

## AYUDAS ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE DROGODEPENDENCIAS EN EL AÑO 2016.

<b>INVESTIGADORA PRINCIPAL: ELENA ESCUBEDO RAFA</b>
<b>Número de expediente: 2016I004</b>
<b>Entidad: UNIVERSIDAD DE BARCELONA</b>
<b>Tipo de investigación: BÁSICA</b>
<b>Nombre del proyecto: Investigación traslacional (preclínica y clínica) de la interacción entre el alcohol y una nueva droga psicoestimulante, la 3,4-metilendioxirovalerona.</b>
<b>PROYECTO COORDINADO CON 2016I003 IP: CLARA PÉREZ MAÑÁ</b>
Nombre del subproyecto: Potencial abuso, farmacología humana e interacción con alcohol de la metilendioxirovalerona.
<b>Número de anualidades: 3</b>
<b>1ª anualidad: 17.464€</b>
<b>2ª anualidad: 5.175€</b>
<b>3ª anualidad: 7.475€</b>
<b>Total concedido: 30.114€</b>
<b>NECESIDAD Y BENEFICIOS DE LA COORDINACIÓN:</b>
<p>De todos es conocida la importancia de trasladar los datos de la experimentación animal a la clínica humana. La necesidad de dicha traslación es mucho más evidente en este caso ya que los datos que tenemos sobre la MDPV son muy escasos. Es precisamente en este contexto que se presenta un Proyecto que pretende aunar los esfuerzos procedentes de un grupo de investigación dedicado a la preclínica de las nuevas drogas psicoestimulantes y de otro dedicado a la investigación clínica de las drogas de abuso.</p> <p>La composición de ambos grupos (básico y clínico) asegura el buen devenir del Proyecto ya que el grupo de la Universidad de Barcelona es el único en España que ha publicado trabajos sobre catinonas en animales de laboratorio y el grupo del IMIM también es el único en nuestro país que ha llevado a cabo el estudio clínico de una catinona. Así la experiencia en cuanto a los efectos de la MDPV en animales del grupo de la Universidad de Barcelona ha servido para diseñar los proyectos de ensayos clínicos que se presentan, en cuanto a dosis, vías, interacciones y posibles efectos adversos se refiere.</p> <p>Se asegura por tanto una coexistencia en el tiempo entre la investigación preclínica y la clínica, hecho éste del todo imprescindible para una correcta e inmediata traslación ya que se trata de llevar a cabo el primer estudio clínico controlado con la MDPV y que debe basarse en los resultados obtenidos a nivel experimental.</p> <p>Ambos grupos ya han colaborado en un trabajo preclínico sobre MDPV cuya publicación está en vías de revisión (López-Arnau y col., en revisión), por lo que existe ya una experiencia de colaboración entre ambos. Obviamente la comunicación fluida, que ya existe en la actualidad entre los dos grupos, se reforzará en este caso, a fin de evaluar de forma continuada los datos obtenidos en ambos subproyectos, lo que constituye una real "coordinación". Además y por la propia naturaleza de los experimentos, se trata de un Proyecto multicéntrico a desarrollar en la Universidad de Barcelona y en la Fundació Institut Mar d'Investigacions Mèdiques.</p>

## RESUMEN DEL PROYECTO

Desde hace unos años han hecho su aparición en el mercado ilegal unas nuevas drogas psicoestimulantes (NDP), conocidas como catinonas sintéticas. Debido a su elevado poder psicoestimulante y empatógeno, son la alternativa a la cocaína o el éxtasis. Se consumen habitualmente asociadas al alcohol.

De entre todas las NDP, la MDPV (3,4-metilendioxiptovalerona), es un inhibidor de los transportadores de dopamina y otras monoaminas, pero de potencia superior a la cocaína, lo que permite presuponer una gran similitud de efectos y un elevado poder adictivo. Datos previos del grupo sugieren una posible interacción farmacocinética, a nivel de metabolismo, entre la MDPV y el alcohol, por lo que se considera pertinente iniciar un estudio traslacional en forma de proyecto coordinado, multicéntrico, que permita relacionar los datos experimentales (subproyecto 1) con los clínicos (subproyecto 2).

