



ANEXO IV

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS

MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1ª ANUALIDAD 2ª ANUALIDAD FINAL

Número Expediente: 2008/074

Investigador Principal: M^a Esther O'Shea Gaya

Otros Investigadores: M^a Isabel Colado Megía, M^a Dolores Gutiérrez-López, Elisa Torres Lorite, Andrea Mayado Colino, David Roura Martínez.

Título Proyecto: Factores implicados en el desarrollo del acondicionamiento tardío frente a la neurotoxicidad inducida por 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA o "éxtasis") en rata.

Organismo: Universidad Complutense de Madrid

Centro: Facultad de Medicina, Avda Complutense s/n, 28040 Madrid

Departamento: Departamento de Farmacología

Comunidad Autónoma: Madrid

Duración: 3 años

Fecha de inicio: 25/11/2008

Fecha de finalización: 24/11/2011

Año Convocatoria: 2008

Área Temática: Drogodependencias

Palabras Clave: 3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA, éxtasis), interleukina 1beta (IL-1 β), acondicionamiento, neurotoxicidad, hipertermia, receptor de IL-1 tipo I y II, antagonista de IL-1.

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

Antecedentes, hipótesis y objetivo

Diversos estudios han demostrado que el pretratamiento con un estrés no dañino puede conferir protección o resistencia frente a un estrés mayor posterior de la misma naturaleza o de naturaleza diferente – un fenómeno denominado precondicionamiento o tolerancia.

Estudios preliminares en este laboratorio han demostrado que existe un fenómeno de precondicionamiento por pretratamiento con una dosis baja de MDMA frente a la neurotoxicidad producida por una dosis mayor de MDMA administrada 96h después. Se ha demostrado además que IL-1 β desempeña un papel importante en el desarrollo del precondicionamiento por la dosis baja de MDMA ya que la co-administración del receptor tipo I de IL-1 β con la dosis baja de MDMA inhibe el desarrollo del precondicionamiento.

Por todo lo anterior, parece razonable proponer que el precondicionamiento ejercido por una dosis baja de MDMA administrada 96h de la dosis neurotóxica de la droga implique la regulación del sistema de IL-1 β y más específicamente una síntesis de proteínas “de novo”. Esto nos ha llevado a formular la siguiente **hipótesis**:

Dado el papel de la IL-1 β en el precondicionamiento producido por MDMA es posible que esta citocina represente la señal o el desencadenante mientras que la regulación de diferentes componentes de la respuesta neuroinflamatoria (IL-1ra, IL-1RI, IL-1RII) representan los mediadores o efectores finales de la tolerancia.

Objetivos generales

1. Establecer el papel de los receptores de IL-1 tipo I (IL-1RI) y tipo II (IL-1RII) y del antagonista IL-1ra en el precondicionamiento tardío producido por la administración de una dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.) administrada 96h antes de una dosis neurotóxica de la droga (12,5mg/kg, i.p.).
2. Determinar si la IL-1 β es la señal inductora del precondicionamiento tardío que se desarrolla mediante los factores anteriormente mencionados.

Metodología

Protocolos

Se utilizaron ratas macho Dark Agouti (160-180g). MDMA se administró a dosis 3mg/kg (dosis baja) o 12,5mg/kg (dosis tóxica) en salino (1ml/kg) por vía intraperitoneal.

Efecto de temperatura ambiente sobre precondicionamiento: Los animales se mantuvieron a temperatura ambiente baja (4°C) durante 2h antes y 6h después de la dosis baja de MDMA (3mg/kg) administrada 96h antes de MDMA neurotóxica. Se sacrificarán 3h o 7 días tras MDMA neurotóxica para cuantificar los niveles de IL-1 β o para determinar los parámetros de neurotoxicidad, respectivamente.

Implicación de IL-1 β en precondicionamiento: Ciclohexamida (inhibidor de síntesis proteica), YVAD-CMK (inhibidor de la caspasa-1), NBD o PDTC (inhibidores de NF κ B) se administraron con la dosis baja de MDMA 96h antes de la dosis neurotóxica de MDMA. En el estudio de precondicionamiento por IL-1 β , la citoquina se administró i.c.v. 96h antes de la dosis neurotóxica de MDMA. Los animales se sacrificaron 7 días más tarde para determinar la toxicidad serotoninérgica.

Resultados

Objetivo 1. Estudio temporal de los niveles de los receptores de IL-1 tipo I (IL-1RI) y tipo II (IL-1RII) tras la administración de una dosis baja de MDMA (3mg/kg, i.p.).

