

Neurofarmacologia i neurotoxicitat dels derivats amfetamínic

IP Elena Escubedo Rafa
 Altres professors David Pubill Sánchez
 Jordi Camarasa García
 Doctorands Sara García-Ratés
 Propera incorporació de 2
 doctorands



Resum

La línia de recerca s'emmarca en l'estudi dels diferents aspectes relacionats amb la neurotoxicitat i efectes comportamentals dels derivats amfetamínic, especialment l'èxtasi (MDMA). El nostre grup ha posat en marxa un model *in vitro* per estudiar els seus efectes sobre el SNC, el que ens ha permès determinar que la neurotoxicitat es deu a l'aparició de radicals lliures que provenen de la dopamina i d'un excés de l'entrada de calci. Hem vist que aquest calci prové de l'obertura dels canals iònics acoblats a receptors nicotínic, la qual cosa ens va empènyer a l'estudi de la interacció de l'MDMA amb aquests receptors. Hem caracteritzat aquesta interacció tant des del punt de vista experimental com computacional. L'afinitat que presenta l'MDMA per aquests receptors té diverses conseqüències:

A) Interacció amb el receptor nicotínic alfa7: Utilitzant tècniques fluorimètriques hem caracteritzat l'MDMA com agonista parcial d'aquest receptor, induint l'entrada de calci. La neurona no pot tamponar aquesta sobrecarga de calci, per la qual cosa activa vies calci-dependents, estretament relacionades amb la mort neuronal. Això implica que bloquejant aquest receptor nicotínic podríem prevenir la neurotoxicitat induïda per MDMA. Aquesta hipòtesi l'hem comprovat *in vivo* amb animals d'experimentació, on un antagonista nicotínic, ja comercialitzat, ha evitat la lesió neurotòxica per MDMA. Tanmateix aquests animals així protegits deixaven de presentar els déficits de memòria característics dels consumidors crònics. L'estudi actual es basa en determinar el conjunt de reaccions bioquímiques que s'activen per aquest excés de calci i la seva implicació en la lesió. Tenim la hipòtesi de que el consum de MDMA pot produir una alteració del nombre de receptors glutamatèrgics presents a la membrana, modificant així tant la "long term potentiation" característica del glutàmic com la excitotoxicitat mediada per aquest aminoàcid. Properament s'iniciarà l'estudi de les modificacions de les espines dendrítiques en el còrtex i hipocamp dels animals tractats amb MDMA.

B) Interacció amb el receptor nicotínic alfa4beta2: Aquest receptor està implicat estretament amb els processos d'addicció, especialment a la nicotina. Hem observat que el tractament amb MDMA induïx un augment significatiu de la població d'aquests receptors, poden afavorir així el procés addictiu. Basant-nos en això, hem proposat que les substàncies que existeixen actualment al mercat pel tractament del tabaquisme podrien ser útils per tractar la dependència a amfetamines. En aquest sentit una de les nostres línies actuals d'estudi consisteix en l'ús de tècniques específiques comportamentals per evidenciar aquesta dependència i com aquesta pot ser modulada pels fàrmacs existents en el mercat per tractar l'addicció al tabac.

A part de tot això es duen a terme estudis sobre la alteració de la funcionalitat del transportador de dopamina y serotonina per MDMA, sobre la funció d'un metabòlit de l'MDMA en tot el procés, la supressió de l'activitat immunitària, i l'evidenciació *in vivo* dels efectes neurotòxics utilitzant tècniques de Tomografia per Emissió de Positrons.

Alhora estem iniciant l'estudi de un nou derivat amfetamínic, d'aparició recent en el mercat il·legal, que ha ocasionat ja varies morts i els efectes del qual es desconeixen totalment.



Publicacions seleccionades

- Camarasa J, Rodrigo T, Pubill D, Escubedo E. Memantine is a useful drug to prevent the spatial and non-spatial memory deficits induced by methamphetamine in rats. *Pharmacol Res.* **2010**, 62:450-6.
- Garcia-Ratés S, Camarasa J, Sánchez-García AI, Gandía L, Escubedo E, Pubill D. The effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) on nicotinic receptors: intracellular calcium increase, calpain/caspase 3 activation, and functional upregulation. *Toxicol Appl Pharmacol.* **2010**, 244:344-53.
- Camarasa J, Ros C, Pubill D, Escubedo E. Tumour necrosis factor alpha suppression by MDMA is mediated by peripheral heteromeric nicotinic receptors. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* **2010**, 32:265-71
- Escubedo E, Camarasa J, Chipana C, García-Ratés S, Pubill D. Involvement of nicotinic receptors in methamphetamine- and MDMA-induced neurotoxicity: pharmacological implications. *Int Rev Neurobiol.* **2009**, 88:121-66. Review.
- Camarasa J, Ratés SG, Pubill D, Escubedo E. The involvement of nicotinic receptor subtypes in the locomotor activity and analgesia induced by methamphetamine in mice. *Behav Pharmacol.* **2009**, 20:623-30.

Contacta amb nosaltres

Adreça: Avda. Joan XXIII S/N. Nucli Univ. de Pedralbes. Facultat de Farmàcia. Edifici A, esc E, 1er pis

Tels.: 934024530/31 extensions 12, 23 o 27

Fax: 934035982

E-mail: eescubedo@ub.edu



FACULTAT DE FARMÀCIA