

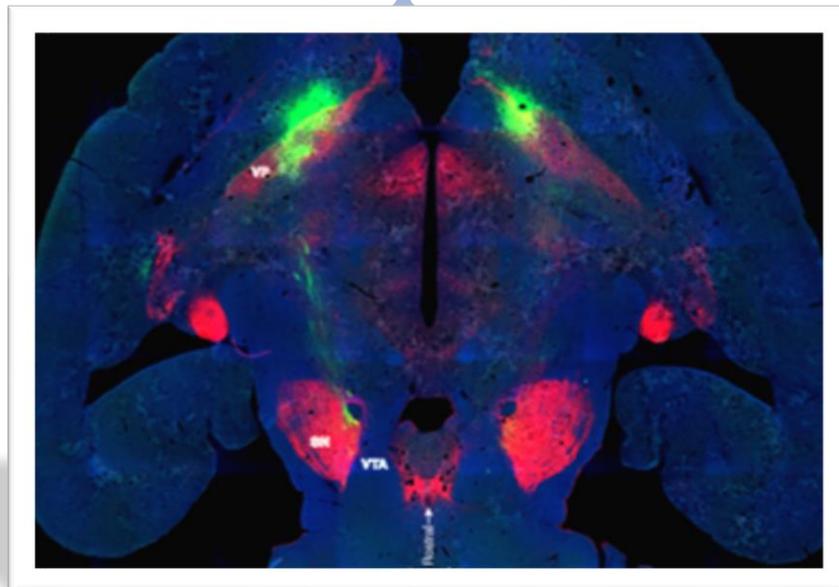


---

# APROXIMACIÓN DEL ABORDAJE DEL ESTUDIO DE LA CONDUCTA EN MODELOS ANIMALES.

APPROXIMATION OF THE APPROACH OF THE  
STUDY OF BEHAVIOR IN ANIMAL MODELS.

---



TRABAJO DE FIN DE GRADO

RICARDO MASCAREÑO PÉREZ

Tutorizado por Margarita Prunell Tuduri. Grado en Biología.

Julio de 2018.

## Tabla de contenido

<b>RESUMEN</b> .....	2
<b>ABSTRACT</b> .....	2
<b>Introducción</b> .....	3
<b>Existencia de un producto psicoactivo</b> .....	4
<b>Conducta de autoadministración</b> .....	4
<b>Asociación de estímulos relacionados con las drogas</b> .....	5
<b>Pruebas conductuales</b> .....	8
<b>Plus Maze elevado o Laberinto en cruz</b> .....	8
<b>Morris Water maze</b> .....	9
<b>OBJETIVOS</b> .....	11
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	12
<b>DISCUSIÓN</b> .....	12
<b>Modificaciones sinápticas</b> .....	13
<b>Estímulos asociados con las drogas</b> .....	15
<b>Vulnerabilidad debida al sexo</b> .....	17
<b>Recaída inducida por diversos factores</b> .....	18
<b>Modelos animales basados en primates</b> .....	21
<b>CONCLUSIONES</b> .....	22
<b>CONCLUSIONS</b> .....	23
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	24

## **RESUMEN**

Este trabajo ha consistido en la realización de un estudio bibliográfico de la fisiología de la dependencia implicada en la adicción mediante el empleo de modelos animales. Esta es una disciplina que está en crecimiento y necesita de una mayor investigación. En este trabajo se han descubiertos las modificaciones sinápticas que subyacen en la adicción y que llevan consigo la estimulación de nuevos circuitos manteniendo la conducta de consumo. También se pone de manifiesto las diferencias entre sexos, y la importancia de incluir en los modelos animales tanto a machos como a hembras. Las últimas perspectivas en adicción han visto la conveniencia de sustituir los modelos animales basados en ratones por primates, para su posterior transferencia a terapias clínicas, debido a la gran similitud del primate con el humano. Además, se han empezado a trabajar con distintas hormonas que pueden influir en la recaída en la toma de drogas, así como evitar la conducta de autoadministración.

## **ABSTRACT**

This work consisted of carrying out a bibliographic study of the physiology of dependence involved in addiction through the use of animal models. This is a discipline that is growing and needs further investigation. In this work we have discovered the synaptic modifications that underlie addiction and that involve the stimulation of new circuits while maintaining consumption behavior. It also highlights the differences between sexes, and the importance of including both males and females in animal models. The latest perspectives in addiction have seen the convenience of replacing animal models based on mice with primates, for their subsequent transfer to clinical therapies, due to the great similarity of the primate with the human. In addition, they have begun to work with different hormones that can influence the relapse in the taking of drugs, as well as avoid the behavior of self-administration.

## INTRODUCCIÓN

Durante algún tiempo del siglo pasado los científicos estudiaban las drogas de abuso influenciados por los poderes místicos y conceptos erróneos relacionados con la naturaleza de la adicción. En los años 30, cuando se empieza a estudiar la conducta adictiva, a las personas adictas las tildaban de poca moral y mucha falta de voluntad. Esos puntos de vista contribuyeron a las respuestas de la sociedad al abuso de drogas, tratando este problema como un defecto moral en lugar de un problema de salud, lo que llevó a un énfasis en el castigo en lugar de la prevención y el tratamiento.

Hoy, gracias a la ciencia, los puntos de vista y respuestas a la adicción y otros trastornos por consumo de sustancias han cambiado drásticamente. Los descubrimientos innovadores sobre el cerebro han revolucionado nuestra comprensión del uso compulsivo de drogas, lo que nos permite responder de manera efectiva al problema.

Como resultado de la investigación científica, se conoce que la adicción es una enfermedad que afecta tanto el cerebro como el comportamiento. Se han identificado muchos de los factores biológicos y ambientales y se está empezando a buscar las variaciones genéticas que contribuyen al desarrollo y progresión de la enfermedad. En este sentido, se están desarrollando enfoques efectivos de prevención y tratamiento que reducen el abuso de drogas a individuos, familias y comunidades.

En el presente trabajo se aborda la actualidad en la investigación de la fisiología de la dependencia: hacia que caminos está yendo y que perspectivas hay en la actualidad. Para ello, se ha hecho una revisión bibliográfica de los diferentes modelos animales que intentan dilucidar los circuitos que subyacen a la acción de estas sustancias, los cambios en la plasticidad sináptica que conducen a la excitación o inhibición de diferentes circuitos y sus consecuencias, y las diferencias individuales, de sexo, de razas y de especies utilizadas en la investigación farmacológicas o también llamadas drogas.

Para centrar el trabajo se abordará la situación de lo que se conocía de la adicción por ello no podemos olvidarnos del Sistema Límbico, o también llamado cerebro emocional. Él cual está compuesto por varias estructuras, concretamente son un grupo de estructuras anatómicas interconectadas que rodean el tronco cerebral (Bear *et al.* 1998).

Algunas de estas estructuras son el hipotálamo, la amígdala, el hipocampo, tálamo, cuerpo calloso, septo, mesencéfalo, etc. Las estructuras límbicas forman una de las tres divisiones funcionales principales del cerebro, que son el cerebro de los reptiles, el cerebro antiguo de los mamíferos y el cerebro nuevo de los mamíferos. El Sistema Límbico (Cerebro Antiguo de los mamíferos) evolutivamente permitió que los animales experimentaran y expresaran las emociones y aparece con el cuidado de la prole (Bear *et al.* 1998). El papel que juega el Sistema Límbico en la adicción, entre otros, es percibir si los estímulos son reforzantes, es decir, positivos o negativos y dirigir la conducta hacia esas sensaciones que producen una recompensa o placer, como ocurre en la adicción a drogas.

