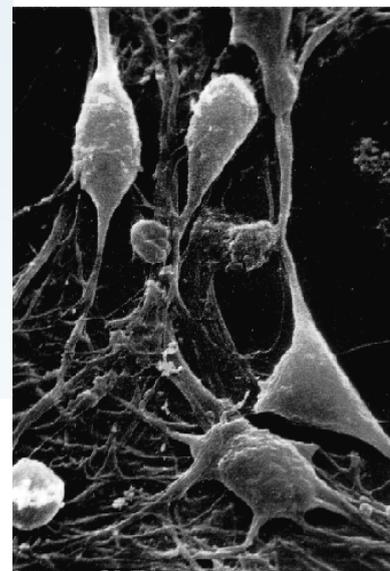


## ESTUDIO DE LOS MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA ADICCIÓN AL ETANOL Y DESARROLLO DE NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL ALCOHOLISMO

### Líneas de investigación

Nuestro equipo lleva trabajando desde hace aproximadamente 15 años en varias líneas de investigación relacionadas con distintos aspectos neurofarmacológicos y neuroquímicos del tratamiento de la recaída en el alcoholismo. Una de nuestras líneas actuales de investigación más importante se centra precisamente en la **evaluación preclínica de la eficacia antirecaída de los agentes secuestrantes del acetaldehído**. Los estudios realizados en esta línea se hallan en un avanzado estado de desarrollo merced a la financiación recibida en los últimos años por distintos organismos oficiales (ver apartado **Proyectos de Investigación en los últimos 5 años**). La Organización Mundial de la Salud sitúa al alcoholismo como una de las causas fundamentales del coste sanitario en los países industrializados. Su tratamiento es complejo, requiriendo además de la intervención farmacológica una actuación psicoterapéutica. El mayor problema a nivel clínico con los pacientes alcohol-dependientes es la prevención de las recaídas durante los periodos de abstinencia. Aunque en los últimos años los tratamientos farmacológicos para la prevención de las recaídas han experimentado un avance importante, todavía distan mucho de arrojar niveles de eficacia adecuados para que podamos considerar resuelto el problema. Nuestra investigación durante los últimos 3 años nos ha permitido demostrar que el secuestro del acetaldehído mediante la D-Penicilamina (DP) es una estrategia terapéutica eficaz y prometedora para bloquear la recaída en el consumo de alcohol. Además, hemos probado la ventaja que ofrece el uso combinado de la DP con la naltrexona (antagonista de los receptores opioides que actualmente se emplea en la terapéutica de las recaídas en la dependencia alcohólica aunque con eficacia muy limitada) en relación



### Contenido

Líneas de investigación.....	1
Técnicas empleadas .....	2
Equipamiento disponible .....	2
Proyectos .....	2
Artículos publicados.....	3
Miembros del equipo .....	3
Tesis Doctorales dirigidas.....	4
Colaboraciones.....	4
Egresados.....	4

### Puntos de interés especial

- Proyectos financiados en los últimos 3 años
- Artículos científicos publicados en los últimos 3 años
- Tesis doctorales dirigidas en los últimos 3 años

## Relación de proyectos financiados en los últimos 5 años

**Título del proyecto:** Papel de la interacción dopamina-opioides en el refuerzo. Estudios neuroquímicos comparativos con reforzantes naturales (feromonas sexuales) y drogas de abuso (etanol).

**Administración financiadora:** Ministerio de Educación y Ciencia. Dirección General de Investigación

**Duración:** 2007 - 2010

**IP:** Luis Granero Maciá

**Título del proyecto:** Terapia combinada con agentes secuestrantes de acetaldehído y antagonistas de los receptores opioides como una nueva intervención terapéutica en el tratamiento farmacológico de las recaídas en la dependencia alcohólica: estudios preclínicos.

**Administración financiadora:** Ministerio de Sanidad y Política Social. Plan Nacional sobre Drogas

**Duración:** 2009 - 2012

**IP:** Ana Polache Vengut

**Título del proyecto:** Terapia combinada con agentes secuestrantes de acetaldehído y antagonistas de los receptores opioides como una nueva intervención terapéutica en el tratamiento farmacológico de las recaídas en la dependencia alcohólica: estudios preclínicos.

**Administración financiadora:** Ajudes Complementaries per a projectes d'I+D, Conselleria d'Educació, Direcció General de Política Científica, Generalitat Valenciana

**Duración:** año 2011

**IP:** Ana Polache Vengut

**Título del proyecto:** Estudios farmacocinéticos y biofarmacéuticos de la D-penicilamina en la rata dirigidos a la optimización de una nueva terapia para el tratamiento del alcoholismo.