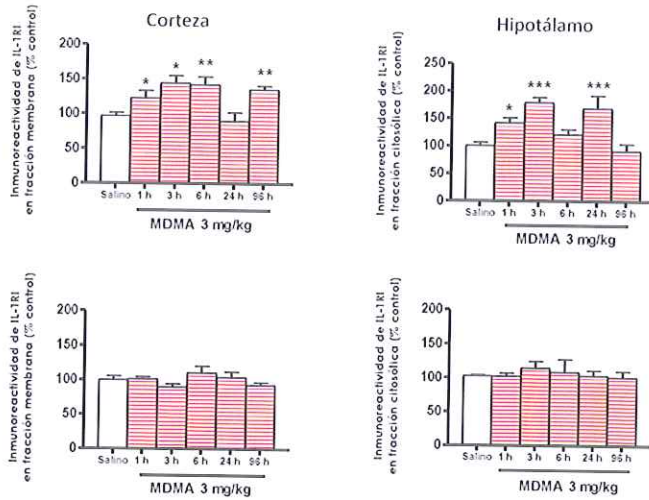


Figura 1. MDMA (3mg/kg) produjo un aumento de la expresión de IL-1RI en la fracción de membrana de la corteza entre 1-6h y a las 96h mientras que en la fracción citosólica no se observaron modificaciones. En hipotálamo se observó un incremento en la expresión del receptor a 1-3h y 24h sin apreciarse modificaciones en la fracción citosólica. Los datos muestran la media±E.E.M., n=6

Objetivo 2. Estudio inmunohistoquímico de colocalización de la expresión celular de IL-1RI y IL-1β tras la administración de una dosis baja de MDMA (3mg/kg, i.p.).

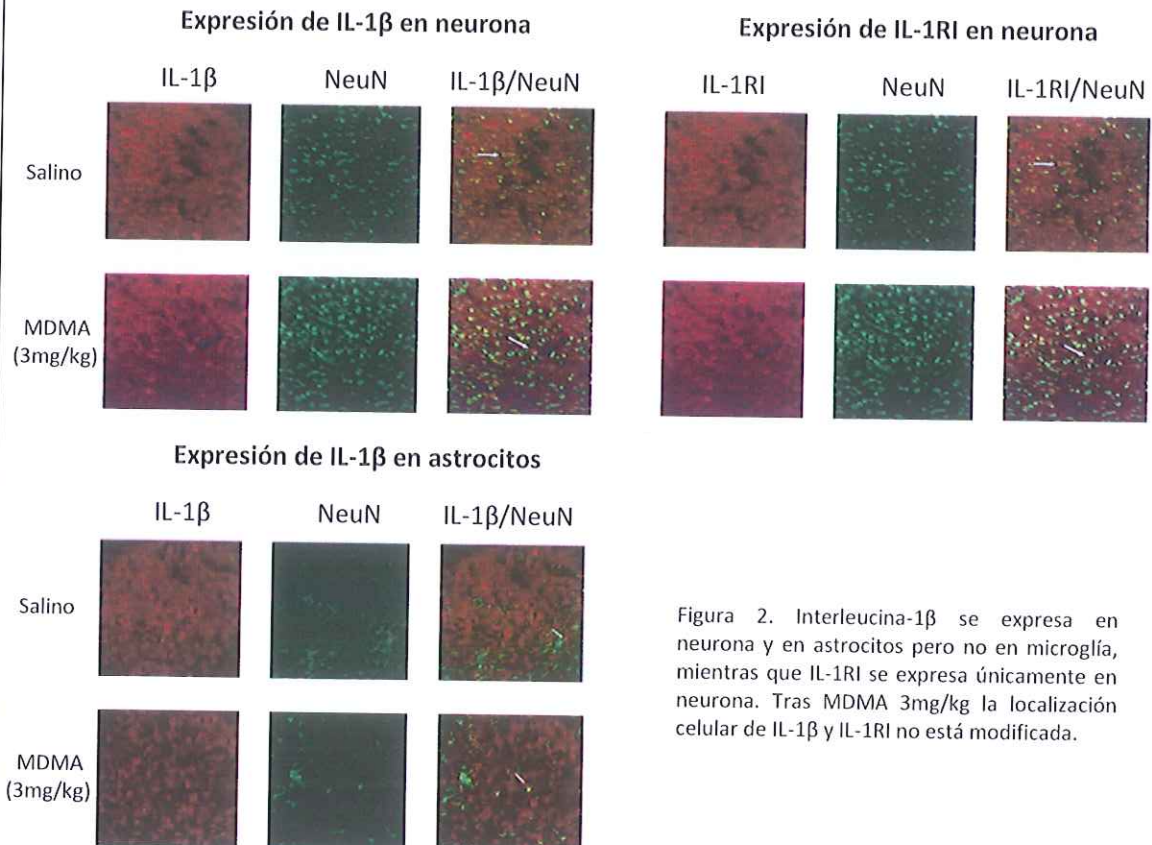
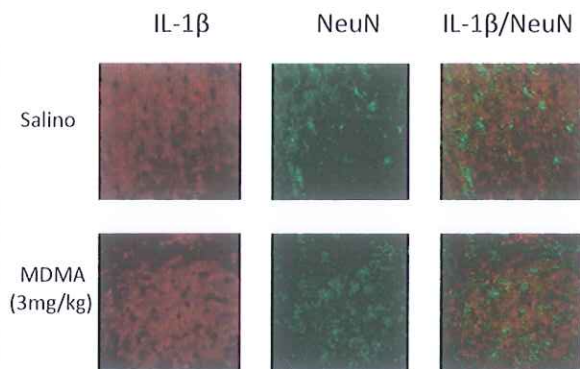