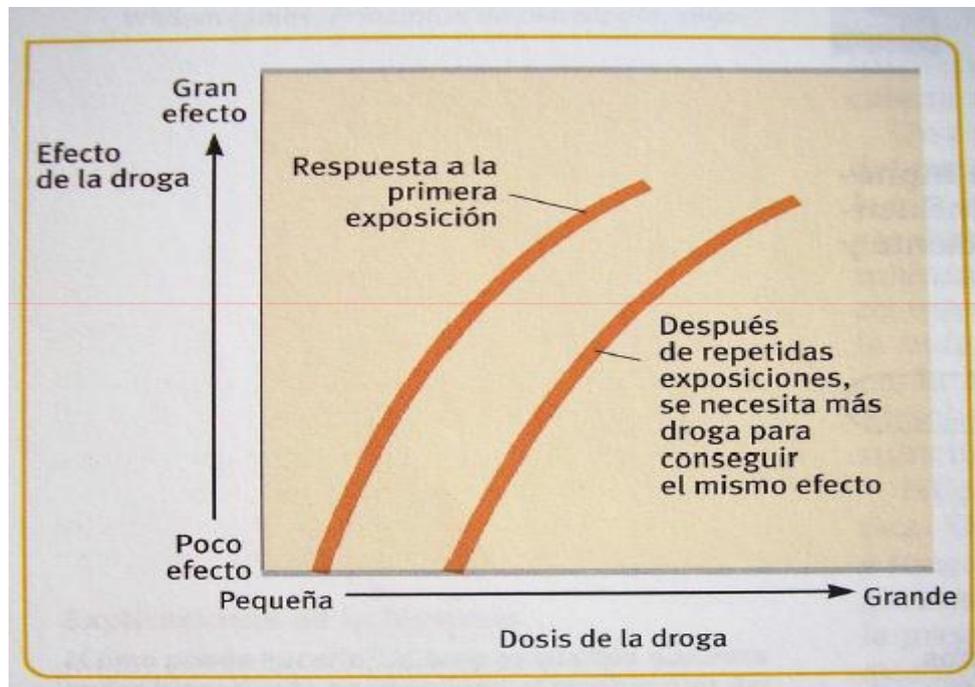
En la drogadicción participan 3 constantes:

**Existencia de un producto psicoactivo:** Un pequeño grupo de fármacos o agentes químicos y otras situaciones (juegos, etc.) pueden tomar control de la conducta animal y humana produciendo el estado de la adicción, ya que estas sustancias son capaces de provocar un refuerzo positivo, es decir, una recompensa; y esto hace que el individuo deje de buscar otros estímulos reforzantes naturales como la comida, el sexo, importantes para la supervivencia individual y de la especie. Dentro de este pequeño grupo de fármacos destacan los estimulantes del Sistema Nervioso Central (SNC) (cocaína y anfetaminas), también los depresores del SNC como el alcohol, cannabinoides; y también las perturbadoras como los alucinógenos.

Actualmente, la sociedad también se encuentra con un nuevo problema, que es la existencia de nuevas drogas sintéticas. De las que no se conoce su funcionamiento totalmente y sus efectos perjudiciales a largo plazo sobre el organismo, y, además, cada vez más están al alcance de muchas más personas.

**Conducta de autoadministración:** Este fenómeno se produce cuando se concibe a la droga o fármaco de vital necesidad para el organismo, y, por lo tanto, necesita ser adquirida e incorporada. Si no consume la droga el sujeto se deprime y se siente enfermo, lo que conduce a un consumo compulsivo, este fenómeno que ocurre en la adicción se conoce como dependencia. En las primeras etapas donde el individuo toma la droga recibe una respuesta gratificante que le incita a volver a consumir dicha droga.

En la medida en la que el individuo sigue consumiendo la droga necesitará aumentar la dosis para así recibir la misma respuesta gratificante que había obtenido en experiencias previas de consumo de drogas. Este fenómeno se conoce como tolerancia.



Esta respuesta conductual de uso compulsivo de drogas es producida no por adaptaciones homeostáticas, sino más bien por un largo período de procesos de memoria asociativa que ocurren en varios circuitos neurales. Dichos circuitos reciben información de neuronas del mesencéfalo, concretamente las neuronas dopaminérgicas (Hyman *et al.* 2006).

**Asociación de estímulos relacionados con las drogas:** El uso compulsivo de drogas genera tanto una dependencia fisiológica como una dependencia física, dando como resultado el síndrome de abstinencia cuando la toma de drogas se detiene. Este período de abstinencia resulta ser crítico para la recaída debido a que los cambios cerebrales que ocurren durante el curso de la adicción debido a las drogas adictivas no desaparecen tras la desintoxicación, y estos cambios duran mucho tiempo después de que el individuo haya dejado de consumir la droga, esto explica el alto riesgo de recaída (Moal and Koob, 2007). En esta fase crítica la recaída al consumo de drogas puede ser provocado por diferentes estímulos que provocan el anhelo y la recaída en el consumo de drogas. Estos estímulos incluyen agentes estresores ambientales, señales internas,

como una nueva toma de una pequeña dosis de la droga, o señales externas como el lugar donde el individuo asocia con el consumo de la droga (Lynch *et al.* 2010). Las futuras terapias destinadas a la adicción deberán enfrentarse con este factor, es decir, evitar la recaída en el consumo de drogas por señales asociadas a dichas drogas. Un ejemplo, podría ser la terapia conductual cognitiva (TCC) basadas en las estrategias de evaluación y afrontamiento, que facilita el control cognitivo y la reducción de la atención a los estímulos asociados con las drogas (Devito *et al.* 2018).

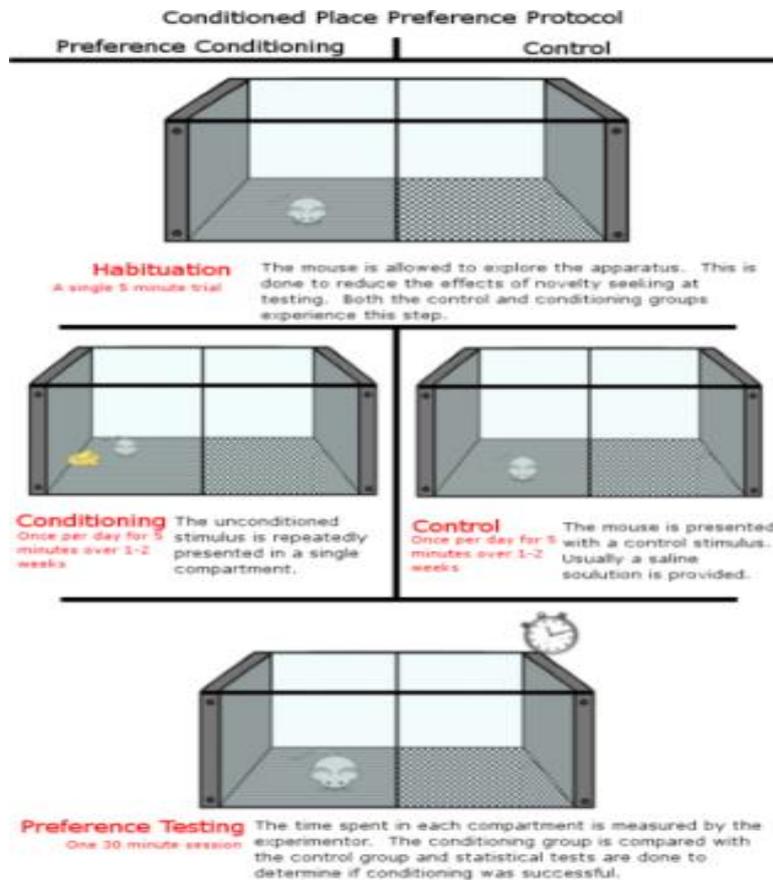
Algunos modelos animales implicados en el estudio de las tres constantes anteriormente nombradas son:

**Modelo de autoadministración mediante la presión de la palanca:** El procedimiento consiste en un entrenamiento previo del animal, normalmente ratones o ratas; en la autoadministración de una droga adictiva mediante la respuesta tras la presión de una palanca. Otra alternativa para el mismo estudio es, mediante la implantación de un catéter por vía venosa por medio de una intervención quirúrgica. A través de este catéter se le suministra al ratón la dosis de la droga correspondiente. Después de este aprendizaje, el animal se le somete a un período de abstinencia, durante el cual, el animal es expuesto de nuevo al contexto donde se le aplicó el fármaco. Pero con la diferencia, que la presión de la palanca no libera la dosis de la droga adictiva. Esto conlleva a una disminución en la tasa de presión de la palanca. Este aprendizaje se denomina entrenamiento por extinción (Kalivas *et al.* 2006).

