



JUSTIFICACION DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS

MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1ª ANUALIDAD

2ª ANUALIDAD

3ª ANUALIDAD

FINAL

**Número Expediente:** 2010/005

**Investigador Principal:** Jorge CAMARASA GARCÍA

**Otros Investigadores:** Elena ESCUBEDO RAFA; David PUBILL SÁNCHEZ; José M. MARTINEZ CLEMENTE

**Colaboradores:** Mercé Pallàs Lliberia; Antoni Camins Espuny

**Título Proyecto o subproyecto:** Caracterización farmacológica y neurotoxicológica de una nueva sustancia psicoactiva, la mefedrona, a fin de determinar los posibles efectos de su consumo en humanos

**Título Proyecto coordinado en el que se integra** (Sólo en caso de ser un subproyecto)

**Organismo:** Universidad de Barcelona

**Centro:** Facultad de Farmacia

**Departamento:** Farmacología y Química Terapéutica

**Comunidad Autónoma:** Cataluña

**Duración:** 3 años

**Fecha de inicio:** 01-01-2011

**Fecha de finalización:** 31-12-2013

**Año Convocatoria:** 2010

**Área Temática:** 8. Investigaciones sobre nuevas sustancias psicoactivas para conocer las principales características de estas sustancias en humanos, así como sus patrones de consumo.

**Palabras Clave:** mefedrona; beta-ceto-anfetaminas; dopamina; serotonina

**RESUMEN:** (Objetivo, ámbito de estudio, sujetos de estudio, instrumentalización, resultados, conclusiones. Máximo 2.000 palabras.)

LA IRRUPCIÓN EN EL MERCADO DE NUEVAS DROGAS PSICOESTIMULANTES DE SÍNTESIS COMO LA MEFEDRONA, HACE QUE SEA DEL TODO NECESARIO EL CONOCER SU PERFIL FARMACOLÓGICO Y TOXICOLÓGICO.



Ésta es una nueva sustancia psicoactiva de la que tan sólo tenemos noticia de alguno de sus efectos. Su incursión en la Unión Europea se hace a través del Reino Unido (donde se han descrito dos muertes). En España, la primera noticia de su presencia en locales nocturnos es de abril del 2010.

Resultados:

- 1.- Se han caracterizado las dianas farmacológicas (dopaminérgicas y serotoninérgicas) de la mefedrona
- 2.- Se ha caracterizado el perfil farmacológico comparativo de tres nuevas catinonas (mefedrona, metilona y butilona).
- 3.- Se ha establecido el perfil farmacocinético en rata de la mefedrona, estableciéndose por primera vez un modelo PK/PD para las catinonas mefedrona y metilona.
- 4.- Se ha demostrado la neurotoxicidad de mefedrona y metilona en ratón evaluándose distintas pautas de tratamiento.

Conclusiones:

La mefedrona es una nueva sustancia psicoestimulante con dianas farmacológicas en los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico. La actividad psicoestimulante es dosis-dependiente y anulable por antagonistas dopaminérgicos y/o serotoninérgicos. Tiene un potencial adictivo (evidenciado por el paradigma de la preferencia condicionada de lugar) así como una neurotoxicidad diferencial dependiente de la especie que se traduce en una pérdida de la memoria espacial.

**ARTÍCULOS PUBLICADOS COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN:** (Se adjuntarán tres separatas de cada uno de ellos)

- 1.- Martínez-Clemente, J., Escubedo, E., Pubill, D., Camarasa, J.  
Interaction of mephedrone with dopamine and serotonin targets in rats.  
Eur. Neuropsychopharmacol. (2012) 22: 231-236 (Ya enviado en informes previos).
- 2.- López-Arnau, R., Martínez-Clemente, J., Pubill, D., Escubedo, E., Camarasa, J.  
Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone.  
Br. J. Pharmacol (2012) ) 167:407-420 (Ya enviado en informes previos).
- 3.- Martínez-Clemente, J., López-Arnau, R., Carbó M., Pubill, D., Camarasa, J., Escubedo, E.,  
In vivo pharmacokinetics and PK/PD modeling of mephedrone in rats.  
Psychopharmacology (2013) 229:295-306. (Se adjuntan 3 separatas)
- 4.- López-Arnau, R., Martínez-Clemente, J., Carbó, M., Pubill, D., Escubedo, E., Camarasa, J.  
An integrated pharmacokinetic and pharmacodynamic study of methylone following intravenous and oral administration to rats.  
Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat. (2013) 45:64-72. (Se adjuntan 3 separatas)
- 5.- Martínez-Clemente, J., López-Arnau, R., Abad, S., Pubill, D., Escubedo, E., Camarasa, J.  
Dose and time-dependent selective neurotoxicity induced by mephedrone in mice.  
Plos One. En evaluación. (Se adjuntan 3 copias del manuscrito)
- 6.- López-Arnau, R., Martínez-Clemente, J., Abad, S., Pubill, D., Camarasa, J., Escubedo, E.  
Repeated doses of methylone, a new drug of abuse, induce changes in serotonin and dopamine systems in the mouse.  
Psychopharmacology En evaluación. (Se adjuntan 3 copias del manuscrito)