Figura 2. Interleucina-1β se expresa en neurona y en astrocitos pero no en microglía, mientras que IL-1RI se expresa únicamente en neurona. Tras MDMA 3mg/kg la localización celular de IL-1β y IL-1RI no está modificada.

Expresión de IL-1 β en microglía



Objetivo 3. Determinar el papel de la síntesis proteica en el preconditionamiento tardío producido por una dosis baja de MDMA administrada 96h antes de una dosis neurotóxica de la droga.

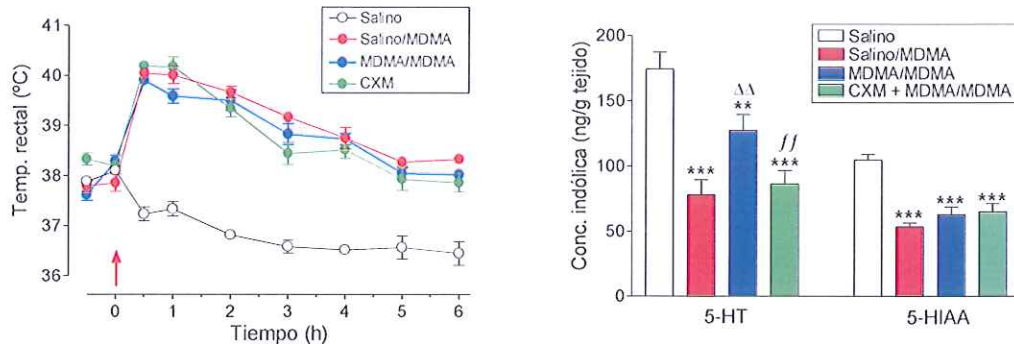


Figura 3. MDMA (3mg/kg) 96h antes de una dosis tóxica de la droga (12,5mg/kg) atenuó la disminución en la concentración de 5-HT en la corteza cerebral observada 7 días más tarde. Ciclohexamida (1mg/kg, i.p.) 30min antes de la administración de la dosis baja de MDMA previno la protección ejercida por dicha dosis (b). El tratamiento no alteró la respuesta hipertérmica de MDMA (a). Los datos muestran la media \pm EEM, n=6-7. **P<0.01, ***P<0.001 frente a salino, $\Delta\Delta$ P<0.01 frente a Salino/MDMA, //P<0.01 frente a MDMA/MDMA. ANOVA de 1-vía seguido del test de Newman-Keuls.

Objetivo 4. Determinación de los niveles del antagonista de IL-1 (IL-1ra) tras la administración de una dosis baja de MDMA (3 mg/kg).

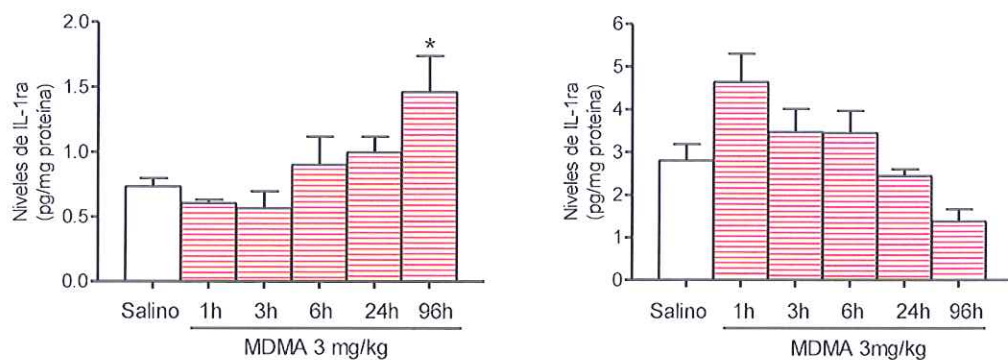


Figura 4. MDMA (3mg/kg) produjo un incremento en los niveles del antagonista de IL-1 (IL-1ra) en la corteza cerebral a las 96h mientras que en hipotálamo no se produjeron modificaciones significativas. Los datos muestran la media \pm E.E.M., n=6. **P<0.01 vs Salino. ANOVA de 1-vía seguido del test de Newman-Keuls.