La presión de la palanca puede de nuevo ser restablecida mediante 3 modalidades de estímulo: Mediante un estímulo asociado previamente a la autoadministración, mediante la administración nuevamente de la droga y finalmente, mediante un agente estresor (Kalivas *et al.* 2006). Se considera que la reinstalación se ha producido si el animal responde a una velocidad superior a la extinción y muestra selectividad en el operando que previamente le administró la droga adictiva (Yahyavi-Firouz-Abadi and See, 2009).



**Preferencia del lugar condicionado:** Este modelo animal se basa en la existencia de dos compartimentos con características diferenciadas. Consiste en que, en el primer compartimento se combina con inyecciones repetidas de la droga adictiva, mientras que, en el segundo compartimento, que es distinto del primero, se combina con inyecciones de un vehículo, en vez de la droga adictiva (Yahyavi-Firouz-Abadi and See, 2009).



Una vez realizado el entrenamiento de los animales, es decir, dónde se les administra la droga o vehículo en función de que compartimento se encuentren; se les somete a un test de elección. Si la inyección de la droga es gratificante el animal gastará mucho más tiempo en el compartimento que está asociado con la inyección de la droga adictiva. Luego se somete al animal a una fase de extinción, que consiste en la combinación en ambos compartimentos con la inyección del vehículo, lo que provoca una disminución gradual de la preferencia anteriormente adquirida (Yahyavi-Firouz-Abadi and See, 2009).

Después del entrenamiento de extinción, se puede restablecer la preferencia del lugar condicionado. Esto se puede conseguir, por ejemplo, con una nueva exposición a la droga o un agente estresante. Este modelo tiene la ventaja de ser sencillo metodológicamente y es sensible a bajas dosis de droga. Pero a su vez tiene sus inconvenientes para su uso humano, ya que no puede evaluar los principales efectos reforzantes de las drogas ya que no hay un uso contingente de la droga (Yahyavi-Firouz-Abadi and See, 2009).

También han sido estudiadas las respuestas conductuales en individuos adictos, para conocer más ampliamente el efecto de las drogas en la conducta.

**Pruebas conductuales:** Dichas pruebas se realizan para medir el efecto de la droga sobre la conducta. En este sentido sólo se mostrarán algunos de los ejemplos más comúnmente utilizados.

**Plus Maze elevado o Laberinto en cruz:** Test conductual validado para la ansiedad. Este dispositivo está elevado del suelo aproximadamente medio metro, consta de dos brazos abiertos y dos cerrados. El animal se coloca en el centro. Un animal que no tiene miedo y sin ansiedad irá a los brazos abiertos, y un animal con ansiedad va hacia los brazos cerrados. Se estudia el número de entradas que hace el animal a cada lugar. Se mira el número de veces que está en el centro, el número de entradas de los brazos abiertos, y el número de veces que realiza una entrada a los brazos cerrados. Se considera que el animal está en una zona, cuando sus patas traseras están en ella. Además, se cuenta el tanto por ciento del tiempo que permanece en el centro, en los brazos abiertos y en los brazos cerrados. El tratamiento de ratones con drogas adictivas hace que permanezca

menos tiempo en los brazos abiertos y también se reduce el número de cruces entre brazos comparado con los ratones que no son tratados con la droga adictiva. Esta respuesta conductual se debe a que, por ejemplo, la administración de cocaína produce ansiedad en la rata (Hall *et al.* 2010).



**Morris Water maze:** Dispositivo empleado para medir memoria espacial. El experimento consiste un baño con una plataforma oculta, con una serie de objetos y el controlador, el ratón tendrá que observar los objetos como guía para encontrar la plataforma. Se hacen 20-100 ensayos por día, el animal aprende por medio de los estímulos espaciales donde se encuentra la plataforma asociándolo con los objetos. Cuando el animal lo aprende, se colocan en diferentes lugares y siempre encuentra la plataforma. Para medir la memoria espacial en ratas adictas, se le suministró la droga adictiva de manera diaria. Luego se sometieron dichas ratas a este test, que consistió en hacer varias pruebas durante varios días. A las ratas se les permitía nadar hasta encontrar la plataforma de escape. Después de estas pruebas se realizó otra, en la que la plataforma se retrajo al fondo del dispositivo, y una vez pasado esos 30 segundos se volvió a elevar. Se observa que las ratas que fueron sometidas a un tratamiento con la droga adictiva pasan más tiempo nadando en el laberinto, por lo que las drogas pueden causar efectos duraderos sobre la memoria, concretamente, sobre la memoria espacial (Mendez *et al.* 2007).



La adicción es una enfermedad cerebral que produce una toma compulsiva de drogas a pesar de sus consecuencias dañinas. Es considerada una enfermedad cerebral porque cambia la estructura y la forma de trabajo del cerebro. Estos cambios cerebrales pueden ser duraderos y puede conducir a una conducta perjudicial a las personas que abusan de las drogas. El abuso de las drogas y la adicción es una preocupación de la salud pública que afecta a la sociedad y la política pública. La Organización Mundial de la Salud informó que 76,3 millones de personas en todo el mundo tienen trastornos por consumo de alcohol y al menos 15,3 millones tienen trastornos por consumo de drogas. Se ha informado el uso de drogas inyectadas en 136 países, de los cuales 93 informan infección por VIH entre esta población. Además, el abuso de drogas supone un gran coste social, costes de atención médica y los costos de pérdida de productividad (Lynch *et al.* 2010). Al principio, la primera experiencia con la droga es “voluntaria” y aparentemente produce efectos positivos en el individuo. Con el uso continuado, el autocontrol en la toma de droga se puede ver gravemente afectado. Ante esta situación, se evidencia la necesidad de una mejor comprensión de la actuación de las drogas para posibles terapias. En los últimos años los modelos animales han sido criticados por su valor limitado de traducción a la situación clínica, que se le atribuye a su escaso valor predictivo. Aun así, los modelos animales han resultado ser cruciales para la identificación de mecanismos patológicos, de objetivos y posterior desarrollo de fármacos. También se ha visto que los modelos animales de consumo de drogas y

adicción brindan un gran valor predictivo, por ejemplo, la investigación del alcohol (Spanagel, 2017). Otro argumento a favor de la utilización de los modelos animales es que los mamíferos y parte de otras especies se han desarrollado en un mundo rico en drogas, donde el consumo de drogas y alcohol es cotidiano. Se ha encontrado que los homínidos se adaptaron a metabolizar el alcohol mucho antes de que éstos usarán la fermentación. Esto fue debido a una mutación que dotó a nuestros antepasados de una capacidad mejorada para metabolizar alcohol, esto se produjo al adoptar una vida terrestre, en la que las frutas que se encontraban en el suelo contenían mayor cantidad de levaduras y alcohol que las frutas que cuelgan de los árboles, esto hizo que nuestros antepasados se adaptaran a cantidades sustanciales de alcohol. Estas raíces evolutivas del comportamiento de consumo de drogas y alcohol en mamíferos respaldan la validez de los modelos animales de autoadministración (Spanagel, 2017). A pesar de los avances obtenidos en este campo, muchas personas no comprenden porque las personas se pueden volver adictas y tener un uso compulsivo de drogas. Por lo que, el presente trabajo tiene como fin de dar una información científica sobre la enfermedad de la adicción incluidas sus dañinas consecuencias. El aporte de información para una mejor comprensión de los principios de la adicción, puede ser un medio que capacite a las personas en tomar decisiones basadas en su bienestar. Esto debe ser también acompañado de un apoyo científico a la investigación para luchar contra estas cuestiones que afectan a la población mundial. También promover programas que reduzcan el consumo y la adicción a las drogas.

