

## DATOS BÁSICOS DEL PROYECTO

**Número de expediente:** 2020I049

**Tipo de investigación:** UNIVERSIDAD DE GRANADA.

**Nombre del proyecto:** Determinantes neurobiológicos y conductuales en el consumo de alcohol tipo binge en ratas hembra y macho adolescentes: papel de los receptores sigma-1 y su potencial uso como tratamiento farmacológico

**IP:** CRUZ MIGUEL CENDÁN MARTÍNEZ.

**Número de anualidades y concesión para cada año:**

**1ª anualidad:** 28686,37 €

**2ª anualidad:** 4181,08 €

**3ª anualidad:** 2973,42 €

**Total concedido:** 35810,87

**RESUMEN DEL PROYECTO (MÁXIMO 500 PALABRAS):**

El consumo tipo *binge* (o atracón) de alcohol, se caracteriza por el consumo de altas cantidades de alcohol en un espacio temporal breve, y supone un tipo de consumo que implica graves riesgos como daños cerebrales, accidentes o suicidios, entre otros. Principalmente está asociado a personas jóvenes, y además se ha comprobado que es un factor que favorece el alcoholismo a largo plazo. Por tanto, existe una necesidad de conocer los mecanismos neuroanatómicos subyacentes a esta conducta, y buscar posibles tratamientos, entre ellos los farmacológicos. Sin embargo, el estudio del consumo tipo *binge* desde modelos animales es muy complicado, al implicar una autoadministración voluntaria de altas cantidades de una sustancia inicialmente aversiva para la rata, como es el alcohol. A pesar de la dificultad para implementar estos modelos, nuestro grupo de investigación ha desarrollado paradigmas de inducción de consumo de alcohol tipo *binge* tanto para ratas adolescentes como adultas. Además, estos modelos permiten comparar las respuestas en ambos sexos, puesto que está ampliamente constatado que tanto en humanos como en animales, existen patrones de consumo diferentes según el género. Por otro lado, los receptores sigma-1 están siendo considerados actualmente como una diana potencial para el tratamiento del abuso de alcohol. Se ha comprobado que los antagonistas sigma-1 reducen el consumo de alcohol en modelos no *binge* y tipo *binge*. Por lo tanto, en el presente proyecto de investigación se busca ampliar nuestro conocimiento tanto conductual como neuroanatómico asociado al consumo de alcohol tipo *binge* comparando animales adolescentes y adultos de ambos sexos, y su modulación por los receptores sigma-1. Para ello, realizaremos estudios neuroanatómicos mediante la medición de la actividad cerebral de la C-Fos en áreas del circuito de recompensa cerebral (área del tegmento ventral, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal) en dos modelos de consumo voluntario de alcohol tipo *binge* y evaluaremos también el efecto de la administración de antagonistas de receptores sigma-1. También evaluaremos la respuesta en ratas knockout para el receptores sigma-1 (KO). Por lo tanto, esperamos detectar que áreas cerebrales están implicadas en el consumo de alcohol tipo *binge* y que el bloqueo del receptor sigma-1 (mediante fármacos antagonistas o en ratas KO) reduzca la ingesta de alcohol. Además, mediremos la expresión de los receptores sigma-1 en las áreas cerebrales del circuito de recompensa indicadas. Igualmente, comprobaremos si existen diferencias entre las ratas hembra y macho de diferentes edades a nivel cerebral y conductual. Estas aproximaciones nos podrán aportar evidencias muy valiosas para el avance en el conocimiento de las bases neuroanatómicas del consumo de

alcohol tipo *binge*, y además podría implicar el desarrollo de una alternativa terapéutica potencial para el tratamiento del alcoholismo dada la escasez de terapias farmacológicas disponibles actualmente.

El consumo tipo *binge* (o atracón) de alcohol, se caracteriza por el consumo de altas cantidades de alcohol en un espacio temporal breve, y supone un tipo de consumo que implica graves riesgos como daños cerebrales, accidentes o suicidios, entre otros. Principalmente está asociado a personas jóvenes, y además se ha comprobado que es un factor que favorece el alcoholismo a largo plazo. Por tanto, existe una necesidad de conocer los mecanismos neuroanatómicos subyacentes a esta conducta, y buscar posibles tratamientos, entre ellos los farmacológicos. Sin embargo, el estudio del consumo tipo *binge* desde modelos animales es muy complicado, al implicar una autoadministración voluntaria de altas cantidades de una sustancia inicialmente aversiva para la rata, como es el alcohol. A pesar de la dificultad para implementar estos modelos, nuestro grupo de investigación ha desarrollado paradigmas de inducción de consumo de alcohol tipo *binge* tanto para ratas adolescentes como adultas. Además, estos modelos permiten comparar las respuestas en ambos sexos, puesto que está ampliamente constatado que tanto en humanos como en animales, existen patrones de consumo diferentes según el género. Por otro lado, los receptores sigma-1 están siendo considerados actualmente como una diana potencial para el tratamiento del abuso de alcohol. Se ha comprobado que los antagonistas sigma-1 reducen el consumo de alcohol en modelos no *binge* y tipo *binge*. Por lo tanto, en el presente proyecto de investigación se busca ampliar nuestro conocimiento tanto conductual como neuroanatómico asociado al consumo de alcohol tipo *binge* comparando animales adolescentes y adultos de ambos sexos, y su modulación por los receptores sigma-1. Para ello, realizaremos estudios neuroanatómicos mediante la medición de la actividad cerebral de la C-Fos en áreas del circuito de recompensa cerebral (área del tegmento ventral, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal) en dos modelos de consumo voluntario de alcohol tipo *binge* y evaluaremos también el efecto de la administración de antagonistas de receptores sigma-1. También evaluaremos la respuesta en ratas knockout para el receptores sigma-1 (KO). Por lo tanto, esperamos detectar que áreas cerebrales están implicadas en el consumo de alcohol tipo *binge* y que el bloqueo del receptor sigma-1 (mediante fármacos antagonistas o en ratas KO) reduzca la ingesta de alcohol. Además, mediremos la expresión de los receptores sigma-1 en las áreas cerebrales del circuito de recompensa indicadas. Igualmente, comprobaremos si existen diferencias entre las ratas hembra y macho de diferentes edades a nivel cerebral y conductual. Estas aproximaciones nos podrán aportar evidencias muy valiosas para el avance en el conocimiento de las bases neuroanatómicas del consumo de alcohol tipo *binge*, y además podría implicar el desarrollo de una alternativa terapéutica potencial para el tratamiento del alcoholismo dada la escasez de terapias farmacológicas disponibles actualmente.