

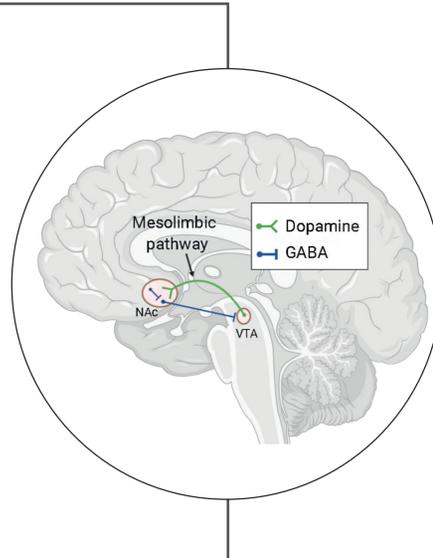
ACTIVACIÓN DEL SISTEMA MESOCORTICOLÍMBICO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE ETANOL: ANÁLISIS MEDIANTE MICRODIÁLISIS IN VIVO

Claudia Esposito Zapero
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología - Facultad de Farmacia, Universitat de València

INTRODUCCIÓN

Existe una gran evidencia científica de que las drogas de abuso son capaces de activar el sistema mesocorticolímbico, especialmente las neuronas dopaminérgicas del **Área Tegmental Ventral (VTA)**. La activación de estas neuronas desencadena la liberación de dopamina en diversas áreas cerebrales, incluyendo Nucleus Accumbens (NAc) (Nestler, 2001). Sin embargo, a pesar de que los mecanismos implicados en esta activación se han estudiado con detalle para sustancias como los psicoestimulantes, opiáceos o nicotina, todavía se desconocen en el caso del etanol. Este hecho supone un gran impedimento no sólo para la comprensión del fenómeno de la adicción al alcohol, sino también para el diseño de estrategias farmacológicas útiles para su tratamiento.

El objetivo de este trabajo es ayudar a entender la neurobiología del etanol y su capacidad para activar las neuronas dopaminérgicas del sistema mesocorticolímbico. Para ello, se han estudiado los cambios producidos en los niveles de dopamina (DA) en las dos regiones de NAc (core y shell), tras la administración intravenosa de 1,5 g/kg de etanol en ratas Sprague Dawley. Además, y como novedad, el estudio ha sido realizado en machos y hembras para evaluar si las diferencias en los patrones de consumo y comportamiento observadas por otros autores (Matzeu et al., 2018; Wallin-Miller et al., 2017) podrían deberse a diferentes respuestas neuroquímicas tras la administración de etanol.



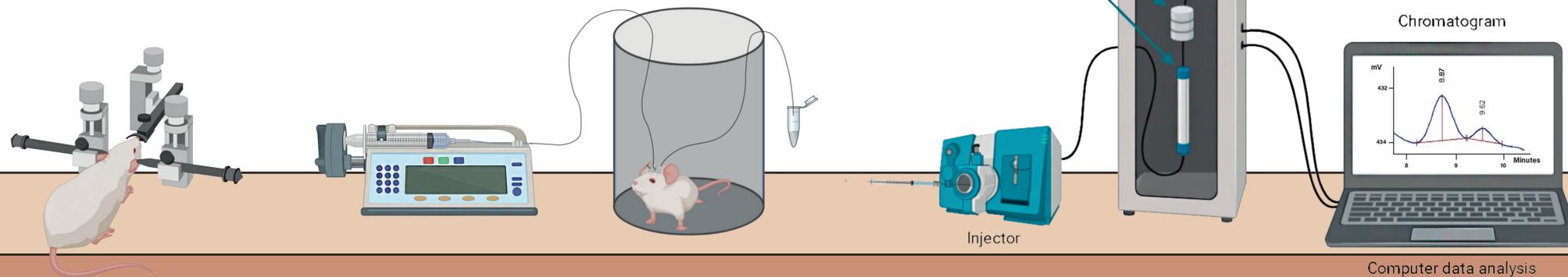
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran un aumento de dopamina en NAc core tras la administración de 1.5 g/kg de etanol por vía IV tanto en animales macho como en hembras (ver figura 1). Sin embargo, los niveles de DA extracelular descendieron por debajo de niveles basales en NAc Shell cuando se administró la misma dosis de etanol en ratas machos (ver figura 2). El análisis estadístico de las áreas bajo la curva (AUC) detectó diferencias significativas en función de la región de NAc (t-student test, *p<0.05). No se realizó el análisis estadístico para el factor género debido al reducido tamaño de muestra.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos sugieren que los circuitos que modulan la liberación de dopamina en NAc Shell son diferentes a aquellos que actúan a través de Nac Core, lo que pone de manifiesto la existencia de diversos mecanismos en cuanto a la activación del sistema mesocorticolímbico. Por otro lado, aunque se observa una mayor activación dopaminérgica en hembras que en machos tras la administración de etanol, se trata de resultados preliminares con un tamaño de muestra reducido, por lo que es necesario la realización de más réplicas que podrían explicar las diferencias comportamentales y patrones de consumo distintos entre ambos sexos descritas por otros autores.