Objetivo 6. Cuantificación de los niveles de IL- β en cerebro a diferentes tiempos tras la administración de una dosis baja de MDMA (3mg/kg, i.p.).

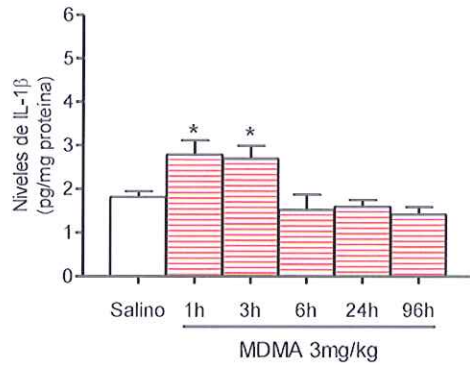


Figura 5. MDMA (3mg/kg) produjo un incremento no significativo (72 %) en los niveles de IL- β en la corteza cerebral 1h y 3h después de su administración. Los datos muestran la media \pm E.E.M., n=6.

Objetivo 7. Determinación de la influencia de la temperatura ambiente en el desarrollo del preconditionamiento.

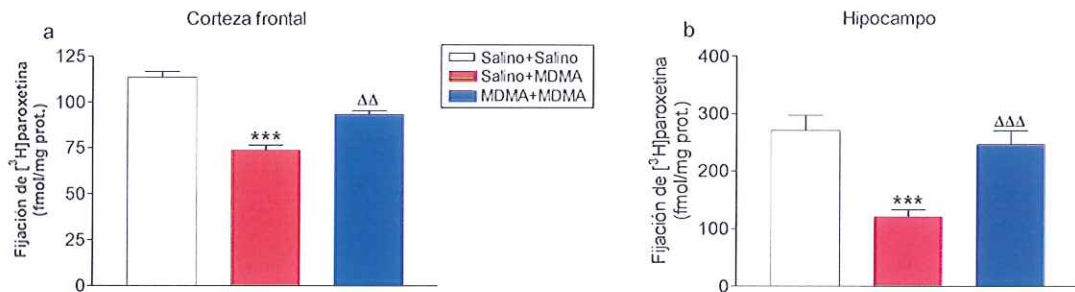


Figura 6. Efecto de la administración de una dosis baja de MDMA (3mg/kg, i.p.) en una temperatura ambiente de 4°C 96 h antes sobre la densidad de los lugares de recaptación de 5-HT en (a) la corteza cerebral y (b) el hipocampo, 7 días tras la administración de MDMA (12.5 mg/kg, i.p.) administrada a una temperatura ambiente de 22°C. Los datos muestran la media \pm E.E.M., n=6. ***P<0.001 frente a Salino/salino, $\Delta\Delta\Delta$ P<0.001 frente a Salino/MDMA. ANOVA de 1-vía seguido del test de Newman-Keuls.

La administración de una dosis baja de MDMA (3mg/kg) a una temperatura ambiente baja de 4°C protegió frente a la administración de una dosis neurotóxica de MDMA (12.5mg/kg) administrada 96h más tarde (Fig. 6a, b).

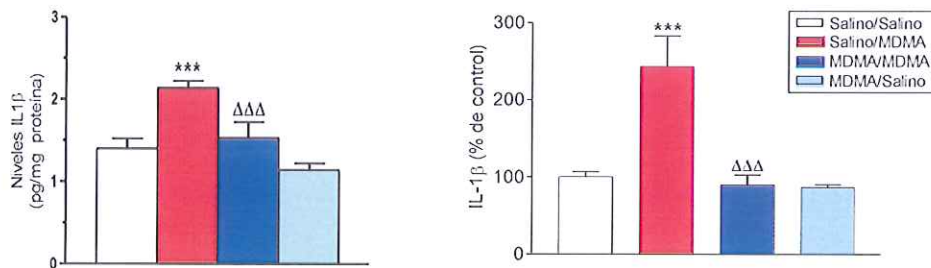


Figura 7. MDMA (3mg/kg) administrada en una temperatura ambiente de 22°C (panel izquierdo) o 4°C (panel derecho) 96h antes de MDMA neurotóxica disminuyó de forma similar los niveles de IL- β en la corteza cerebral 3h después. Los datos muestran la media \pm E.E.M., n=6. ***P<0.001 frente a Salino/salino, $\Delta\Delta\Delta$ P<0.001 frente a Salino/MDMA. ANOVA de 1-vía seguido del test de Newman-Keuls.

