreas cerebrales responsables de los mismos. Pensamos que el estriado dorsolateral estará particularmente afectado, así como áreas de la corteza, como el cortex infralímbico, que están especialmente implicados en las recaídas. Por último, los cambios funcionales y estructurales estarán mediados por alteraciones en la expresión de amplias redes de genes, relacionados quizás con la plasticidad, con la función mitocondrial, y los sistemas glutamatérgicos y GABAérgicos entre otros.