## **OBJETIVOS**

El objetivo de este trabajo fue recopilar bibliografía relacionada con los modelos animales utilizados tanto para el estudio de los efectos de las drogas como para dilucidar, por un lado, los circuitos, cambios y estructuras implicadas en la adicción y toma compulsiva de las drogas; y, por otro lado, observar las tendencias y nuevas perspectivas que hay al respecto en la drogadicción. La mayor parte de los progresos obtenidos en la comprensión de los circuitos que subyacen en la adicción y en la recaída han venido de los estudios de estos modelos animales.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

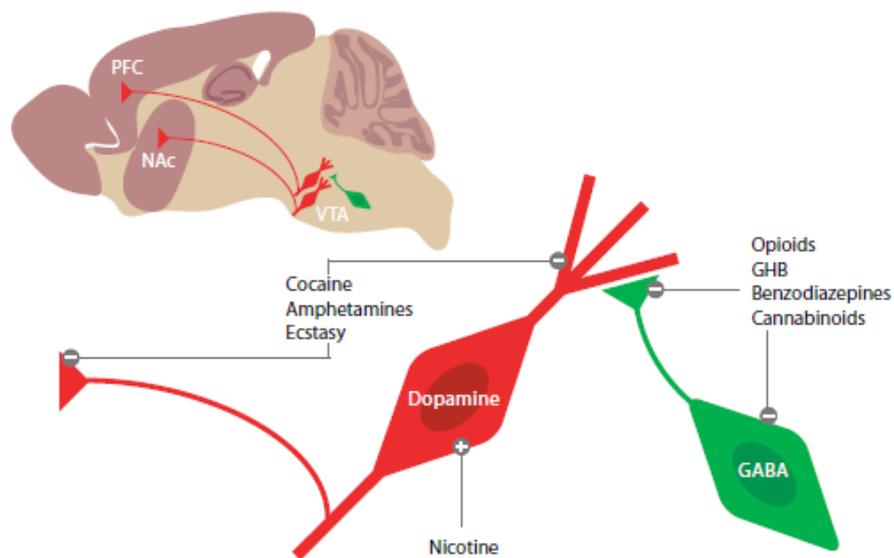
La información bibliográfica se recopiló utilizando principalmente los motores de búsqueda Pubmed y Google Scholar mediante la utilización de las palabras clave. Por otro lado, se consultaron la bibliografía presente en la FDA (Food and Drug Administration); FAD (Fundación de Ayuda contra la Drogadicción); Socidrogoalcohol, NIDA (National Institute on Drug Abuse), y otras. Utilizando como palabras clave principalmente: *models in drug addiction, new perspective in drugs research, drug addiction neural systems of reinforcement*.

## **DISCUSIÓN**

El trabajo referido a la búsqueda bibliográfica ha sido arduo, debido por un lado a la complejidad de la información, la comparación de los distintos enfoques tomados por los diferentes investigadores y el cribado de tanta información. Por otro lado, al ser un tema que sigue siendo enigmático requiere seguir profundizando e investigando. A pesar de los múltiples hallazgos, sigue siendo insuficiente para tener una comprensión global de la adicción de las drogas y se está muy lejos de poder dar una solución a este gran problema social, sanitario, jurídico, etc. No obstante, el camino parece prometedor. En este trabajo se exponen tanto importantes acontecimientos descubiertos, como circuitos implicados en la drogadicción que incentiva a seguir investigando para aumentar la comprensión de esta cuestión y que pueda ser utilizado a favor de la humanidad. Algunos de los descubrimientos más importantes hasta la fecha son los que se exponen a continuación:

La Adicción se define como el uso compulsivo de drogas a pesar de las consecuencias negativas. Las acciones iniciales de las drogas adictivas han sido extensivamente estudiadas y los objetivos más importantes para posibles intervenciones terapéuticas en el tratamiento contra la adicción (Lüscher and Malenka, 2011). Estas acciones están centradas en el sistema DA mesocorticolímbico ya que está bien definido como el principal lugar de acción de las drogas adictivas, y también porque es considerado una estructura esencial para la traslación de las motivaciones en acciones directas de

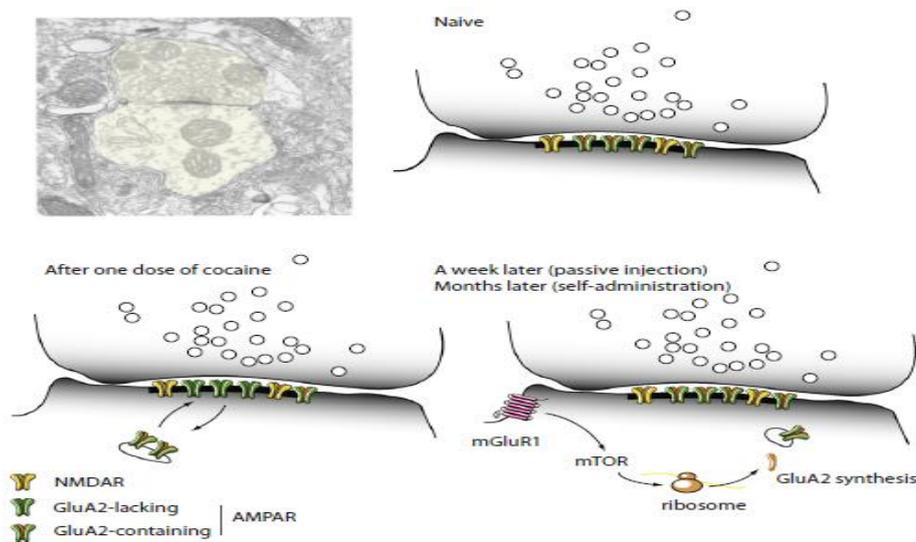
recompensas (Phillips *et al.* 2003; Zweifel *et al.* 2009). Se sabe desde hace mucho tiempo que las áreas cerebrales implicadas principalmente en la conducta de consumo son el Área Tegmental Ventral (VTA), Núcleo Accumbens (NAc) y la Corteza Prefrontal (PFC). El VTA posee proyecciones dopaminérgicas para el NAc y PFC. La señalización dopaminérgica es importante en las vías gratificantes, pero su fuerza disminuye en las etapas de adicción (Lynch *et al.* 2010). Todas las drogas adictivas tienen en común que aumentan la concentración de dopamina (DA) en las proyecciones del VTA y en el propio VTA, además, los psicoestimulantes como la cocaína y las anfetaminas inhiben el transportador de dopamina (DAT), responsable de la recogida de DA, aumentando la concentración de DA en el VTA, NAc y PFC. También se produce una inhibición de las interneuronas GABAérgicas, por lo que se favorece una mayor actividad de las neuronas dopaminérgicas.



**Modificaciones sinápticas:** Actualmente se están estudiando las adaptaciones sinápticas dentro del sistema DA mesocorticolímbico que ocurren en respuesta a las drogas adictivas y como éstas pueden contribuir a la conducta. Los modelos de roedores han sido objeto de numerosas investigaciones recientes (Kauer and Malenka, 2007). En el VTA una modificación de la plasticidad sináptica que se observa tras la inyección de drogas adictivas es el incremento de la relación AMPA/NMDA de la Corriente Sináptica Postsináptica Excitatoria (EPSC). Las sinapsis a partir de AMPA sufren una fuerte

rectificación, y las sinapsis de NMDA pierden amplitud, por lo que conlleva a una disminución de la Potenciación a Largo Plazo (LTP) y un aumento de la Depresión a Largo Plazo (LTD). Otro requerimiento adicional en la adicción es la activación de los receptores NMDA, ya que su activación en neuronas de DA facilitan el LTP dependiente de NMDA (Lüscher and Malenka, 2011).

El aumento de esta regulación se ha visto que es debido a una sobrerregulación de los receptores AMPA, en la que estos receptores pierden una subunidad GluA2. Estos receptores conducen mejor a potenciales más negativos, siendo peores conductores a potenciales más positivos. Esta razón hace que el número o la función de los receptores NMDA descendan, por lo tanto, también descienda la EPSC mediada por receptores NMDA después del tratamiento con las drogas adictivas (Lüscher and Malenka, 2011).