MATERIALES Y MÉTODOS



1 CIRUGÍA ESTEREOTÁXICA

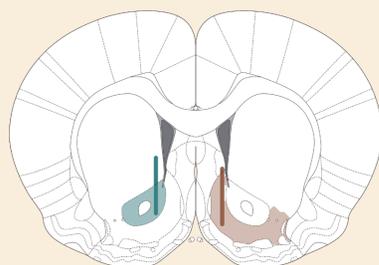
La cirugía estereotáxica permite implantar una sonda de microdiálisis en un punto específico del cerebro, con el fin de obtener muestras a tiempo real procedentes del líquido extracelular. En este estudio, a cada animal se le ha implantado una sonda en el hemisferio derecho en **NAc core** y otra en el izquierdo en **NAc shell**, para así poder evaluar las diferencias entre ambas áreas.

2 MICRODIÁLISIS

La microdiálisis cerebral es una técnica de muestreo que permite estudiar la concentración de neurotransmisores *in vivo* en un área cerebral concreta, mediante la implantación de una sonda de microdiálisis. Esta sonda consta de una membrana semipermeable que permite el paso de moléculas, como la **dopamina**, desde el líquido extracelular al medio de perfusión impulsado por un gradiente de concentración.

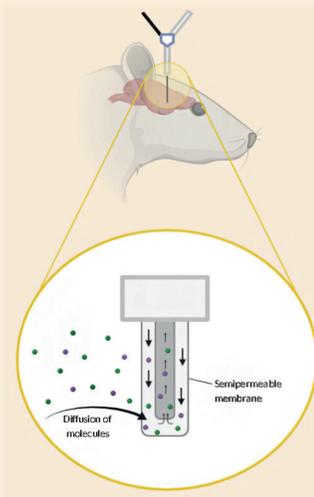
NAc core:

AP = + 1,7
ML = + 1,4
DV = - 8,3



NAc shell:

AP = + 2,0
ML = + 0,9
DV = - 8,3



3 CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICACIA (HPLC)

Por acción de una bomba, la **fase móvil** (componente hidrófilo polar) es impulsada por todo el circuito a un flujo especificado. La muestra se inyecta en el sistema y es arrastrada por la fase móvil hasta llegar a la columna cromatográfica, la cual contiene la **fase estacionaria** (hidrofóbica no polar). Conforme la muestra avanza a través de la columna, los componentes se van separando en función de la intensidad con la que interactúan con estas dos fases. Tras pasar por la columna, los distintos componentes ya separados e impulsados por la fase móvil llegan a la celda de detección electroquímica, donde se produce su oxidación y se registra la intensidad de la corriente a lo largo del cromatograma. La señal registrada es una medida proporcional a la concentración de soluto.

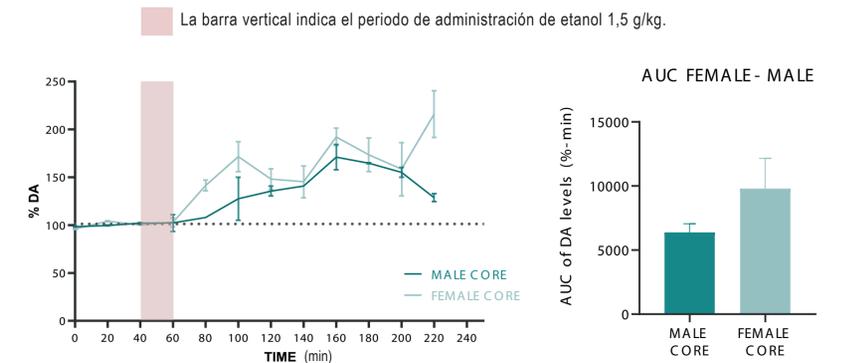


Figura 1-A. Porcentaje de DA en NAc core de hembras (n=2) y machos (n=2) tras la administración de etanol.
Figura 1-B. Área bajo la curva de los niveles de DA en machos y hembras respecto al basal.

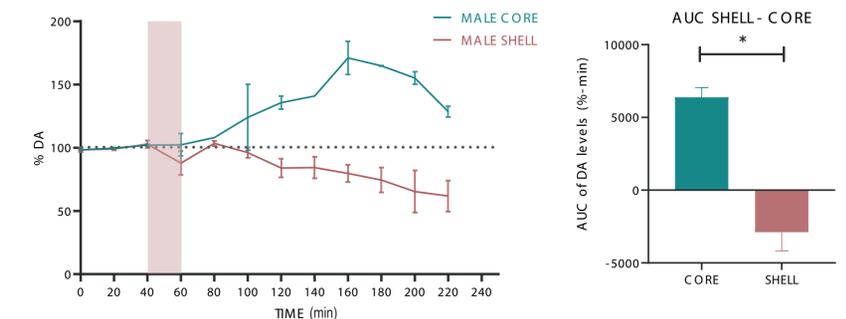


Figura 2-A. Porcentaje de DA en NAc core (n=2) y NAc shell (n=3) tras la administración de etanol.
Figura 2-B. Área bajo la curva de los niveles de DA en NAc core y NAc shell respecto al basal.

BIBLIOGRAFÍA:

Ikemoto, S. Dopamine reward circuitry: two projections systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Research Reviews*. 2007; 56(1):27-78.

Matzeu A., et al. Exploring Sex Differences in the Attenuation of Ethanol Drinking by Naltrexone in Dependent Rats During Early and Protracted Abstinence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018; 42(12):2466-2478.

Wallin-Miller KG., et al. Sex differences and hormonal modulation of ethanol-enhanced risk taking in rats. *Drug Alcohol Depend*. 2017;174:137-144.

AGRADECIMIENTOS:

Este trabajo ha sido financiado mediante el proyecto de investigación GVA/2019/116 concedido por la Conselleria de Innovació, Universitats, Ciència i Societat Digital.