Objetivo 8. Determinar el papel de la IL- β como desencadenante del preconditionamiento y de la regulación de otros factores implicados en el preconditionamiento tardío.

Los objetivos anteriormente completados indican un papel importante de la IL- β en la inducción del preconditionamiento. Por tanto, se realizaron estudios para determinar su participación en el desarrollo de la protección y la vía de señalización implicada.

Efecto de la inhibición de caspasa-1 sobre el preconditionamiento



Figura 8. Efecto de la administración de YVAD-CMK sobre (a) la hipertermia producida por MDMA y (b) sobre la protección ejercida por una dosis baja de MDMA administrada 96h frente a la neurotoxicidad serotoninérgica en la corteza cerebral inducida por MDMA. Los datos muestran la media \pm EEM, n=6-7. **P<0.01 frente a salino, Δ P<0.05 frente a MDMA. ANOVA de 1-vía seguido del test de Newman-Keuls.

La administración de una dosis baja de MDMA (3mg/kg) 96h antes de una dosis tóxica de la droga (12.5mg/kg) atenuó la disminución en la densidad de los lugares de unión de 5-HT en la corteza cerebral observada 7 días más tarde (Fig. 8b). La administración de YVAD-CMK (60 ng/animal, i.c.v.) 18h antes de la administración de la dosis baja de MDMA no previno la protección ejercida por dicha dosis.

Efecto de la inhibición de NF κ B sobre el preconditionamiento

La administración del dominio de unión de NEMO (NEMO binding domain, NBD; 36 μ g, i.c.v.) 30 min antes de la administración de la dosis baja de MDMA (3mg/kg) no modificó la disminución en la densidad de lugares de recaptación de 5-HT observada 7 días después de la dosis neurotóxica (Fig. 9).

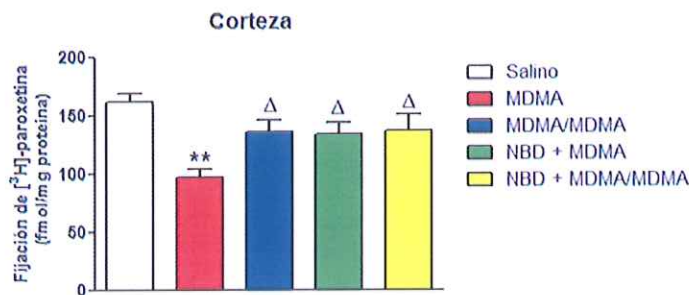


Figura 9. Efecto de la inhibición de NF κ B sobre el preconditionamiento. NBD 30 min antes de la dosis baja de MDMA no modificó la protección frente a la neurotoxicidad por la dosis tóxica administrada 4 días más tarde. Los datos muestran la media \pm EEM, n=6-7. **P<0.01 frente a salino, Δ P<0.05 frente a MDMA. ANOVA de 1-vía seguido del test de Newman-Keuls.

A la vista de estos resultados pero teniendo en cuenta que la neurotoxicidad de MDMA es atenuada por la inhibición de NF κ B mediante la administración de PDTCT (Pirrolidínditiocarbamato de amonio) este se administró (100mg/kg, 2 dosis) 72h antes de la dosis baja de MDMA. Este protocolo no produce por sí mismo protección frente a MDMA neurotóxica.

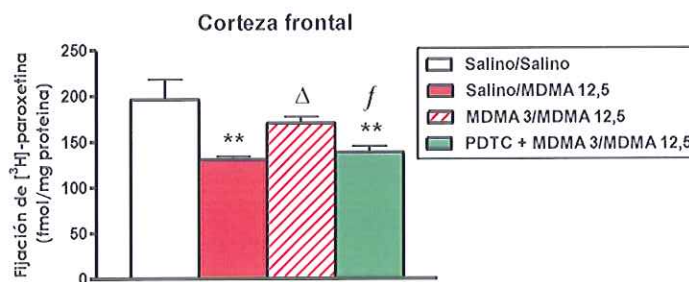


Figura 10. Efecto de la inhibición de NF κ B sobre el preconditionamiento. PDTCT 72h antes de la dosis baja de MDMA previno la protección frente a la neurotoxicidad por la dosis tóxica administrada 4 días más tarde. Los datos muestran la media \pm EEM, n=6-7. **P<0.01 frente a salino, Δ P<0.05 frente a MDMA, f P<0.05 frente a MDMA3 + MDMA12.5. ANOVA de 1-vía seguido del test de Newman-Keuls.