A partir de estos datos, planteamos como HIPÓTESIS DE TRABAJO del subproyecto 1 que: “El consumo de los nuevos psicoestimulantes y, en concreto de la MDPV, junto con el alcohol provocaría una inhibición del metabolismo de éste último, potenciando los aspectos nocivos propios de su consumo abusivo”. En base a esta hipótesis, el OBJETIVO GENERAL del proyecto se focaliza en el estudio de los efectos de la MDPV sobre el metabolismo y las concentraciones tisulares de alcohol, así como poner de manifiesto y caracterizar los efectos resultantes de su administración conjunta en diversos sistemas.

### Metodología:

- Determinación de la tasa metabólica de la MDPV y del alcohol, aislada y simultáneamente, utilizando microsomas y fracción soluble hepática (de rata y humana)
- Valoración de los efectos de la MDPV en la actividad alcohol-deshidrogenasa .
- Ensayos farmacocinéticos en rata orientados a determinar los cambios que la administración aguda o semicrónica de MDPV produce en los niveles plasmáticos y tisulares de alcohol.
- Dado que administración concomitante de MDPV supone una eliminación más lenta del alcohol, tras una administración semicrónica de ambos compuestos, analizaremos parámetros séricos y tisulares indicativos de disfunción hepática, así como la aparición de un carácter depresivo y su correlación con la neurotransmisión dopaminérgica.

El proyecto hace especial incidencia en la repercusión sobre los efectos del alcohol, de ahí el elevado el impacto social de los resultados, al incidir en una temática prioritaria en términos de Salud Pública. Así pues, el presente proyecto está orientado hacia el reto identificado en la Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación como: SALUD, CAMBIO DEMOGRÁFICO Y BIENESTAR

### HIPÓTESIS

En general, el consumo de catinonas suele estar siempre asociado a otras drogas, siendo la más habitual el alcohol (80% de los casos, Elliot y Evans, 2014). El EMCDDA en su informe de riesgos asociados al consumo de MDPV así lo especifica. Es por esta razón que el estudio de la interacción MDPV y alcohol constituye una prioridad. En este marco, y por los estudios previos de nuestro grupo, sabemos que se produce una interacción entre ambos compuestos cuando éstos se toman durante la misma sesión de consumo. El rasgo más destacable es que la presencia de MDPV en sangre genera un aumento muy significativo de las concentraciones plasmáticas de alcohol (EtOH) (López-Arnau y col., en revisión).

El supuesto que manejamos es que la MDPV inhibe alguno de los enzimas implicados en el metabolismo del alcohol. Además el bloqueo prolongado del transportador de dopamina que ejerce la catinona contribuiría a aumentar la concentración de dopamina liberada por el alcohol en núcleo accumbens.

Así formulamos la siguiente hipótesis: “El consumo de los nuevos psicoestimulantes y, en concreto de la MDPV, junto con el alcohol provocaría una inhibición del metabolismo de éste último, potenciando los aspectos nocivos propios de su consumo abusivo”.

### **OBJETIVO GENERAL**

Estudiar cuáles son los efectos de la MDPV sobre el metabolismo y las concentraciones tisulares de alcohol, así como poner de manifiesto y caracterizar los efectos resultantes de su administración conjunta en diversos sistemas.

La consecución de este objetivo nos permitirá dar respuesta a algunos interrogantes que planean alrededor de estas sustancias. Así: ¿En los jóvenes que consumen el MDPV junto con el alcohol, el efecto de este alcohol es mayor? ¿Es esta población más susceptible de sufrir los efectos adversos asociados al alcohol?

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Los objetivos 1 y 2 que van encaminados a dilucidar la interacción farmacocinética que pueda existir entre la catinona y el alcohol.
- Los objetivos 3 y 4 se dedican al estudio de la repercusión de dichas interacciones.