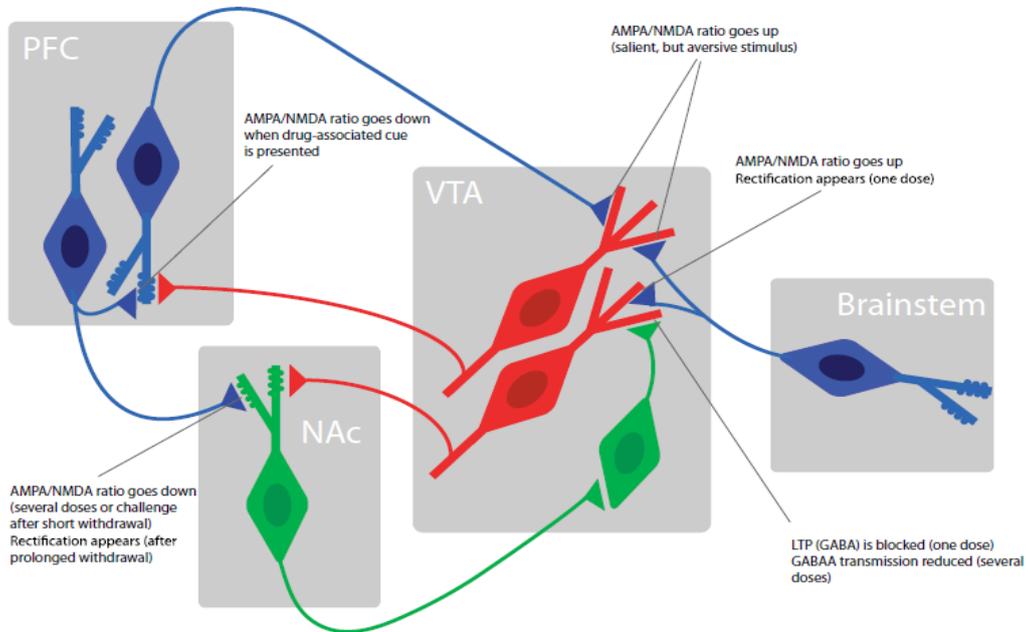
En cuanto al NAc la mayor parte de población de neuronas son Neuronas Espinales Mediales (MSNs). A su vez el NAc presenta una vía directa que expresa los receptores D1 que se proyecta directamente a las áreas dopaminérgicas del Mesencéfalo; y una vía indirecta que expresa los receptores D2 que previamente se proyecta al Palladium Ventral, además, estos receptores D2 son más excitables y con mayor capacidad de liberación de DA (Kreitzer and Malenka, 2008). En el NAc después de la administración de drogas de abuso se produce una disminución de la relación AMPA/NMDA. Otro acontecimiento que ocurre es, después de un período prolongado de abstinencia o después de una dosis elevada de la droga los AMPA presentes en las MSNs del NAc

carecen de la subunidad GluA2, por lo que les hace permeables al  $Ca^{2+}$ . También se expresan en la corteza del NAc unas sinapsis llamadas silenciadoras, que contienen receptores NMDA con la subunidad NR2B, debido a que en un pequeño tiempo de abstinencia los niveles de AMPA son bajos. Esto conlleva a un aumento de los receptores superficiales AMPA, que hace que sean sustratos adecuados para el LTP (Lüscher and Malenka, 2011). Cabe destacar, que también las dendritas de las neuronas del NAc aumentan el número de espinas, que son puntos de señalización.

El Mesencéfalo y el Sistema de DA Mesocorticolímbico está conectado de manera espiral. Neuronas del VTA se proyectan hacia la Corteza del NAc, y a su vez las MSNs de esta zona se retroproyectan hacia zonas más laterales del VTA mediante interneuronas. Las Neuronas dopaminérgicas se proyectan hacia el Núcleo del NAc, que se proyectará hacia otras zonas más laterales del VTA, y después contactando con otras áreas cerebrales del Mesencéfalo (Xia *et al.* 2010). Una hipótesis es que la plasticidad sináptica inducida por drogas recluta gran cantidad de estas proyecciones aumentando la conectividad, y volviendo el uso de drogas compulsivo. También se inhiben las proyecciones inhibitorias de este circuito. Corroborando esta hipótesis se ha visto que cambios en el VTA desencadenan subsecuentes cambios en el NAc. Mientras que al detener los cambios en la plasticidad sináptica en el VTA se previenen los cambios en el NAc (Mameli *et al.* 2009). En cambio, en la PFC, se produce una endocitosis de los receptores que contiene GluA2, esto es paralelo a un descenso en la relación AMPA/NMDA. También se ha observado la expresión del factor BDNF durante la abstinencia, que provoca una baja regulación de GABA y la potenciación de sinapsis excitatorias (Lüscher and Malenka, 2011).

**Estímulos asociados con las drogas:** Como ya se ha mencionado durante la abstinencia algunos estímulos pueden provocar la recaída del individuo a un uso compulsivo en la toma de drogas, aunque haya pasado un período de desintoxicación y lleve bastante tiempo sin consumir la droga. Durante la abstinencia, los adictos presentan una baja actividad cerebral en la PFC y NAc. Sin embargo, cuando al individuo adicto se le presentan señales asociadas previamente con el fármaco o droga, se produce un aumento de la actividad en la PFC y NAc (Garavan *et al.* 2000). Se ha visto que en adictos que se encuentran en un período de abstinencia, y cuando éstos son sometidos a estrés,

señales asociadas a la droga, o la toma de una dosis pequeña de droga; causa un aumento en la liberación de glutamato en la proyección PFC-NAc restableciendo la búsqueda de drogas (Kalivas *et al.* 2005).



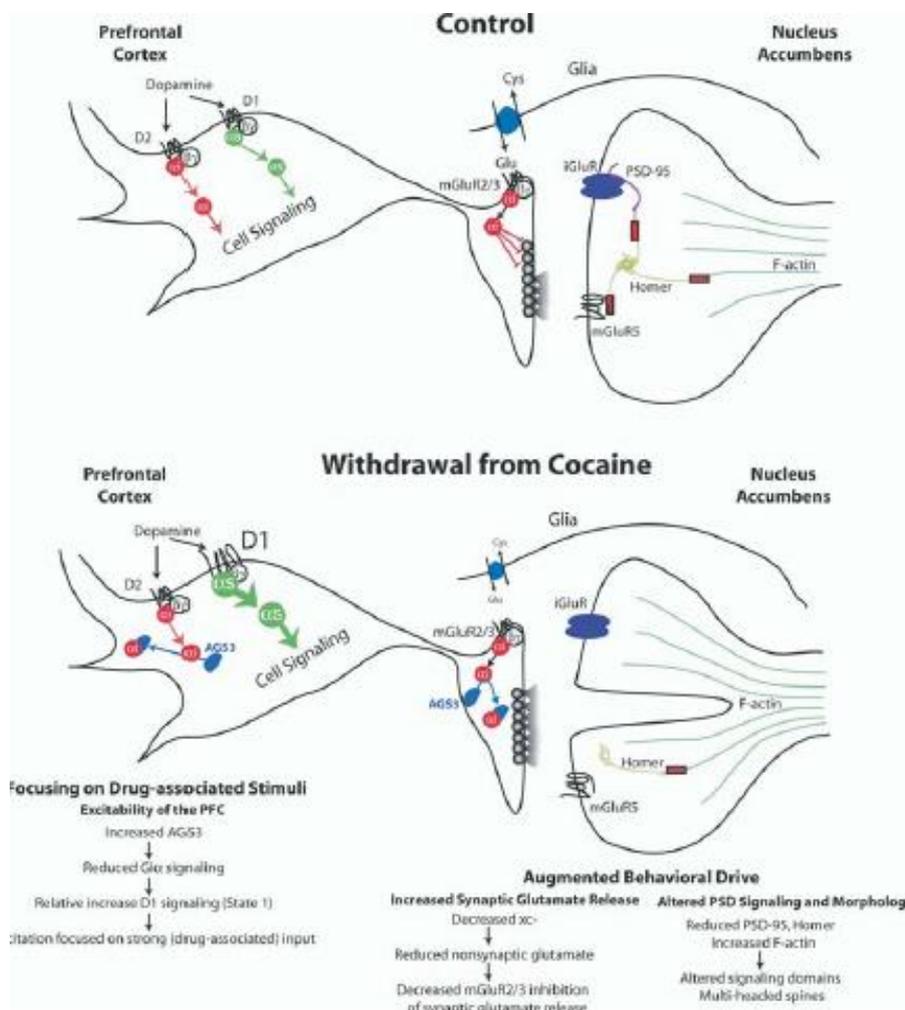
Estas señales asociadas con la droga provocan la conducta de búsqueda de drogas mediante la modificación de las sinapsis mediadas por dopamina y glutamato. Las drogas de abuso en la PFC producen un aumento de AGS3, el cual secuestra  $G_{i\alpha}$ . Los receptores D2 son acoplados por  $G_{i\alpha}$ , mientras que los receptores de D1 por  $G_{s\alpha}$ . El secuestro de  $G_{i\alpha}$  produce una reducción de la señalización mediada por receptores D2 y aumenta la señalización por receptores D1, por lo que la DA causa dos estados:

**Estado 1:** en el que predomina la señalización por D2, en el que hay una reducida inhibición que facilita las entradas excitatorias PFC-Accumbes de estímulos no asociados con drogas (Seamans and Yang, 2004).

**Estado 2:** Domina la señalización por receptores D1, que es un estado inhibido. Tan solo los estímulos fuertes pueden liberar de esta inhibición, como las drogas. Ya que las drogas causan la liberación de dopamina, y estímulos asociados a esta liberación hace que las drogas superen esta inhibición (Seamans and Yang, 2004).

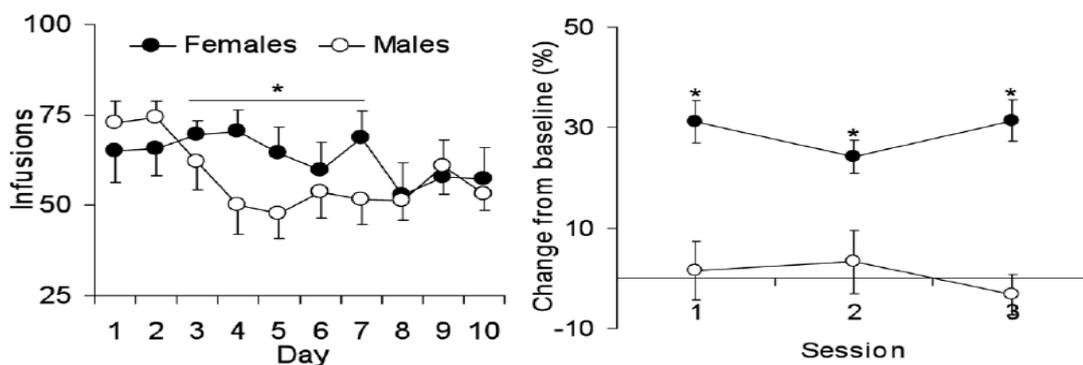
En cuanto a las sinapsis mediadas por Glutamato, la abstinencia reduce los niveles de Glutamato extracelular por la inhibición del intercambiador Cisteína-Glutamato (es el

intercambio de una molécula de cisteína extracelular por una molécula de glutamato intracelular). Esto favorece la inhibición de los autorreceptores mGluR2/3, que permite la posibilidad de una mayor liberación de Glutamato postsináptico (Dietrich *et al.* 2002). Además, en la neurona postsináptica, se producen una serie de adaptaciones relativas a la concentración de proteínas. Se produce un descenso en el número de proteínas Homer y PSD-95 durante la abstinencia. Estas proteínas están implicadas en la distribución de los receptores de glutamato, y su escaso número produce una mayor sensibilidad a la droga. Además, también aumenta el contenido de F-actina que favorece el aumento de las espinas y puntos dendríticos de sinapsis (Lee-Hoeflich *et al.* 2004).



**Vulnerabilidad debida al sexo:** Aparte de los hallazgos tan significativos como hemos visto en el VTA, NAc y PFC, y los circuitos participantes en la adicción a las drogas, también con los modelos animales se ha puesto de manifiesto las diferencias en la toma de drogas y sus efectos de adicción con respecto a cada individuo. Más concretamente,

la diferencias entre sexos. Esto se ha descubierto con modelos animales de autoadministración, ya que anteriormente los individuos empleados para este modelo eran machos, y se ha visto que existen diferencias significativas entre machos y hembras. Con el modelo de autoadministración se ha comprobado que existen diferencias individuales, por ejemplo, un factor de vulnerabilidad es el sexo. Estudios han revelado que las ratas hembras toman mayor cantidad de cocaína bajo condiciones “ad libitum”, y, además, parecen requerir una menor cantidad de exposiciones a la cocaína que las ratas machos para mostrar una mayor motivación hacia la cocaína. Otros factores que se pueden incluir es la preferencia al dulce y la reactividad hacia lo que es novedoso, ambos parecen influir en la aparición de una escalada o desregulación de la droga, así como los cambios motivacionales después de la autoadministración “ad libitum” (Lynch *et al.* 2010).

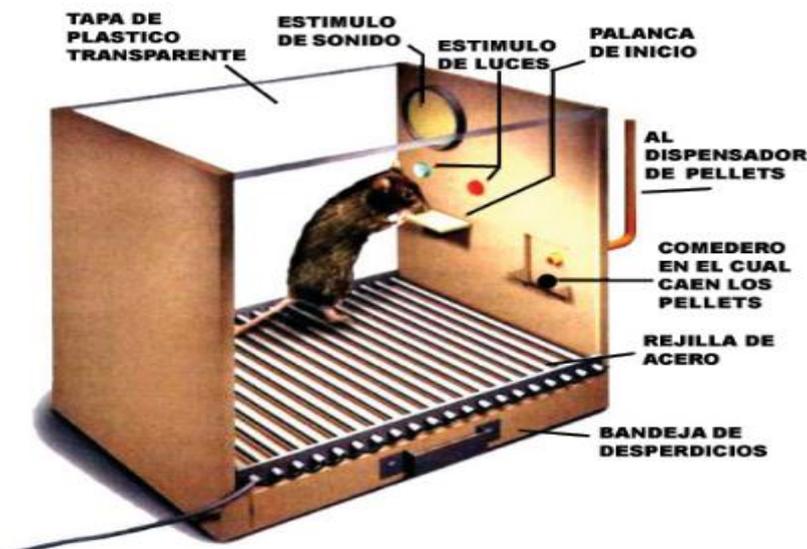


Hay grandes evidencias tanto en humanos como en animales, que las hormonas del ovario como el estradiol y la progesterona modulan la vulnerabilidad de las hembras en la adicción. El estradiol puede ser necesario para el desarrollo de la adicción a los estimulantes del SNC. Esto sugiere que hay una necesidad de incluir tanto a los machos como a las hembras en los modelos animales de drogadicción. Se ha visto que la ooforectomía disminuye la toma de cocaína, y que la toma de cocaína se puede volver a restaurar mediante un tratamiento con estradiol. En contraste, la progesterona disminuye el consumo de drogas (Lynch, 2017).

**Recaída inducida por diversos factores:** Se ha visto que, el mayor factor de recaída en la búsqueda y toma de drogas son las señales sensoriales asociadas previamente a las drogas, lo que provoca el desencadenamiento de nuevo el restablecimiento de la

búsqueda de drogas. Existen diferentes tipos de señales que desencadenan la búsqueda de drogas, pueden ser señales discretas, señales discriminativas, señales contextuales, etc. (Yahyavi-Firouz-Abadi and See, 2009).

