

Modelos preclínicos para estudiar el vínculo entre la depresión y el consumo de alcohol

Ruiz, Paul¹; Colombo, Micaela²; Pautassi, Ricardo³

1 Unidad Académica de Fisiología, Departamento de Biociencias, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República

2 Unidad Académica de Biofísica, Departamento de Biociencias, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República

3 INIMEC-CONICET-UNC, Facultad de Psicología-UNC

La depresión es la patología mental con mayor prevalencia en el mundo. Los modelos preclínicos han hecho aportes fundamentales para entender etiologías y tratamientos de esta psicopatología. Existen modelos farmacológicos, comportamentales y genéticos en animales de laboratorio que reproducen en gran medida la sintomatología vista en humanos con esta afección. En esta presentación abordamos dos modelos; uno farmacológico, y otro comportamental, debatiendo la validez de constructo de cada uno. El modelo farmacológico se fundamenta en la administración de reserpina (depletor de monoaminas) y el comportamental en el contagio emocional (animales que conviven con congéneres deprimidos tienden a deprimirse). Así mostramos cómo se modelan diferentes variables comportamentales y neurofisiológicas vistas en humanos deprimidos en ambos modelos. Dentro de estas variables, le prestamos especial atención a la relación entre la depresión y el consumo de alcohol. El modelo en base a reserpina ha modelado lo visto en humanos, dónde los deprimidos consumen más alcohol, acompañado de una depleción central de monoaminas. En tanto, el modelo comportamental, si bien genera una disminución central de monoaminas, el consumo de alcohol no se ve aumentado como el modelo anterior, aunque los animales muestran ser más resistentes a los efectos aversivos del alcohol. En definitiva, mostramos dos modelos de depresión en animales usados en nuestro laboratorio, los problematizamos en tanto su validez, y vemos con los datos disponibles si estos modelos sirven para estudiar la relación entre el consumo de alcohol y la depresión, vista en humanos con esta psicopatología.

Abordajes comportamentales, bioquímicos y del microbioma en los efectos de la cocaína en ratas

Fabius, Sara¹; Urbanavicius, Jessika¹; Fernández-Ciganda, Sofia²; Lozano, Joaquin²; Piccini, Claudia²; Zunino, Pablo²; Scorza, Cecilia¹

1 Departamento de Neurofarmacología Experimental, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable.

2 Departamento de Microbiología, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable.

Alteraciones en la microbiota intestinal (MI) han sido vinculadas al consumo de psicoestimulantes, sugiriendo la participación del eje bidireccional microbiota-intestino-cerebro (MIC) en la respuesta a drogas de abuso. Evidencias preclínicas mostraron que cocaína induce alteraciones de la MI y que el pretratamiento con antibióticos potencia su respuesta comportamental estimulante y reforzadora. Recientemente, demostramos que la exposición repetida a cocaína volatilizada altera la estructura y diversidad de la MI en ratas, proponiendo la hipótesis de que la modulación de la MI atenuará las acciones de cocaína. En esta presentación, se exploran los efectos de la modulación de la MI utilizando una formulación multicepa en ratas expuestas repetidamente a cocaína volatilizada mediante tres abordajes (1) comportamental, mediante la sensibilización locomotora y comportamientos de ansiedad; (2) bioquímico, a través de la medición de ácidos grasos de cadena corta y citoquinas plasmáticas; y (3) microbioma, mediante análisis de la composición bacteriana fecal. Durante 28 días, los animales recibieron una formulación multicepa o vehículo, y en los últimos 7 días, fueron expuestos a cocaína volatilizada. Los resultados mostraron que la modulación de la MI no atenuó los efectos locomotores inducidos por cocaína, sino que los sostuvo hasta el día final. Además, se observaron alteraciones significativas en la estructura de la MI y cambios en géneros bacterianos relevantes en los animales expuestos a cocaína y pretratados con la formulación. Estos hallazgos refuerzan la importancia del eje MIC en los efectos de la cocaína y la necesidad de identificar cepas bacterianas específicas para mitigar sus efectos.

Participación de la glía en la consolidación de un estado inflamatorio en crías de ratas de un modelo agudo de alcoholismo materno

Torres, Florencia*; Rodríguez, Paola*; Boragno, Daniela; Stancov, Matías; Cuitiño, María Noel; Olivera-Bravo, Silvia

Departamento de Neurobiología y Neuropatología, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE), Ministerio de Educación y Cultura, Uruguay.

*: Ambas autoras contribuyeron igualmente a este trabajo.

El alcoholismo materno crónico es responsable de gran parte de los efectos deletéreos que afectan el neurodesarrollo de los hijos, sin embargo, se desconocen mayormente los efectos producidos por el alcoholismo materno agudo y esporádico. Para estudiar los efectos directos de esta modalidad de consumo, se administraron 6 g/Kg de etanol a ratas Sprague Dawley entre los días 12 y 15 de gestación y se evaluaron parámetros de reactividad glial y neuroinflamación durante el primer mes de vida de los hijos. Respecto de las crías de hembras controles, en el hipocampo se observó reactividad astrocitaria y microglial, aumento de la expresión génica de las citoquinas proinflamatorias TNF- α e interleukina 1 β y actividad incrementada de la metaloproteinasa de matriz (MMP) 9, sin cambios en MMP-2. No se observaron cambios en el tamaño de la camada o en los pesos corporales o cerebrales entre crías controles o de madres alcoholizadas. Por lo tanto, el paradigma experimental empleado fue suficiente para demostrar que bastan escasas dosis aisladas de alcohol consumido por las ratas gestantes para producir un ambiente de daño en el cerebro de las crías. Se plantea identificar diferencias sexo-específicas en los efectos, correlacionar los parámetros analizados con el daño neuronal y el desempeño cognitivo y funcional durante el neurodesarrollo y eventualmente desafiar el modelo con otras condiciones de daño incluyendo el policonsumo de sustancias psicoactivas.

Explorando el efecto del psicodélico ibogaína y su metabolito noribogaína en la actividad eléctrica cerebral

Castro, Juan Pedro

Laboratorio de Neurobiología del Sueño, Unidad Académica de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

La ibogaína es un psicodélico atípico que ha capturado considerable interés debido a su potencial en el tratamiento de adicciones, con respaldo de investigaciones tanto preclínicas como clínicas. En estudios previos realizados por nuestro grupo, se demostró que la administración sistémica de ibogaína aumenta el estado de vigilia, presentando características similares al sueño REM. Este compuesto, sin embargo, se metaboliza rápidamente en noribogaína, que tiene un perfil farmacológico diferente. Aunque se ha mostrado prometedora para tratar trastornos adictivos, no se ha determinado si los cambios en el ciclo sueño-vigilia son originados por la ibogaína o su metabolito, la noribogaína. Para abordar esta pregunta, implantamos electrodos crónicos en ratas y realizamos registros polisomnográficos después de administrar noribogaína. Los resultados obtenidos sugieren que la noribogaína induce una mayor vigilia, disminuye el sueño de ondas lentas, bloquea el sueño REM y aumenta la latencia para alcanzar el sueño REM. De este modo, concluimos que los efectos observados en el ciclo de sueño-vigilia inducidos por la ibogaína se deben en parte a su metabolito, la noribogaína. A partir de estos hallazgos, estamos desarrollando nuevos experimentos para profundizar en el análisis de la actividad cerebral de la noribogaína, lo que permitirá una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes en la regulación del ciclo sueño-vigilia y su potencial aplicación terapéutica en trastornos neuropsiquiátricos y adictivos.