La administración de PDTC previno la protección ejercida por la dosis baja de MDMA frente a la neurotoxicidad producida por la dosis neurotóxica de MDMA (Fig. 10) sin alterar la respuesta hipertérmica de la droga (datos no mostrados).

Efecto de una dosis baja de MDMA sobre los niveles IL-1ra tras MDMA neurotóxica.

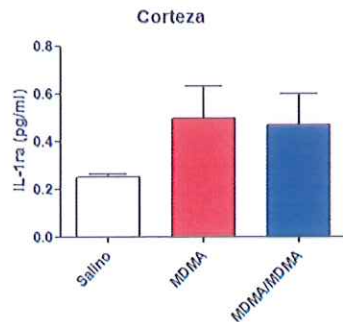


Figura 11. MDMA (12.5mg/kg) produjo un aumento en los niveles del antagonista de IL-1 (IL-1ra) en la corteza cerebral 1h después de su administración. El pretratamiento con una dosis baja de MDMA 96h no modificó este incremento. Los datos muestran la media±E.E.M., n=6.

Objetivo 9. Administración de IL-1β (i.c.v.) 96h antes de la administración de una dosis neurotóxica de MDMA (12.5 mg/kg, i.p.).

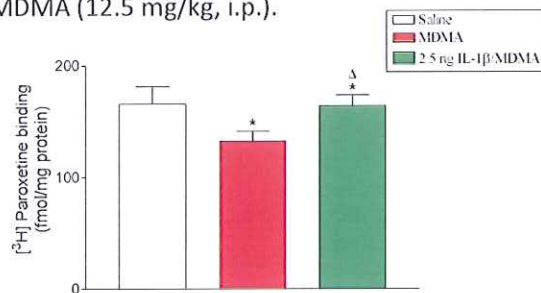


Figura 12. Efecto de la administración de IL-1β (2.5 ng/animal, i.c.v.) 96 h antes de la administración de una dosis neurotóxica de MDMA (12.5 mg/kg, i.p.) sobre la densidad de los lugares de recaptación de 5-HT en la corteza cerebral ipsilateral, 7 días después. Los datos muestran la media±E.E.M., n=6. *P<0.05 vs Salino. ^ΔP<0.05 vs MDMA. ANOVA de 1-vía seguido del test de Newman-Keuls.

La administración de una dosis de IL-1β (i.c.v.) 96h antes de MDMA neurotóxica (12.5mg/kg) produjo protección frente a la disminución en la densidad de los lugares de recaptación de 5-HT en la corteza cerebral ipsilateral (Fig. 12) sin alterar la hipertermia de MDMA (Fig. 13).

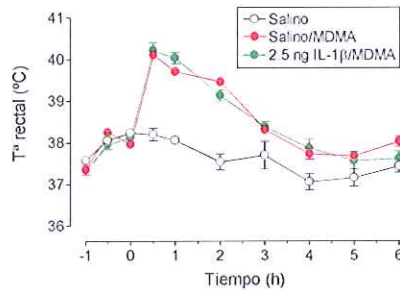


Figura 13. Efecto de la administración de IL-1β (2.5 ng/animal, i.c.v.) 96h antes de la administración de una dosis neurotóxica de MDMA (12.5mg/kg) sobre la hipertermia inducida por la droga. Los datos muestran la media±E.E.M., n=6.

Objetivo nuevo. Efecto de una dosis baja de MDMA sobre la expresión de IκBα.

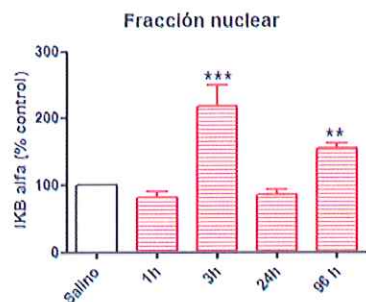


Figura 14. MDMA produjo un aumento en la expresión de IκBα en la fracción nuclear de la corteza 3 h y 96 h tras su inyección. Los datos muestran la media±E.E.M., n=6. **P<0.01. ***P<0.001 vs Salino. ANOVA de 1-vía seguido del test de Newman-Keuls.

Conclusiones

1. El pretratamiento con una dosis baja de MDMA modifica la respuesta inflamatoria tras la administración de una dosis neurotóxica de la droga: inhibe la liberación de IL-1 β mientras que no modifica la liberación de IL-1ra. Este efecto podría en conjunto disminuir la señalización de IL-1 β tras MDMA tóxica y por tanto reducir sus efectos tóxicos.

2. La administración de una dosis baja de MDMA produce un incremento en la expresión nuclear de I κ B α a tiempos cortos tras su administración. Este incremento podría contribuir a la inhibición de la activación de NF κ B y por tanto al incremento en la liberación de IL-1 β que se produce tras la administración de la dosis neurotóxica de la droga.