En el estudio del restablecimiento mediante señales discretas, consiste en combinar la toma de la droga con luces o sonidos. Extinguiéndose estas señales, las ratas evitan la presión de la palanca, y vuelven a presionarla cuando estas señales vuelven a aparecer. En cuanto a las señales discriminativas, consiste en un aprendizaje del animal, en el que aprende señales que le indican que en un lugar se encuentra la drogas, mientras que en el otro medio carece de ella, que en cambio presenta una solución salina. En este estudio, se podrá producir el restablecimiento de la búsqueda de drogas si vuelven a aparecer los estímulos o señales discriminativas. El restablecimiento contextual, consiste en que los ratones son entrenados en la autoadministración en un lugar con determinadas señales. El traslado del ratón a un ambiente distinto, con distintas señales provoca la extinción. Estos contextos son diferentes en cuestión de características táctiles, olfativas, visuales, auditivas. Cuando el animal es devuelto al ambiente original desencadena nuevamente la recaída en la búsqueda y toma de drogas (Yahyavi-Firouz-Abadi and See, 2009).

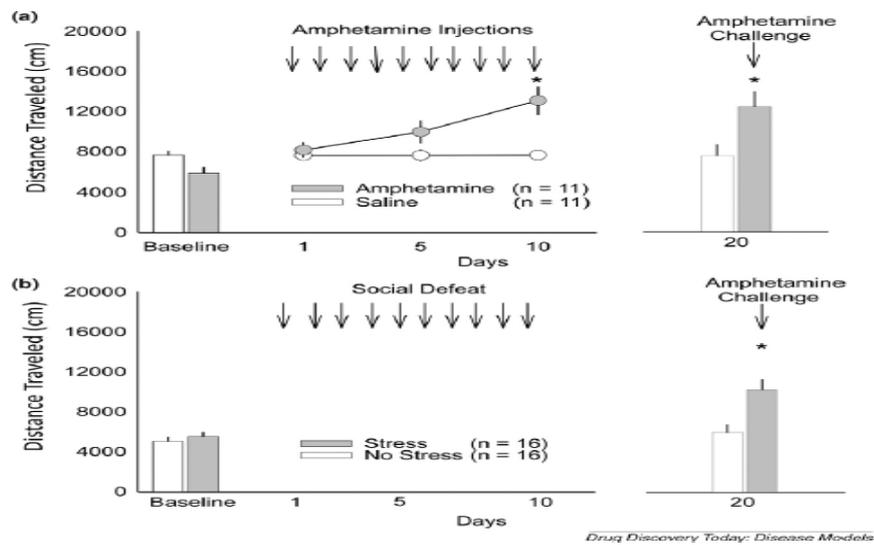


Como ya he mencionado, esta búsqueda de drogas es inducida por proyecciones dopaminérgicas y glutamérgicas de diferentes partes, como el VTA, el núcleo del Nac, la PFC y también la Amígdala Basolateral (Yahyavi-Firouz-Abadi and See, 2009).

Otro factor asociado a la recaída en la búsqueda de drogas es el estrés. Los estudios de laboratorio han demostrado los efectos nocivos del estrés, y, generalmente se admite que los factores estresantes, los acontecimientos de la vida, la presión social, etc., todos estos factores que inducen estados alostáticos son factores que causan vulnerabilidad y recaída en la búsqueda de drogas (Moal and Koob, 2007). Los factores de estrés facilitan la adquisición de autoadministración de drogas de abuso, como la restricción de alimentos y el aumento de la autoadministración de drogas; estos efectos están relacionados con la liberación de glucocorticoides. El Estrés, a través de la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal y la liberación de glucocorticoides influye en muchas regiones del cerebro, incluidas las neuronas dopaminérgicas, que expresan receptores para corticoides. Un estrés agudo causa un aumento de los niveles de glucocorticoides que provoca una mayor liberación de dopamina, mejorando las propiedades gratificantes de las drogas de abuso. La exposición repetida al estrés hace que se deteriore el feed-back negativo de los glucocorticoides al disminuir el número de receptores de glucocorticoides en el Hipocampo. Esto desencadena una mayor liberación de dopamina en el NAc y, esto también explica una mayor sensibilidad a la droga de abuso semanas después de la exposición al agente estresor (Moal and Koob, 2007).

Algunos modelos animales utilizados para el estudio del estrés como factor desencadenante de la recaída en la búsqueda y toma de drogas son: Descargas eléctricas intermitentes aplicadas en las colas o en las patas de los ratones, así como la restricción y natación forzada (Yap and Miczek, 2008). La característica más importante del uso de estos tipos de factores estresantes es la capacidad de controlar todos los parámetros de estrés relevantes, como la duración, la intensidad, frecuencia, etc. En este modelo se ve que una exposición al estrés, como el estrés de la natación, el estrés de la derrota social aumentan las respuestas metabólicas de la dopamina, sobre todo en el NAc y en la PFC, de manera similar que una droga de abuso (Yap and Miczek, 2008). Se ha visto que la aplicación de antagonista del factor liberador de la corticotropina (CRF) puede provocar la reducción a la conducta de autoadministración. También se ha visto esto con la administración directa de CRF en la amígdala. Lo que sugiere que hay un reclutamiento durante la dependencia a las drogas adictivas de la actividad CRF que

puede persistir durante la abstinencia prolongada. Esta desregulación de la CRF persiste en la amígdala durante 6 semanas después de la abstinencia (Koob and Kreek, 2007).



En la bibliografía consultada también se ha visto los efectos que tienen bien en el consumo o en la inhibición el consumo determinadas hormonas. No se hace referencia explícita a ellas ya que sería objeto de otro trabajo mucho más exhaustivo y amplio. Sólo como ejemplo mencionar la melatonina la cual reduce la motivación y las recaídas para el consumo de cocaína (Takahashi et al. 2017).

**Modelos animales basados en primates:** También otra preocupación de la comunidad científica para abordar el tema de la drogadicción es la elección de un modelo animal correcto, que permita una mejor comprensión y sea de mayor eficacia y validez. Actualmente, aparte, de trabajar en modelos animales basados en ratones o ratas, también se está trabajando con modelos animales basados en monos, ya que se sabe que el primate comparte más del 95% de homología con los humanos, además de ser muy similares filogenéticamente, anatómicamente, etc., (Porrino et al. 2004). Los estudios llevados a cabo en monos se examinan los complejos comportamientos sociales como los comportamientos agresivos y los afiliativos, que modelan con gran similitud las interacciones sociales humanas (Nader and Czoty, 2005). Hay una abundante evidencia que los roedores y los primates difieren con respecto al cerebro en la anatomía, fisiología y neuroquímica en el sistema dopaminérgico (Nader and Czoty, 2005). Los modelos animales basados en primates no humanos tienen una serie de ventajas, como, por ejemplo, pueden realizarse experimentos de autoadministración de

drogas de abuso por largos períodos, durante años, pueden perdurar hasta más de 30 años en cautiverio. Pueden aprender complejas conductas para la obtención de las drogas (Nader and Czoty, 2005).

También se ha demostrado que los modelos basados en primates correlacionan la droga con la que se autoadministra con las drogas que son de abuso en humanos. Debido a esta razón, puede ser mejor un modelo basado en primates que en ratones, ya que los ratones pueden carecer del objetivo principal de la droga de abuso, como a su vez, diferencias en el número y distribución de los receptores. Por ejemplo, los receptores opioides de los primates son más similares en estas características a los humanos (Lynch *et al.* 2010). Otra característica que debe ser tomada en cuenta, es que son capaces de tener una larga vida, en cautiverio puede exceder más de 30 años. Por lo que se puede incorporar al estudio la progresión de los cambios que ocurren a lo largo del tiempo. También permite una investigación individual de cómo afecta a la autoadministración a cada individuo y las diferencias existentes en cada individuo, lo cual es una importante característica en la drogadicción en humanos (Porrino *et al.* 2004). Finalmente, otra característica que evidencia el beneficio de utilizar modelos animales basados en primates es el tamaño del cerebro de éstos, ya que permite la observación de varios sistemas de receptores, así como otros tejidos para otros marcadores neuronales utilizando hibridación *in situ* u otras metodologías. La capacidad de estudiar múltiples sistemas al mismo tiempo durante la progresión de la exposición de la droga es ventajosa ya que permite comprender la secuela de eventos que conducen a la adaptación neuronal (Porrino *et al.* 2004).