**Comunicaciones a Congresos Nacionales/Internacionales y publicadas.**

- a.- Characterization of the pharmacological targets of mephedrone, a new drug of abuse.  
Martinez-Clemente, J.; Escubedo, E.; Pubill, D.; Camarasa, J.  
15th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Budapest (Hungria) 2011  
Publicado en: Eur. J. Neurol. (2011); 18(2):302.
- b.- Neurochemical profile of new beta-keto amphetamines: mephedrone and butylone.  
Martinez-Clemente, J.; López-Arnau, R.; Pubill, D.; Escubedo, E.; Camarasa, J.



XXXIII Congreso de la SEF. Málaga (2011)

Publicado en: Basic Clin Pharmacol Toxicol (2011) 109:23.

c.- The neuropharmacology of psychostimulant cathinone derivatives used as drugs of abuse.

Martinez-Clemente, J.; López-Arnau, R.; Pubill, D.; Escubedo, E.; Camarasa, J.

6th European Congress of Pharmacology. Granada (2012)

Publicado en: pA2 online (2012); 10(3):402P

d.- Pharmacokinetic analysis of mephedrone and methylone after intravenous and oral administration in rats.

López-Arnau, R.; Martinez-Clemente, J.; Carbó, M.; Pubill, D.; Camarasa, J.; Escubedo, E.

6th European Congress of Pharmacology. Granada (2012)

Publicado en: pA2 online (2012); 10(3):404P

e.- Evidence of neurotoxicity and cognitive impairment induced by methylone in rats.

López-Arnau, R.; Martinez-Clemente, J.; Pubill, D.; Camarasa, J.; Escubedo, E.

17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. Cape Town (Sudáfrica) Julio 2014

f.- Monoaminergic neurotoxicity and depressive-like behavior induced by mephedrone in mice.

Martinez-Clemente, J.; López-Arnau, R.; Pubill, D.; Escubedo, E.; Camarasa, J.

17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. Cape Town (Sudáfrica) Julio 2014

#### **MODIFICACIONES DE LA METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO SOBRE LOS PROYECTADOS Y SU JUSTIFICACIÓN:**

No se han producido modificaciones sustantivas con respecto al proyecto presentado

#### **OBJETIVOS PLANTEADOS** : (Transcribir los del proyecto original)

Para la última anualidad y teniendo en cuenta el Plan de Trabajo propuesto:

Los objetivos concretos son:

- 1.- Determinar la citotoxicidad de mefedrona y otras catinonas.
- 2.- Determinar la neurotoxicidad comparada de catinonas y de preferencia condicionada de lugar.
- 3.- Determinar si un régimen neurotóxico Implica algún déficit cognitivo inducido por catinonas.

**OBJETIVOS CONCRETOS ALCANZADOS:** (Ordenar de igual forma que los planteados. En el caso de proyectos coordinados, el coordinador deberá describir además el desarrollo de la coordinación entre subproyectos en este año, y los resultados de dicha coordinación con relación a los objetivos globales del proyecto).