**Administración financiadora:** Projectes d'Investigació Precompetitius, Universitat de València

**Duración:** Jun 2011- Jun 2012

**IP:** Teodoro Zornoza Sabina

**Título del proyecto:** Actividad de las neuronas dopaminérgicas del VTA y etanol: papel del salsolinol y de la fracción no metabolizada del etanol.

**Administración financiadora:** Universitat de València

**Duración:** Sept 2013—Sept 2014

**IP:** Luis Granero Maciá

al tratamiento único con naltrexona para la prevención de la recaída. La efectividad de los tratamientos se ha evaluado a través de estudios preclínicos utilizando la rata Wistar y el modelo ADE (Alcohol Deprivation Effect), cuya validez predictiva para la evaluación de la efectividad de agentes farmacológicos en la recaída está ampliamente demostrada y reconocida. Estos resultados suponen un paso importante para la futura incorporación de la DP al arsenal terapéutico para el tratamiento del alcoholismo y facilitarán que dicha incorporación sea lo más segura y eficiente posible en términos de coste, tiempo y previsibilidad.

Nuestra otra línea de investigación, está centrada en el establecimiento de las **bases mecanísticas subyacentes a la acción antirecaída de los agentes secuestrantes del acetaldehído**. La activación de las neuronas dopaminérgicas (DA) del área tegmental ventral (VTA) es un evento inicial necesario para el desarrollo de la adicción a las drogas. Aunque los mecanismos involucrados en esta activación son conocidos con detalle para drogas como los psicoestimulantes, opiáceos o nicotina, no ocurre lo mismo con el etanol. Nuestras investigaciones persiguen concretar ciertos aspectos del mecanismo a través del cual el etanol “se apodera” de esta importante vía dopaminérgica. En los últimos años nuestro grupo y otros han sugerido que los responsables de la activación son los productos derivados del metabolismo cerebral del etanol y, entre ellos, el salsolinol (producto derivado del acetaldehído y la dopamina), y no sólo el etanol, como clásicamente se ha considerado. Además, en los últimos años nuestro grupo y otros también han sugerido que la fracción no metabolizada del etanol administrado actúa limitando la activación de las neuronas DA, es decir, oponiéndose a las acciones desencadenadas por sus metabolitos. Este conocimiento puede ser útil para el desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento del alcoholismo.

## Equipamiento disponible

- ◆ Criostato
- ◆ 2 HPLC con detección electroquímica y su correspondiente software de análisis de datos.
- ◆ Sala de estabulación de animales con ciclo luz/oscuridad
- ◆ Sala de comportamiento
- ◆ 2 estereotáxicos
- ◆ Aparataje completo para realización de western blot
- ◆ Aparataje completo para realización de Inmunohistoquímica e Inmunocitoquímica
- ◆ Bombas de perfusión
- ◆ Cánulas de microinyección y de microdiálisis.

## Técnicas experimentales y analíticas empleadas por nuestro grupo investigador

- ⇒ Microdiálisis en cerebro de rata
- ⇒ Microinyección en cerebro de rata
- ⇒ Modelos animales para el estudio de la recaída en el consumo de alcohol
- ⇒ Inmunocitoquímica, Inmunohistoquímica y Western Blot
- ⇒ Cromatografía líquida de alta resolución con detección electroquímica
- ⇒ Estudios de conducta, preferencia condicionada de lugar y actividad motora



## Miembros del equipo

Nuestro grupo investigador está constituido actualmente por **cinco investigadores con vinculación contractual estable** con este departamento:

### **Ana Polache Vengut**

Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

### **Luis Granero Maciá**

Profesor Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

### **Teodoro Zornoza Sabina**

Profesor Contratado Doctor del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

### **María José Cano Cebrián**

Profesora Ayudante Doctor del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

### **Lucía Hipólito Cubedo**

Profesora Ayudante Doctor del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Además, colaboran en el grupo investigador:

### **Lucía Martí Prats**

Becaria del Programa "Atracción de talento" de la Universidad de Valencia

### **Yolanda Campos Jurado**

Estudiante del programa de doctorado de Biomedicina y Farmacia

### **Francisco de Borja Gosalbez**

Estudiante de Master de Investigación y Uso racional del medicamento

## Publicaciones en los últimos 3 años

Martí-Prats L, Orrico A, Polache A and Granero L. Dual motor responses elicited by ethanol in the posterior VTA: consequences of the blockade of  $\mu$ -opioid receptors. *Journal of Psychopharmacology* (In press).

Martí-Prats L, Zornoza T, Lopez-Moreno JA, Granero L, Polache A. Acetaldehyde sequestration by D-Penicillamine prevents ethanol relapse-like drinking in rats: evidence from an operant self-administration paradigm. *Psychopharmacology* (In press)

Orrico A, Martí-Prats L, Cano-Cebrián MJ, Polache A, Zornoza T, Granero L. Disposition of d-penicillamine, a promising drug for preventing alcohol-relapse. Influence of dose, chronic alcohol consumption and age: studies in rats. *Biopharm Drug Dispos.* 2014 ; 35 (5):284-95.