3. La IL-1 β desempeña un papel fundamental en el acondicionamiento por MDMA.

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

Mayado A, Torres E, Gutierrez-Lopez MD, Colado MI, O'Shea E. Increased interleukin-1beta levels following low dose MDMA induces tolerance against the 5-HT neurotoxicity produced by challenge MDMA. J Neuroinflammation. 2011; 8(1):165.

Torres E, Gutierrez-Lopez MD, Mayado A, Rubio A, O'Shea E, Colado MI. Changes in interleukin-1 signal modulators induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): regulation by CB2 receptors and implications for neurotoxicity. J. Neuroinflammation. 2011; 8(1):53.

Gutierrez-Lopez MD, Llopis N, Feng S, Barrett DA, O'Shea E, Colado MI. Involvement of 2-arachidonoyl glycerol in the increased consumption of and preference for ethanol of mice treated with neurotoxic doses of methamphetamine. Br J Pharmacol. 2010; 160(3):772-83.

MODIFICACIONES DE LA METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO SOBRE LOS PROYECTADOS Y SU JUSTIFICACIÓN:

Cambios en el plan de trabajo:

Se han realizado cambios en el plan de trabajo debidos a dificultades en la obtención en un anticuerpo para el receptor de IL-1 β tipo II que ha sido retirado.

Se ha realizado un estudio de la expresión de I κ B α nuclear con el objetivo de estudiar su posible papel en la activación de NF κ B tras la administración de la dosis tóxica de la droga

OBJETIVOS PLANTEADOS: (Transcribir los del proyecto original)

1. Realizar un estudio curso temporal de los niveles de RNA mensajero de los receptores de IL-1 tipo I (IL-1RI) y tipo II (IL-1RII) tras la administración de una dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.) en diversas áreas cerebrales.

2. Realizar un estudio inmunohistoquímico de la expresión celular de IL-1RI y IL-1RII tras la administración de una dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.). Determinar por co-localización si estos receptores se expresan en neuronas o en células gliales.

3. Determinar, mediante la administración de ciclohexamida, el papel de la síntesis de proteínas en el acondicionamiento *tardío* producido por la administración de una dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.) administrada 96 h antes de una dosis neurotóxica de la droga (12,5 mg/kg, i.p.).

4. a) Establecer la expresión de IL-1RII unido a membrana y en su forma soluble (sIL-1RII) a diferentes tiempos tras la administración de una dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.). b) Determinar los niveles del antagonista de IL-1 (IL-1ra) a diferentes tiempos tras la administración de una dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.).

5. Determinar el papel de sIL-1RII en el preconditionamiento *tardío* mediante la administración de un anticuerpo frente al mismo (i.c.v.) tras la administración de una dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.) administrada 96 h antes de una dosis neurotóxica de la droga (12,5 mg/kg, i.p.).

6. Cuantificar los niveles de IL- β en cerebro a diferentes tiempos tras la administración de una dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.). Estudio inmunohistoquímico para la localización celular de la IL- β .

7. Explorar la influencia de la temperatura ambiente en el desarrollo del preconditionamiento exponiendo a los animales a una temperatura ambiente de 4°C durante la administración de la dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.), 96 h antes de la administración de una dosis neurotóxica de MDMA (12,5 mg/kg, i.p.).

8. Determinar el papel de la IL- β como desencadenante del preconditionamiento y de la regulación de otros factores implicados en el preconditionamiento *tardío*. (a) Administración de ciclohexamida (para determinar el papel de su síntesis), (b) administración de un inhibidor de la caspasa-1 (para determinar el papel de su procesamiento) o (c) administración de anti-IL-1 β (para determinar el papel de su liberación y unión al receptor) durante la administración de la dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.), 96 h antes de la administración de una dosis neurotóxica de MDMA (12,5 mg/kg, i.p.).

9. Administrar IL-1 β (i.c.v.) 96 h antes de la administración de una dosis neurotóxica de MDMA (12,5 mg/kg, i.p.).

OBJETIVOS CONCRETOS ALCANZADOS: (Ordenar de igual forma que los planteados.)

1. Realizar un estudio curso temporal de los niveles de RNA mensajero de los receptores de IL-1 tipo I (IL-1RI) tras la administración de una dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.) en diversas áreas cerebrales.

2. Realizar un estudio inmunohistoquímico de la expresión celular de IL-1RI y IL-1RII (**No es posible completar el objetivo por la retirada del anticuerpo frente a sIL-1RII**) tras la administración de una dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.). Determinar por co-localización si estos receptores se expresan en neuronas o en células gliales.

