

## AYUDAS ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN 2014

Investigadora principal: VALVERDE GRANADOS, Olga

Nº de expediente: 2014I020

Entidad: UNIVERSITAT POMPEU FABRA

Departamento: Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud

Tipo de investigación: BÁSICA

Nombre del proyecto: *Efectos de un modelo de privación materna sobre el consumo de alcohol y cannabinoides en el ratón adolescente*

Número de anualidades: 3

1ª anualidad: 30.000

2ª anualidad: 27.888

3ª anualidad: 29.325

Total concedido: 87.213

### RESUMEN DEL PROYECTO

El alcohol y los cannabinoides son las dos drogas (legal e ilegal respectivamente) de mayor consumo entre la población adolescente. En el caso del alcohol, la forma de consumo más frecuente entre jóvenes es la forma de alcohol en forma de atracón, recogida ya como tipo de consumo abusivo en el DSM-5. Ambas drogas son percibidas por la población adolescente/joven como sustancias de baja peligrosidad. Sin embargo, diferentes estudios básicos y clínicos alertan del riesgo del consumo de sustancias en épocas de especial vulnerabilidad. Estas épocas se asocian con un sistema nervioso central inmaduro, en el cuales la plasticidad cerebral es elevada y por tanto la posibilidad de que las drogas produzcan alteraciones irreversibles en los circuitos que controlan la motivación y el placer.

Por otra parte, es conocido que existen diferentes factores ambientales que influyen de forma decisiva en la instauración, progresión y mantenimiento de un proceso adictivo. Entre ellas, nos ha interesado la "deprivación materna con destete temprano en el ratón" por ser un modelo de abandono o negligencia postnatal, que se inicia desde las primeras etapas tras el nacimiento y que tiene un impacto probado en el desarrollo de las funciones emocionales, motivacionales y cognitivas del individuo adolescente y adulto.

Con estos antecedentes, nuestra **hipótesis de trabajo** propone que el estrés inducido por la deprivación materna en edades tempranas predispone a la vulnerabilidad en el consumo de alcohol (en forma de atracón) y de cannabinoides durante la adolescencia y que posteriormente, en la edad adulta, el impacto de dicho consumo de drogas (alcohol, cannabinoides o la combinación de ambos) puede generar el desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos, en especial, alterando funciones cognitivas, emocionales y motivacionales.

Con esta hipótesis, nuestro **objetivo** es demostrar la existencia de un fenotipo comportamental y neuroquímico en el animal de experimentación expuesto a un modelo de deprivación materna durante la etapa postnatal. Caracterizaremos este fenotipo en relación con el consumo de alcohol en forma de atracón ("drinking in the dark test"), cannabinoides y la combinación de ambos. Queremos también investigar el posible desarrollo de trastornos motivacionales en relación con el consumo de drogas, cognitivos o emocionales cuando el animal (tratado con alcohol o cannabinoides en la adolescencia) alcanza la edad adulta. Para el desarrollo de nuestro proyecto, utilizaremos una **metodología comportamental y neuroquímica** en el ratón C57BL/6J, por ser este animal el que con más facilidad consume alcohol. Los modelos comportamentales (para evaluar efectos de recompensa del alcohol y cannabinoides, ansiedad, modelos de síntomas depresivos, aprendizaje y memoria) están todos puesto a punto en nuestro laboratorio.

Por otra parte, evaluaremos alteraciones neuroquímicas y neuroinflamatorias para identificar posibles biomarcadores relacionados con los trastornos abordados y para ello, determinaremos en distintas etapas del proyecto, niveles de factores neurotróficos como BDNF, citokinas como IL-6, IL-1beta, TNF-alpha. Evaluaremos también la vía del metabolismo del triptófano (vía de las kinureninas) y los niveles de alcohol en plasma (BEC) en colaboración con el equipo de proteómica del IMIM-Hospital de Mar. El desarrollo de nuestro proyecto proporcionará información valiosa acerca de la neurobiología del consumo de alcohol y cannabinoides en la época adolescente y de las consecuencias a largo plazo de dicho consumo. Nuestro proyecto de carácter básico experimental está coordinado con un estudio clínico que aborda cuestiones complementarias a las aquí planteadas en humanos. El conjunto de nuestra investigación (básica y clínica) esperamos que contribuya al desarrollo de políticas preventivas y aproximaciones terapéuticas más apropiadas para minimizar el impacto del consumo de drogas en adolescentes y jóvenes.