Orrico A, Martí-Prats L, Cano-Cebrián MJ, Granero L, Polache A, Zornoza T. Improved effect of the combination of Naltrexone/D-Penicillamine in the prevention of alcohol relapse-like drinking in rats. *Journal of Psychopharmacology* 2014, 28(1):76-81.

Polache A, Granero L. Salsolinol and ethanol-derived excitation of dopamine mesolimbic neurons: new insights. *Front Behav Neurosci.* 2013;7:74.

Martí-Prats L, Sánchez-Catalán MJ, Orrico A, Zornoza T, Polache A, Granero L. Opposite motor responses elicited by ethanol in the posterior VTA: the role of acetaldehyde and the non-metabolized fraction of ethanol. *Neuropharmacology.* 2013 Sep;72:204-14.

Orrico A, Hipólito L, Sánchez-Catalán MJ, Martí-Prats L, Zornoza T, Granero L, Polache A. Efficacy of D-penicillamine, a sequestering acetaldehyde agent, in the prevention of alcohol relapse-like drinking in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2013 Aug;228(4):563-75.

Xie G, Hipólito L, Zuo W, Polache A, Granero L, Krnjevic K, Ye JH. Salsolinol stimulates dopamine neurons in slices of posterior ventral tegmental area indirectly by activating  $\mu$ -opioid receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012 Apr;341(1):43-50.

Hipólito L, Sánchez-Catalán MJ, Martí-Prats L, Granero L, Polache A. Revisiting the controversial role of salsolinol in the neurobiological effects of ethanol: old and new vistas. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012 Jan;36(1):362-78.

## Tesis Doctorales dirigidas en los últimos 5 años

**Título:** NEUROBIOLOGICAL EFFECTS OF SALSOLINOL IN THE DOPAMINE MESOLIMBIC SYSTEM

**Doctorando/a:** Lucía Hipólito Cubedo

Universitat de València, Facultat de Farmàcia (2011) **Calificación:** Sobresaliente cum laude

**TESIS EUROPEA; PREMIO EXTRAORDINARIO DE DOCTORADO**

**Título:** EFECTOS NEUROCONDUCTUALES DEL ETANOL: PAPEL DEL ACETALDEHÍDO Y DE LOS RECEPTORES OPIOIDES. ESTUDIOS EN EL ÁREA TEGMENTAL VENTRAL DE LA RATA

**Doctorando/a:** M<sup>a</sup> José Sánchez Catalán

Universitat de València, Facultat de Farmàcia (2011) **Calificación:** Sobresaliente cum laude.

**PREMIO EXTRAORDINARIO DE DOCTORADO**

**Título:** SECUESTRO DEL ACETALDEHIDO EN LA PREVENCIÓN DE LAS RECAÍDAS EN EL ALCOHOLISMO: ESTUDIOS DE EFICACIA PRECLÍNICA CON D-PENICILAMNINA

**Doctorando/a:** Alejandro Orrico Sánchez

Universitat de València, Facultat de Farmàcia (2013) **Calificación:** Sobresaliente cum laude

## Colaboraciones

En nuestro quehacer científico hemos venido colaborando estrechamente, tanto a nivel investigador como formativo de nuevos investigadores, con diferentes laboratorios nacionales (como el dirigido por la Dra. Consuelo Guerri, sito en el Centro de Investigación Príncipe Felipe en Valencia, el del Dr. Carlos M. Aragón de la Universitat Jaume I, y el del Dr. Fernando Martínez García del Dep. de Biología Funcional y Antropología física de la Universitat de Valencia) como estadounidenses (como el dirigido por el Prof. N. Harrison en la Universidad de Columbia o por el Prof. J.H. Ye en la Universidad de Newark). En estos años además, nuestros estudiantes predoctorales han realizado estancias en dichos centros o en otros como en el laboratorio del Dr. B. Everitt en la Universidad de Cambridge, o el del Prof. R. Spanagel en Mannheim (Alemania).

Fruto de la actividad realizada se han presentado numerosas **comunicaciones y ponencias en congresos internacionales**, se han presentado y se van a presentar próximamente diferentes **Tesis Doctorales** (una de ellas derivada del desarrollo del último proyecto financiado por el PNSD) y se han publicado distintos **artículos en revistas especializadas** (ver cuadro página 3).

## Egresados (últimos 3 años)



### María José Sánchez Catalán

Investigadora postdoctoral (desde Marzo 2012).

Institute of Cellular and Integrative Neurosciences (INCI), Strasbourg, France.



### Alejandro Orrico Sanchez

Investigador postdoctoral (desde Marzo 2014).

Centre National de la recherche scientifique (CNRS) UMR8246/ Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Paris, France.