



AYUDAS ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN 2014

Investigador principal: BERRENDERO DÍAZ, Fernando

Nº de expediente: 2014I019

Entidad: UNIVERSITAT POMPEU FABRA

Departamento: Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud

Tipo de investigación: CLÍNICA

Nombre del proyecto: *Exposición a cannabinoides durante la adolescencia y su influencia en la regulación de las memorias aversivas y asociativas de refuerzo: papel del sistema hipocretinérgico*

Número de anualidades: 3

1ª anualidad: 43700

2ª anualidad: 19320

3ª anualidad: 27600

Total concedido: 90620

RESUMEN DEL PROYECTO

El cannabis es la droga ilegal consumida por un mayor porcentaje de jóvenes, siendo la edad media de inicio del consumo de 14,9 años. Esta situación preocupa de manera importante a los profesionales de la salud ya que el consumo precoz de cannabis produce cambios neurobiológicos que podrían constituir un importante factor de riesgo para el desarrollo de trastornos psiquiátricos en el adulto. El cerebro adolescente se encuentra en un estado de maduración que lo hace más sensible a los efectos tóxicos del cannabis. El presente proyecto de investigación pretende estudiar los efectos que la exposición a cannabinoides durante la adolescencia produce en el adulto a dos niveles: en la regulación de la consolidación y extinción de las memorias aversivas, así como en la modulación de las memorias asociativas de refuerzo relacionadas con la recaída a las drogas de abuso. Por otra parte, dada las funciones que el sistema de hipocretinas/orexinas posee, tanto en los procesos emocionales como adictivos, se estudiará si estos neuropéptidos están involucrados en los efectos inducidos por los cannabinoides. Los resultados derivados del proyecto ayudarán a profundizar en el conocimiento de los efectos negativos del consumo de cannabis durante la adolescencia así como en el desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos y preventivos para evitar los mismos.

OBJETIVOS

El **objetivo general** del proyecto es estudiar el efecto de la exposición a THC durante la adolescencia en la regulación de las memorias aversivas así como en la modulación de las memorias asociativas relacionadas con la recaída a las drogas de abuso en la edad adulta. Además, se estudiará el papel del sistema de hipocretinas/orexinas en estos procesos. Para ello se plantean los siguientes **objetivos específicos**:

1. Evaluar el efecto de la exposición a cannabinoides durante la adolescencia en la consolidación y extinción de las memorias aversivas en el adulto mediante estudios comportamentales. Se analizará el efecto de la administración del antagonista hcrr-1 SB334867 así como del antagonista hcrr-2 TCSOX229 en la consolidación y extinción de:

1.1. El condicionamiento al miedo inducido por contexto

1.2. El condicionamiento al miedo inducido por un estímulo sonoro

También se utilizarán ratones wild-type (WT) y knockout (KO) para el hcrr-1 y la prepro-hipocretina

2. Evaluar el efecto de la exposición a cannabinoides durante la adolescencia en la consolidación y extinción de las memorias aversivas en el adulto mediante estudios bioquímicos. Se estudiará el papel del sistema hipocretinérgico en estos efectos
 - 2.1. Se analizará la expresión de c-fos en áreas relacionadas con la consolidación y extinción de las memorias aversivas (IL, PL, amígdala, hipocampo)
 - 2.2. Se analizará el estado del sistema de hipocretinas (doble expresión de c-fos e hipocretina-1) asociado a los procesos de consolidación y extinción de las memorias aversivas
 - 2.3. Se estudiarán posibles cambios plásticos en áreas relacionadas con la consolidación y extinción de las memorias aversivas (morfología de espinas dendríticas en neuronas de IL, PL, amígdala e hipocampo)

3. Evaluar el efecto de la exposición a cannabinoides durante la adolescencia en los procesos de recaída a la búsqueda de reforzantes naturales y drogas de abuso inducidos por factores ambientales asociados. Se analizará el efecto de la administración del antagonista hcrr-1 SB334867 así como del antagonista hcrr-2 TCSOX229. Se realizarán estudios comportamentales y bioquímicos
 - 3.1. Efectos reforzantes y recaída por factores ambientales asociados a la búsqueda de comida mediante un modelo de auto-administración
 - 3.2. Efectos reforzantes y recaída por factores ambientales asociados a la búsqueda de cocaína mediante un modelo de auto-administración intravenosa
 - 3.3. Se analizará el estado del sistema de hipocretinas (doble expresión de c-fos e hipocretina-1), así como la expresión de c-fos en áreas relacionadas con los procesos adictivos

HIPÓTESIS

Estudios previos han descrito que la exposición a cannabinoides durante la adolescencia produce efectos deletéreos sobre la cognición y los estados emocionales en la edad adulta. Sin embargo, los efectos de esta exposición sobre la consolidación y la extinción de las memorias de tipo aversivo no han sido evaluados hasta el presente momento. Asimismo, tampoco es conocido si el consumo de cannabis en la adolescencia modifica las memorias asociativas de refuerzo, tan importantes en los procesos de recaída a las drogas de abuso inducidas por factores ambientales. Por otra parte, estudios recientes han demostrado que las hipocretinas participan en la regulación de las memorias de tipo emocional, así como en los procesos adictivos. La **hipótesis** del presente proyecto de investigación es que la exposición a cannabinoides durante la adolescencia afecta la correcta regulación de las memorias aversivas y asociativas reforzantes lo que podría conducir a un mayor riesgo de padecer ciertas patologías en la edad adulta (síndrome de estrés postraumático, fobias, adicción). Las hipocretinas podrían estar involucradas en estos procesos con lo que constituirían una buena diana terapéutica para la prevención de estas patologías.