## OBJETIVOS

---

En base a nuestra hipótesis **nuestro objetivo general** es identificar los efectos del maltrato o abandono precoz durante las etapas primeras de la vida sobre el consumo de alcohol en forma de atracón y cannabis (o ambos conjuntamente) en la época adolescente. Evaluar las características de este consumo adolescente y estudiar en una etapa posterior (en la edad adulta) las consecuencias del consumo sobre comportamientos de tipo emocional, de tipo adictivo y en las funciones cognitivas forma también parte de nuestro objetivo. Este estudio se realizará en el *animal de experimentación* y nuestro *proyecto está coordinado* con un estudio clínico que pretende aproximar el mismo problema en pacientes con trastornos por uso de sustancias.

Nuestro objetivo general puede desglosarse en los siguientes **objetivos específicos** que abordaremos de forma experimental:

- 1.- Desarrollo y puesta a punto de un **modelo de privación maternal con destete temprano** en nuestras condiciones experimentales en **ratones C57BL/6J**. Evaluación de la **conducta maternal** durante el periodo de lactancia. Comparación con animales criados en condiciones estándar. Estudio en las camadas (machos y hembras) del **comportamiento general y emocional**.
- 2.- Evaluación del **consumo de alcohol en atracón (Modelo de “Drinking in the Dark test, DID test)** puesto a punto en nuestro laboratorio, en las camadas expuestas a la privación maternal cuando alcancen el periodo de la adolescencia. Evaluaremos las características del consumo de **cannabinoides** y también las características del consumo conjunto de **alcohol y cannabinoides** en distintos paradigmas experimentales para el estudio de las conductas adictivas.
- 3.- Estudiar durante la **edad adulta** de estos animales expuestos a las condiciones experimentales descritas (privación maternal y consumo de drogas durante la adolescencia) alteraciones relacionadas con el comportamiento emocional, la posible vulnerabilidad al consumo de drogas y alteraciones de tipo cognitivas.
- 4.- Identificar **alteraciones neuroquímicas** asociadas al consumo de alcohol en atracón, del consumo de cannabinoides y de la asociación de ambos en animales expuestos al procedimiento de privación maternal (machos y hembras). Identificación de posibles biomarcadores asociados a estos consumos.
- 5.- Analizar en cada una de las fases de nuestro estudio las posibles **diferencias relacionadas con el sexo** de los animales en función de las pruebas comportamentales y neuroquímicas que se van a realizar para alcanzar los objetivos descritos.

## HIPÓTESIS

---

De acuerdo a los datos existentes en la literatura y con la introducción aportada, nuestra **hipótesis de trabajo** propone distintas cuestiones necesarias de ser analizadas. Así, una **primera cuestión** para investigar es que los factores de *vulnerabilidad ambiental* son extremadamente importantes para la instauración y desarrollo del proceso adictivo y para las consecuencias que puede tener a largo plazo la exposición temprana a drogas de abuso. En este sentido, hemos prestado atención a un *modelo de separación maternal con destete precoz en ratón*, como modelo de abandono o maltrato temprano. Dicho modelo ha sido descrito como un modelo válido para inducir en etapas posteriores de la vida, síntomas de ansiosos y depresivos.

Una **segunda cuestión** propone que la situación de “abandono” o “negligencia” en épocas tempranas de la vida tiene un impacto importante en la función del SNC, ya que se trata de un sistema aún en desarrollo y por tanto con una gran plasticidad. Por tanto el modelo de separación maternal puede afectar a los circuitos del refuerzo proporcionando una mayor vulnerabilidad al consumo de sustancias. Para confirmar nuestra hipótesis, estudiaremos dos de las drogas de mayor consumo entre adolescentes y jóvenes en la actualidad. Una de ellas es el *alcohol*, la droga legal en la cultura occidental de mayor consumo y en particular evaluaremos su impacto tras su consumo en forma de atracón y la segunda es el *cannabis*, la droga ilegal de mayor consumo entre jóvenes y adolescentes, droga con un perfil farmacológico diferente.

Una **tercera cuestión** importante a resolver es la evaluación de las *consecuencias a largo plazo* (sobre comportamientos emocionales, cognitivos y el desarrollo de la adicción) que puede tener el consumo de alcohol en atracón y cannabinoides al llegar la edad adulta de estos individuos que han consumido durante la adolescencia.