3. Determinar, mediante la administración de ciclohexamida, el papel de la síntesis de proteínas en el preconditionamiento *tardío* producido por la administración de una dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.) administrada 96 h antes de una dosis neurotóxica de la droga (12.5 mg/kg, i.p.).

4. a) Establecer la expresión de IL-1RII unido a membrana y en su forma soluble (sIL-1RII) a diferentes tiempos tras la administración de una dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.). **No es posible completar el objetivo por la retirada del anticuerpo frente a sIL-1RII.** b) Determinar los niveles del antagonista de IL-1 (IL-1ra) a diferentes tiempos tras la administración de una dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.).

5. Determinar el papel de sIL-1RII en el preconditionamiento *tardío* mediante la administración de un anticuerpo frente al mismo (i.c.v.) tras la administración de una dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.) administrada 96 h antes de una dosis neurotóxica de la droga (12,5 mg/kg, i.p.). **No es posible completar el objetivo por la retirada del anticuerpo frente a sIL-1RII.**

6. Cuantificar los niveles de IL- β en cerebro a diferentes tiempos tras la administración de una dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.).

7. Explorar la influencia de la temperatura ambiente en el desarrollo del preconditionamiento exponiendo a los animales a una temperatura ambiente de 4°C durante la administración de la dosis baja de MDMA (3 mg/kg, i.p.), 96 h antes de la administración de una dosis neurotóxica de MDMA (12.5 mg/kg, i.p.).

8. Determinar el papel de la IL- β como desencadenante del preconditionamiento y de la regulación de otros factores implicados en el preconditionamiento tardío: Administración de un inhibidor de caspasa-1 para evaluar el papel de procesamiento de IL- β y de un inhibidor de NF κ B.

9. Administrar IL-1 β (i.c.v.) 96 h antes de la administración de una dosis neurotóxica de MDMA (12.5 mg/kg, i.p.).

Objetivo nuevo: Determinar la expresión nuclear de I κ B α tras la dosis baja de MDMA (con el fin de determinar su posible papel en el desarrollo de la protección frente a la dosis neurotóxica de MDMA en futuros estudios).

APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN EL ÁREA DE LAS DROGODEPENDENCIAS.

El estudio de los factores implicados en el desarrollo de preconditionamiento es importante para el estudio de los factores que desempeñan un papel importante en la neurotoxicidad de la MDMA. El modelo de preconditionamiento permite la evaluación del papel de estos factores en ausencia de daño neurotóxico que podría por su parte enmascarar la evidencia. Nos permite, por otra parte, la evaluación de mecanismos de defensa endógenos del cerebro frente a toxinas tales como la MDMA que podría a su vez conducir al desarrollo de estrategias de protección o al menos de minimizar el daño.

PATENTES U OTROS RESULTADOS EXPLOTABLES COMERCIALMENTE QUE SEAN CONSECUENCIA DEL PROYECTO.

OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR.

Comunicaciones a congresos:

Autores: Mayado A, Torres E, Peraile I, Gutiérrez-López MD, Colado MI, O'Shea E.

Título: Papel de IL-1 β en el desarrollo del preconditionamiento por exposición a MDMA frente a la neurotoxicidad producida por una dosis posterior mayor de la droga.

Congreso: XIX Reunión de Farmacólogos de la Comunidad de Madrid (Farmadrid)

Tipo de presentación: Poster (P-12)

Lugar de celebración: Madrid.

Fecha: 5 jul. 2010.

Autores: Mayado A, Torres E, Peraile I, Gutiérrez-López MD, Colado MI, O'Shea E.

Título: Pretreatment with low dose MDMA produces long-lasting protection and reduces microglial activation by neurotoxic MDMA without producing changes in the 5-HT transporter.

Congreso: Reunión de la Red de Trastornos Adictivos

Tipo de presentación: Oral y poster

Lugar de celebración: Tarragona.

Fecha: 16 sep. 2009.

Autores: Mayado A, Torres E, Peraile I, Gutiérrez-López MD, Colado MI, O'Shea E.

Título: El pretratamiento con dosis bajas de MDMA produce una protección duradera y reduce la activación microglial inducida por una dosis neurotóxica de MDMA sin producir cambios en el transportador de 5-HT.

Congreso: XVIII Reunión de Farmacólogos de la Comunidad de Madrid (Farmadrid)

Tipo de presentación: Oral (CO-26)

Lugar de celebración: Madrid.

Fecha: 10 jul. 2009.

Documentos adjuntos:

- J Neuroinflammation. 2011; 8(1):165
- J. Neuroinflammation. 2011; 8(1):53
- Br J Pharmacol. 2010; 160(3):772-83
- Farmadrid2010
- Farmadrid 2009
- RTA resumen

En Madrid a 23 de enero de 2012

Esther Oshea