



**Nombre del proyecto:**

“Alteraciones en el sistema endocannabinoide y su implicación en el elevado consumo y preferencia por etanol producido por dosis neurotóxicas de MDMA en el ratón”.

**Investigador principal:** Dña. M<sup>a</sup> Isabel Colado Megía. Dra. en Farmacia. Profesora Titular

**Entidad y Centro:** Universidad Complutense Facultad Medicina, Departamento Farmacología.

**Resumen del proyecto**

El consumo de MDMA se produce en el contexto de un claro patrón de policonsumo de tal forma que los consumidores de éxtasis emplean otras sustancias con una frecuencia elevada, entre ellas destaca el etanol. La administración de MDMA en el ratón produce a largo plazo un efecto neurotóxico selectivo sobre el sistema dopaminérgico. El daño neuronal se manifiesta como una disminución de la concentración de dopamina y una reducción en la densidad del transportador de dopamina en estriado y núcleo accumbens. Datos recientes obtenidos en nuestro laboratorio indican que los ratones pre-expuestos a una dosis neurotóxica de MDMA muestran un aumento en el consumo y preferencia por etanol en comparación con aquellos inyectados con suero salino. Estos ratones son menos sensibles a los efectos hipnótico/sedantes del etanol y muestran alteraciones en el desarrollo de tolerancia rápida al efecto hipotérmico del etanol. El aumento en el consumo y preferencia por etanol parece estar relacionado con la disminución en la actividad dopaminérgica (neurotoxicidad) que induce la MDMA sobre el sistema dopaminérgico. Datos procedentes de la literatura indican que diversas manipulaciones farmacológicas que producen hipoactividad dopaminérgica originan alteraciones en la concentración cerebral de endocannabinoides. Además, ambos sistemas cannabinoide y dopaminérgico participan en las propiedades de refuerzo de las drogas de abuso incluyendo el etanol. Parece razonable pensar que la administración de una dosis neurotóxica de MDMA produzca, además de una hipoactividad dopaminérgica, una alteración en las vías de señalización del receptor cannabinoide CB1 que contribuyera al aumento en el consumo y preferencia por etanol y de la resistencia a los efectos agudos del etanol. Los objetivos generales de este proyecto de investigación son los siguientes: 1) Evaluar si la neurotoxicidad que induce la MDMA sobre las neuronas dopaminérgicas produce un aumento en las vías de señalización del receptor CB1 en el cerebro límbico anterior del ratón C57BL/6J. 2) Evaluar la neurotoxicidad inducida por MDMA en ratones carentes (knock out) del gen que codifica para el receptor cannabinoide CB1 ó para la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y determinar el consumo y preferencia por etanol en ambos knock out. Comparar los resultados con los obtenidos en ratones knock out CB1 ó FAAH no tratados con MDMA. 3) Evaluar si el aumento en el consumo y preferencia por etanol es evidente tras la administración de metanfetamina en ratones C57BL/6J, la cual produce a largo plazo un efecto neurotóxico selectivo sobre neuronas dopaminérgicas en el ratón al igual que la MDMA. Se evaluará también si el aumento en el consumo y preferencia por etanol es evidente tras la lesión de neuronas dopaminérgicas producida por neurotoxinas que carecen de efectos psicótropos como el MPTP.