

AYUDAS ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN 2014

Investigador principal: MIÑARRO LÓPEZ, José

Nº de expediente: 2014I007

Entidad: UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Departamento: FACULTAD DE PSICOLOGÍA. DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGÍA

Tipo de investigación: BÁSICA

Nombre del proyecto: *Consecuencias del consumo de una dieta rica en grasas ("fast food") y/o de alcohol (botellón: "binge drinking") durante la adolescencia en los procesos de memoria, aprendizaje, interacción social y vulnerabilidad en la adicción a la cocaína.*

Número de anualidades: 3

1ª anualidad: 34.385

2ª anualidad: 17.365

3ª anualidad: 20.700

Total concedido: 7.2450

RESUMEN DEL PROYECTO

La adolescencia es una fase de maduración del cerebro, en donde se producen cambios fisiológicos, psicológicos y en la plasticidad sináptica. Es por ello por lo que el cerebro adolescente es especialmente vulnerable tanto a una incorrecta alimentación (consumo de "Fast food" con alto contenido de grasas saturadas) como al consumo de alcohol. De hecho, el consumo de alcohol en forma de atracón (*binge drinking*) durante los fines de semana y la obesidad en los adolescentes se está convirtiendo en un serio problema para nuestra sociedad. Nuevos hallazgos indican que ambos consumos comparten mecanismos comunes, mediante la activación del sistema de recompensa, estimulando las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral (ATV) que proyectan al sistema límbico (núcleo accumbens estriado dorsal, amígdala, hipocampo y corteza pre-frontal). Estos estudios indican que sujetos con ambos trastornos presentan un deterioro de las vías dopaminérgicas que regulan los sistemas neurales asociados con la sensibilidad al refuerzo y la motivación incentiva, con el aprendizaje y la memoria (condicionamiento), el control de impulsos (inhibición conductual) y reactividad al estrés. El estado nutricional es un importante factor modulador en el desarrollo de la adicción y hay evidencias que apoyan la relación entre el consumo de grasas y la toma de drogas. Por ejemplo, la preferencia o no por la grasa predice el consumo posterior de etanol y animales que ingieren una dieta alta en grasa incrementan el consumo de esta droga. Evidencias clínicas y experimentales indican, además, que el alcohol y las dietas ricas en grasas pueden causar alteraciones en procesos de memoria. Sin embargo, se desconoce la repercusión que ambos consumos, tienen sobre el desarrollo cognitivo y social del adolescente.

Además, no se ha estudiado de forma sistemática el efecto que un consumo alto de grasa durante la adolescencia puede provocar en los efectos reforzantes de la cocaína en la edad adulta, o el efecto que este tipo de dieta puede tener en la reinstauración de la búsqueda de

cocaína (modelos de recaída). Tampoco se ha estudiado como la combinación de este tipo de dieta junto con el consumo intermitente de alcohol (atracones o *binge drinking*) puede influir sobre los procesos adictivos a la cocaína en animales adultos. De hecho los efectos del consumo de grasa sobre las propiedades reforzantes de la cocaína prácticamente no se han evaluado y los estudios que se han realizado presentan serias deficiencias metodológicas, exceptuando el trabajo de Puhl y colaboradores (2011) cuyos resultados indican una mayor vulnerabilidad a la autoadministración de cocaína en animales adultos alimentados con una dieta rica en grasa.

Por tanto, el presente proyecto de investigación pretende plantear dos líneas de trabajo. En primer lugar sería el abordar la posible repercusión que el consumo de grasas saturadas, en presencia o ausencia de alcohol en forma de atracón, puede tener sobre la memoria, el aprendizaje y la conducta social, tanto a medio como a largo plazo, y las posibles diferencias de sexo provocadas por este tipo de consumo. En segundo lugar, pretendemos estudiar el efecto que una dieta rica en grasa consumida durante la adolescencia junto con la exposición intermitente al alcohol puede ejercer sobre los efectos reforzantes de la cocaína en animales adultos y su vulnerabilidad a recaer en la conducta de búsqueda de la droga.

Pretendemos determinar los niveles de leptina y el turnover de DA en el estriado, así como analizar los niveles de expresión glutamatérgica y de los receptores dopaminérgico DRD1 y DRD2 en el hipocampo, lóbulo prefrontal y estriado en los animales tras los diferentes tratamientos. Igualmente pretendemos analizar la expresión génica en diferentes dianas implicadas en la regulación del consumo de etanol, como son el receptor mu-opioide, receptores cannabinoides CB1 y el enzima tirosin hidroxilasa (rM0, rCB1 y TH) en regiones del sistema mesolímbico, Núcleo Accumbens y Área tegmental Ventral, en animales tratados con los diferentes protocolos experimentales.

Los resultados del proyecto nos pueden ayudar a comprender y establecer la posible repercusión de los nuevos patrones de alimentación y consumo de alcohol en periodos críticos de plasticidad cerebral, como es la niñez y la adolescencia, ya que los cambios en dicha plasticidad durante estos periodos pueden causar alteraciones cognitivas y sociales de forma permanente. Este estudio también nos puede ayudar a comprender las diferentes vulnerabilidades a la adicción que se observan en la población general en función de la historia previa en el consumo de alcohol e ingesta de comida y conocer cómo responde el cerebro de un sujeto que consume dietas ricas en grasas, junto con el alcohol, durante la adolescencia. Desde el punto de vista social, los resultados del proyecto pueden ser la base para el desarrollo de campañas de prevención e información en las escuelas y centros educativos.