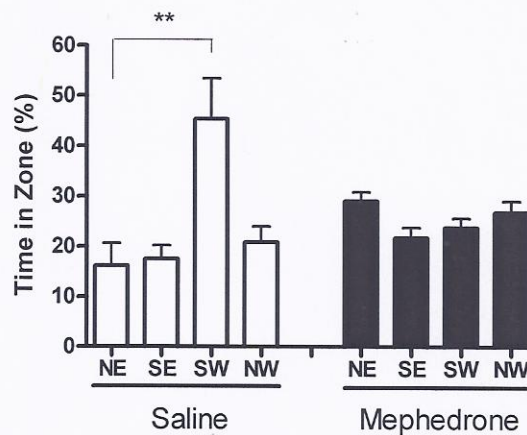
1.- Citotoxicidad de mefedrona y metilona: En cultivos de neuronas corticales de ratón, la mefedrona (80  $\mu$ M - 1 mM) actuando durante 24 o 48 h provoca un descenso de la viabilidad neuronal (medido por el test de la MTT) concentración-dependiente. El valor calculado de la DL50 de la mefedrona tras 24h de incubación fue de  $242.72 \pm 40.66 \mu$ M muy superior ( $p < 0.01$ ) del obtenido tras 48 h de incubación ( $115.94 \pm 16.58 \mu$ M). En el caso de la metilona, ésta tan sólo provocó la muerte neuronal a concentraciones superiores a 300  $\mu$ M, siendo el valor de la DL50 superior a 1 mM por lo que se descarta un efecto citotóxico de esta catinona (véase manuscritos en evaluación de neurotoxicidad adjuntos).

2.- Neurotoxicidad comparada de mefedrona y metilona. Todos los tratamientos con mefedrona provocaron una conducta agresiva e hipertermia. En el caso de un tratamiento que simula un consumo



de fin de semana, mefedrona indujo una pérdida de transportadores acompañada de un descenso de los enzimas responsables de la síntesis de dopamina y serotonina sobre todo en córtex frontal indicativos de lesión de los terminales neuronales. En el caso de la metilona se evidenció un proceso de astrogliosis en el CA1 y el giro dentado del hipocampo de ratón, a la vez que se demostró un incremento de la inmovilidad en el test de la natación forzada, indicativo de conducta depresiva (véase manuscritos en evaluación de neurotoxicidad adjuntos).

3.- Evaluación del déficit cognitivo inducido por mefedrona y metilona. Tanto la mefedrona (3x25 mg/Kg durante 2 días) como la metilona (4x20 mg/Kg en 1 día) produjeron un déficit cognitivo evaluado en el laberinto acuático de Morris 7 días después de finalizar el tratamiento. Véase la figura siguiente correspondiente a los resultados de mefedrona (Manuscrito en preparación).



#### **APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN EL ÁREA DE LAS DROGODEPENDENCIAS.** (En caso de memoria final)

La irrupción en el mercado de nuevas drogas psicoestimulantes de síntesis, inicialmente a través de Internet y, posteriormente, estableciéndose en el mercado callejero de drogas de síntesis, hace que sea del todo necesario el conocer su perfil farmacológico y toxicológico. Los resultados derivados del presente Proyecto han servido para establecer el perfil de las nuevas catinonas. A nivel preclínico hemos evidenciado el papel de estas sustancias en el sistema dopaminérgico/serotonérgico lo que les confiere una similitud farmacológica con las anfetaminas psicoestimulantes.

Ello supone sentar las bases mecánicas para poder llevar a cabo estudios ulteriores acerca de la prevención/tratamiento de la drogodependencia a dichas sustancias en humanos

#### **PATENTES U OTROS RESULTADOS EXPLOTABLES COMERCIALMENTE QUE SEAN CONSECUENCIA DEL PROYECTO.** (En caso de memoria final)

Debido al carácter de investigación preclínica pura, no se han producido patentes u otros resultados explotables comercialmente como consecuencia del presente Proyecto



MINISTERIO DE SANIDAD,  
SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

SECRETARÍA DE ESTADO  
SERVICIOS SOCIALES E  
IGUALDAD

DELEGACIÓN DEL GOBIERNO  
PARA EL PLAN NACIONAL  
SOBRE DROGAS

**OTRAS SUBVENCIONES O RECURSOS (INCLUIDOS FONDOS PROPIOS) QUE FINANCIAN ESTE PROYECTO O PENDIENTES DE RESOLUCIÓN:** importe, procedencia y aplicación

Parte del material fungible que se ha consumido en el presente proyecto ha sido financiado con cargo a los proyectos SAF2010-15948 (Ministerio de Ciencia e Innovación) concedido a E. Escubedo y SGR977 (Generalitat de Catalunya) concedido a D. Pubill

**SUBVENCIONES O AYUDAS SOLICITADAS PARA ESTE PROYECTO Y NO CONCEDIDAS:** organismo, convocatoria y cantidad.

**OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR**

En esta fecha se remite también por correo electrónico, a la dirección [pndinvestigacion@msssi.es](mailto:pndinvestigacion@msssi.es) la presente memoria.

En Barcelona.... a .27.... de ..enero..... de 2014

FIRMA