## CONCLUSIONES

1. Desde la introducción de la metodología de autoadministración de drogas intravenosas hace más de 50 años, la investigación experimental del comportamiento adictivo ha proporcionado una enorme cantidad de datos sobre los mecanismos neuronales y moleculares de la recompensa y el refuerzo de las drogas y las neuroadaptaciones al uso crónico.

2. El grado en que estos hallazgos se traducen en el estado clínico de la adicción se considera en términos del circuito neuronal subyacente y también las formas en que ello ha ayudado a desarrollar nuevos tratamientos para la adicción.
3. En la actualidad los estudios relacionados con la adicción van en la dirección del impacto de los estímulos condicionados asociados a las drogas o las señales de drogas en la búsqueda y recaída de drogas y la búsqueda compulsiva de ella.
4. Los mecanismos psicológicos y neuronales subyacentes a la reconsolidación y extinción de la memoria de drogas establecidos en experimentos con animales muestran una promesa particular en la entrega de nuevos tratamientos para la prevención de recaídas en la clínica.
5. La utilización de machos y hembras en la muestra a estudiar se hace necesaria debido a las diferencias que cada vez se encuentran más entre los machos y las hembras no sólo en la conducta presentada sino también en la susceptibilidad diferente a la droga.
6. Los resultados de los estudios de modelos animales de drogadicción más sólidos son los realizados en los primates, al tener alrededor del 90% de similitud en las áreas cerebrales, circuitos neuronales y acervo genético.

## **CONCLUSIONS**

1. Since the introduction of the intravenous drug self-administration methodology more than 50 years ago, experimental research on addictive behavior has provided an enormous amount of data on the neuronal and molecular mechanisms of reward and reinforcement of drugs and neuroadaptations to the use chronic.
2. The degree to which these findings translate into the clinical state of addiction is considered in terms of the underlying neuronal circuit and also the ways in which it has helped to develop new treatments for addiction.

3. Currently, studies related to addiction go in the direction of the impact of conditioned stimuli associated with drugs or drug signals in the search and relapse of drugs and the compulsive search for drugs.
4. The psychological and neuronal mechanisms underlying the reconsolidation and extinction of drug memory established in animal experiments show a particular promise in the delivery of new treatments for the prevention of relapse in the clinic.
5. The use of males and females in the sample to be studied is necessary due to the differences that are increasingly found between males and females not only in the behavior presented but also in the different susceptibility to the drug.
6. The results of the studies of animal models of drug addiction more solid are those made in primates, having about 90% similarity in the brain areas, neuronal circuits and gene pool.

## **BIBLIOGRAFÍA**

**Bear MF., Connors BW. y Paradiso, MA.** 1998. *Neurociencia Explorando El Cerebro*. Masson, Williams y Wilkins.

**DeVito, E. E., Kiluk, B. D., Nich, C., Mouratidis, M., & Carroll, K. M.** 2018. Drug Stroop: Mechanisms of response to computerized cognitive behavioral therapy for cocaine dependence in a randomized clinical trial. *Drug & Alcohol Dependence*. 183, 162-168.

**Dietrich, D., Kral, T., Clusmann, H., Friedl, M., & Schramm, J.** 2002. Presynaptic group II metabotropic glutamate receptors reduce stimulated and spontaneous transmitter release in human dentate gyrus. *Neuropharmacology*. 42:3; 297-305.

**Garavan, H., Pankiewicz, J., Bloom, A., Cho, J. K., Sperry, L., Ross, T. J., ... & Stein, E. A.** 2000. Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *American Journal of Psychiatry*. 157:11; 1789-1798.

**Hall, B. J., Pearson, L. S., & Buccafusco, J. J.** 2010. Effect of the use-dependent, nicotinic receptor antagonist BTMPS in the forced swim test and elevated plus maze after cocaine discontinuation in rats. *Neuroscience letters*. 474:2; 84-87.

- Hyman SE., Malenka RC., y Nestler EJ.** 2006. Neural Mechanisms of Addiction: The Role of Reward-Related Learning and Memory. *Annual Review of Neuroscience*. 29:565-598.
- Kalivas, P. W., Peters, J., & Knackstedt, L.** 2006. Animal models and brain circuits in drug addiction. *Molecular interventions*. 6:6; 339.
- Kalivas, P. W., Volkow, N., & Seamans, J.** 2005. Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron*. 45:5; 647-650.
- Kauer, J. A., & Malenka, R. C.** 2007. Synaptic plasticity and addiction. *Nature reviews neuroscience*. 8:11; 844.
- Koob, G., & Kreek, M. J.** 2007. Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. *American Journal of Psychiatry*. 164:8; 1149-1159.
- Lee-Hoeflich, S. T., Causing, C. G., Podkowa, M., Zhao, X., Wrana, J. L., & Attisano, L.** 2004. Activation of LIMK1 by binding to the BMP receptor, BMPRII, regulates BMP-dependent dendritogenesis. *The EMBO journal*. 23:24; 4792-4801.
- Le Moal, M., & Koob, G. F.** 2007. Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *European Neuropsychopharmacology*. 17:6; 377-393.
- Lüscher, C., & Malenka, R. C.** 2011. Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodeling. *Neuron*. 69:4; 650-663.
- Lynch, W. J.** 2017. Modeling the development of drug addiction in male and female animals. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 164:8; 50-61.
- Lynch, WJ., Nicholson, KL., Dance, ME., Morgan, RW., y Foley, PL.** 2010. Animal Models of Substance Abuse and Addiction: Implications for Science, Animal Welfare, and Society. *Comparative Medicine*. 60:3; 177-188.
- Mameli, M., Halbout, B., Creton, C., Engblom, D., Parkitna, J. R., Spanagel, R., & Lüscher, C.** 2009. Cocaine-evoked synaptic plasticity: persistence in the VTA triggers adaptations in the NAc. *Nature neuroscience*. 12:8; 1036.
- Mendez, I. A., Montgomery, K. S., LaSarge, C. L., Simon, N. W., Bizon, J. L., & Setlow, B.** 2008. Long-term effects of prior cocaine exposure on Morris water maze performance. *Neurobiology of learning and memory*. 89:2; 185-191.
- Nader, M. A., & Czoty, P. W.** 2005. PET imaging of dopamine D2 receptors in monkey models of cocaine abuse: genetic predisposition versus environmental modulation. *American Journal of Psychiatry*. 162:8; 1473-1482.
- Phillips, P.E., Stuber, G.D., Heien, M.L., Wightman, R.M., and Carelli, R.M.** 2003. Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature*. 422; 614-618.
- Porrino, L. J., Daunais, J. B., Smith, H. R., & Nader, M. A.** 2004. The expanding effects of cocaine: studies in a nonhuman primate model of cocaine self-administration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 27:8; 813-820.
- Seamans, J. K., & Yang, C. R.** 2004. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in neurobiology*. 74:1; 1-58.

**Spanagel, R.** 2017. Animal models of addiction. *Dialogues in clinical neuroscience*. 19:3; 247.

**Takahashi, T. T., Vengeliene, V., & Spanagel, R.** 2017. Melatonin reduces motivation for cocaine self-administration and prevents relapse-like behavior in rats. *Psychopharmacology*. 234:11; 1741-1748.

**Xia, Y., Driscoll, J. R., Wilbrecht, L., Margolis, E. B., Fields, H. L., & Hjelmstad, G. O.** 2011. Nucleus accumbens medium spiny neurons target non-dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Journal of Neuroscience*. 31:21; 7811-7816.

**Yahyavi-Firouz-Abadi, N., & See, R. E.** 2009. Anti-relapse medications: preclinical models for drug addiction treatment. *Pharmacology & therapeutics*. 124:2; 235-247.

**Yap, J. J., & Miczek, K. A.** 2008. Stress and rodent models of drug addiction: role of VTA–accumbens–PFC–amygdala circuit. *Drug Discovery Today: Disease Models*. 5:4; 259-270.

**Zweifel, L. S., Parker, J. G., Lobb, C. J., Rainwater, A., Wall, V. Z., Fadok, J. P. et al.** 2009. Disruption of NMDAR-dependent burst firing by dopamine neurons provides selective assessment of phasic dopamine-dependent behavior. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2009. 106:18; 7281-7288.