Para los estudios experimentales in vivo se utilizarán animales adolescentes ya que la finalidad es poner de manifiesto una interacción en el consumo de dos sustancias, consumo éste que mayoritariamente se produce entre la población más joven.

#### **Objetivo específico 1:**

Determinar in vitro cuáles son las concentraciones en que la interacción farmacocinética entre MDPV y alcohol tiene lugar, así como los enzimas responsables.

En base a todo ello, el estudio de la interacción que apunta el objetivo 1 se llevaría a cabo tanto en la fracción soluble como en la microsomal de hepatocitos de rata, así como en hepatocitos humanos. Finalmente se evaluará in vitro el efecto de la MDPV sobre la actividad alcohol deshidrogenasa (ADH).

#### **Objetivo específico 2:**

Estudiar in vivo los cambios que la administración aguda o semicrónica de MDPV (distintas dosis) produce en los niveles plasmáticos y tisulares de EtOH. Para ello,

- Se determinarán los niveles plasmáticos de EtOH tras administración aislada o en concurrencia con la MDPV.
- Se cuantificarán los niveles de EtOH y acetaldehído en hígado y cerebro tras administración aislada o en concurrencia con la MDPV.

Dado que es muy probable que la administración continuada de MDPV produzca cambios en la expresión génica que afecta a determinados sistemas enzimáticos, se evaluará el efecto de una administración semicrónica de MDPV sobre la farmacocinética del alcohol.

### **Objetivo específico 3:**

Dado que administración concomitante de MDPV induce una eliminación más lenta del EtOH y, por consiguiente, niveles plasmáticos del mismo mucho más altos, cabe pensar que con esta asociación se potencien ciertos efectos nocivos asociados al consumo abusivo de alcohol. Los siguientes objetivos hacen hincapié en los efectos conductuales y hepáticos, a fin de detectar posibles efectos nocivos que permitan establecer medidas de prevención adecuadas.

Se ha descrito (Murray y col., 2012; Ross y col. 2012) que la MDPV, a dosis altas, provoca un estado exagerado de estimulación, acompañado de gran ansiedad, ataques de pánico intensos y prolongados, paranoia, agitación severa, delirio y psicosis. Al cesar su efecto, los consumidores también describen una intensa depresión y letargo (“come-down” o “bajón”), acompañado de ideas suicidas. En concreto, cuando se realiza una analítica de sustancias en individuos jóvenes víctimas de suicidio, las drogas más frecuentemente halladas son las catinonas, MDPV o mefedrona (Elliott y Evans, 2014). A ello le debemos sumar el efecto post-alcohol, caracterizado asimismo por un síndrome depresivo, el cual podría ser mayor con el policonsumo, ya que los niveles de alcohol en presencia de MDPV son mayores.

Así pues, tras la administración de MDPV+EtOH en ratas adolescentes, en una pauta que simula los consumos abusivos en fin de semana que realizan los jóvenes, se procederá a:

- Estudiar el carácter depresivo que puede aparecer a diversos tiempos tras cesar el efecto de estas sustancias

### **Objetivo específico 4:**

Investigar los efectos de la asociación MDPV+EtOH sobre el funcionalismo hepático.

La MDPV es la catinona que presenta un efecto hepatotóxico más marcado, y a la vez significativamente superior al de la MDMA (Valente y col., 2016). Este se sumaría al conocido efecto hepatotóxico del alcohol. Con este objetivo específico se pretende detectar una potenciación de los efectos hepáticos del alcohol que constituyan una alerta de Salud Pública.

Al igual que en el objetivo anterior, tras la administración de MDPV+EtOH en ratas jóvenes, en una pauta que simula los consumos abusivos en fin de semana, se evaluaría si la catinona potencia los efectos del EtOH sobre determinados parámetros indicativos del funcionalismo hepático.

Para ello se cuantificarían 24h y una semana después de terminar el tratamiento:

- Los niveles séricos: transaminasas, bilirrubina y productos de oxidación de las proteínas.
- Los niveles hepáticos de TBARS.