OBJETIVOS

A) El objetivo general del presente proyecto es abordar la posible repercusión que en los adolescentes el consumo de grasas saturadas, en presencia o ausencia de alcohol, puede

tener sobre los procesos de interacción social, la memoria y el aprendizaje, a medio y largo plazo.

B) Estudiar el efecto que una dieta rica en grasa consumida durante la adolescencia puede ejercer sobre los efectos reforzantes de la cocaína en animales adultos. En ratones que han consumido una dieta equilibrada o rica en grasa durante todo el periodo de la adolescencia, estudiar el efecto de la exposición repetida e intermitente de alcohol durante la adolescencia (modelo de atracones de alcohol) sobre los efectos reforzantes de la cocaína en la edad adulta,

Estos objetivos generales se concretan en los siguientes **objetivos específicos**:

1) Evaluar la actividad motora y ansiedad, después de los diferentes tratamientos (fast-food/binge drinking) en la adolescencia y posteriormente cuando son animales adultos.

2) Evaluar la interacción social después de los diferentes tratamientos (fast-food/binge drinking) en la adolescencia y posteriormente en animales adultos.

3) Evaluar el posible deterioro de la memoria y el aprendizaje después de los diferentes tratamientos (fast-food/binge drinking) en la adolescencia y posteriormente cuando son animales adultos.

4) Estudiar el efecto que una dieta alta en grasa (fast-food) consumida durante la adolescencia (acceso continuo o intermitente) puede ejercer sobre los efectos reforzantes de una dosis no efectiva en el CPL (subumbral) de cocaína en animales adultos.

5) Estudiar el efecto que la exposición intermitente y repetida de etanol (binge-drinking) produce sobre los efectos reforzantes de una dosis no efectiva en el CPL (subumbral) de cocaína en animales adultos que han sido expuestos durante su adolescencia a una dieta alta en grasa (acceso continuo o intermitente)

6) Estudiar el efecto que la exposición intermitente y repetida de etanol (binge-drinking) produce sobre la reinstauración del CPL inducido por cocaína en animales adultos que han sido expuestos durante su adolescencia a una dieta alta en grasa (acceso continuo o intermitente)

7) Determinar los niveles de leptina en suero de los animales tras los diferentes tratamientos. Estudio del efecto que la administración de una dieta alta en grasa durante la adolescencia (continuada o intermitente) produce sobre los niveles de leptina y el turnover de DA en el estriado

8) Analizar los niveles de expresión glutamatérgica y de los receptores dopaminérgicos DRD1 y DRD2 en hipocampo, lóbulo prefrontal y estriado de cerebros de animales de los diferentes grupos, inmediatamente tras los diferentes tratamientos y en animales adultos. Analizar la expresión génica mediante reacción en cadena de polimerasa a tiempo real (rt-PCR), relativa a diferentes dianas implicadas en la regulación del consumo de etanol, receptor mu-opioide, receptores cannabinoides CB1, enzima tirosin hidroxilasa (rM0, rCB1 y TH) en regiones del sistema mesolímbico, núcleo accumbens y área tegmental ventral.

HIPÓTESIS

A) Basándonos en los anteriores antecedentes el presente proyecto pretende abordar la hipótesis de que el consumo de comida rica en grasas (fast-food) y el consumo intermitente de alcohol (botellón, binge drinking) puede dar lugar, a corto y largo plazo, a alteraciones cognitivas (memoria y aprendizaje), de la conducta social y afectar a la reestructuración de la corteza cerebral y del hipocampo, así como la activación de neuronas dopaminérgicas del sistema de recompensa cerebral, (área tegmental ventral y núcleo accumbens). Esta hipótesis podría contestar a la pregunta si el elevado fracaso escolar puede ser explicado en parte por el consumo de este tipo de dietas (rica en grasas) combinadas con el consumo de alcohol en forma de “botellón” (binge drinking).

B) Numerosos estudios realizados en nuestro laboratorio han demostrado que la exposición al etanol de forma intermitente y repetida durante la adolescencia (modelo de atracción de alcohol o *binge drinking*) produce efectos a largo plazo en los animales adultos. Por ejemplo se han observado cambios en los niveles de ansiedad, conducta social, aprendizaje espacial y respuesta a los efectos reforzantes de la MDMA, así como elevaciones en el *turnover* de dopamina en el estriado (Rodríguez-Arias y cols., 2011; Ribeiro Do Couto y cols., 2011, 2012; Vidal-Infer y cols., 2012). Basándonos en estos hallazgos, esperamos que en los animales expuestos a una rica en grasa durante la adolescencia, la administración repetida e intermitente de etanol incremente los efectos reforzantes de la cocaína y su habilidad para reinstaurar la preferencia, una vez extinguido el CPL en mayor medida que en aquellos ratones que se hayan alimentado con una dieta equilibrada.