



# Dopamina y neuropéptidos: desde el placer a la adicción

Katia Gysling

Departamento de Biología Celular y Molecular

Facultad de Ciencias Biológicas

Pontificia Universidad Católica de Chile

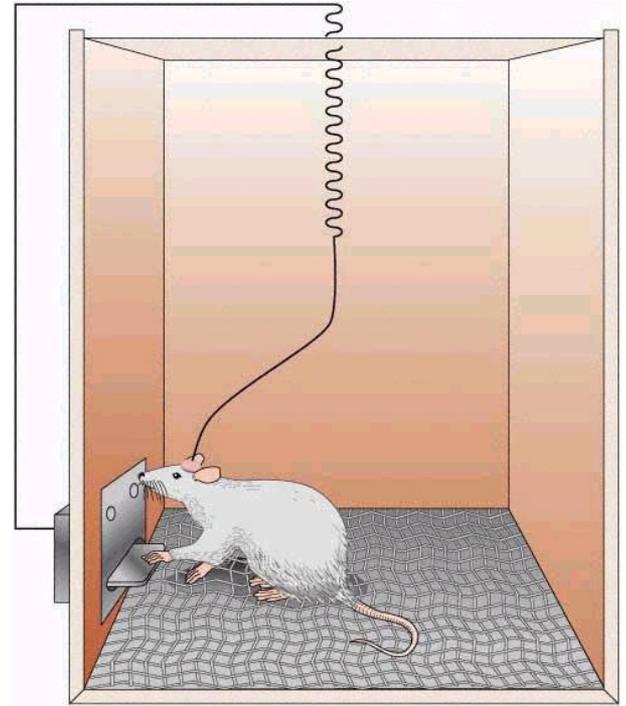
Academia Chilena de Ciencias

Agosto 2016

## Año 1954: Primeras evidencias que apoyaron la *existencia de circuitos neuronales asociados al placer en el cerebro*

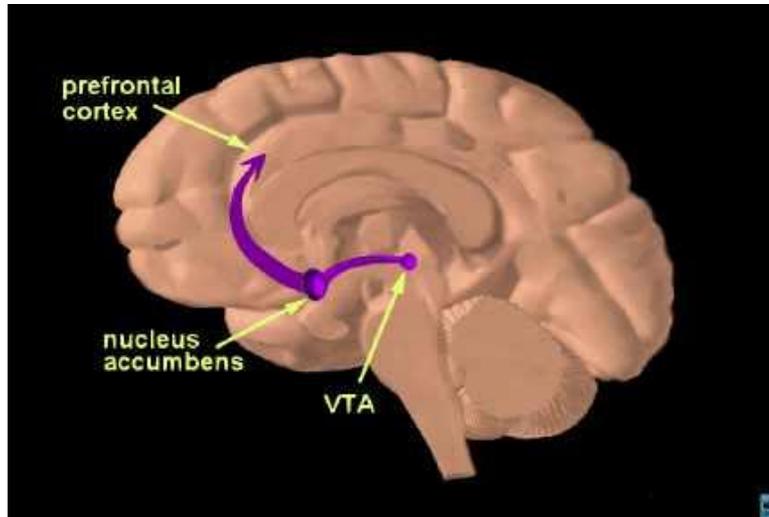
- A los animales les gusta *auto-estimularse* ciertas zonas del cerebro y evitan estimularse otras.

Olds y Milner, J Comp Physiol Psychol. 1954



Nuestras conductas son producto de la función cerebral

# Circuito del placer o la gratificación



Hipotálamo lateral  
Septum  
Amígdala

Corteza insular  
Corteza orbitofrontal

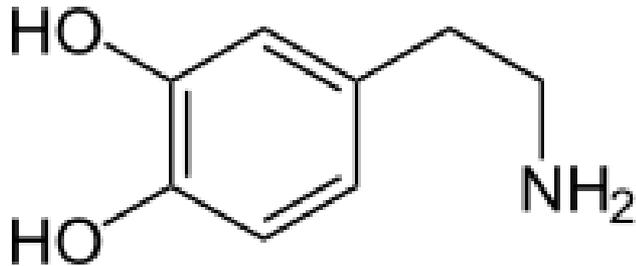
## Área del tegmento ventral (VTA)

Núcleo accumbens

Corteza prefrontal

*Qué tienen en común las áreas del cerebro que conforman el circuito del placer?*

La presencia de DOPAMINA, compuesto que actúa como neurotransmisor comunicando a las neuronas entre ellas.



Arvid Carlsson, Suecia  
Premio Nobel de Medicina (Año 2000)

# Drogadicción

Enfermedad crónica **del cerebro** que se caracteriza por el uso compulsivo de drogas adictivas a pesar de sus efectos adversos.

- **Alcohol (etanol)**
- **Tabaco (nicotina)**
- Marihuana ( $\Delta$ -THC)
- Cocaína
- Pasta Base
- Heroína
- Morfina
- Codeína
- Anfetamina
- Benzodiazepinas

## Roy Wise (80's)

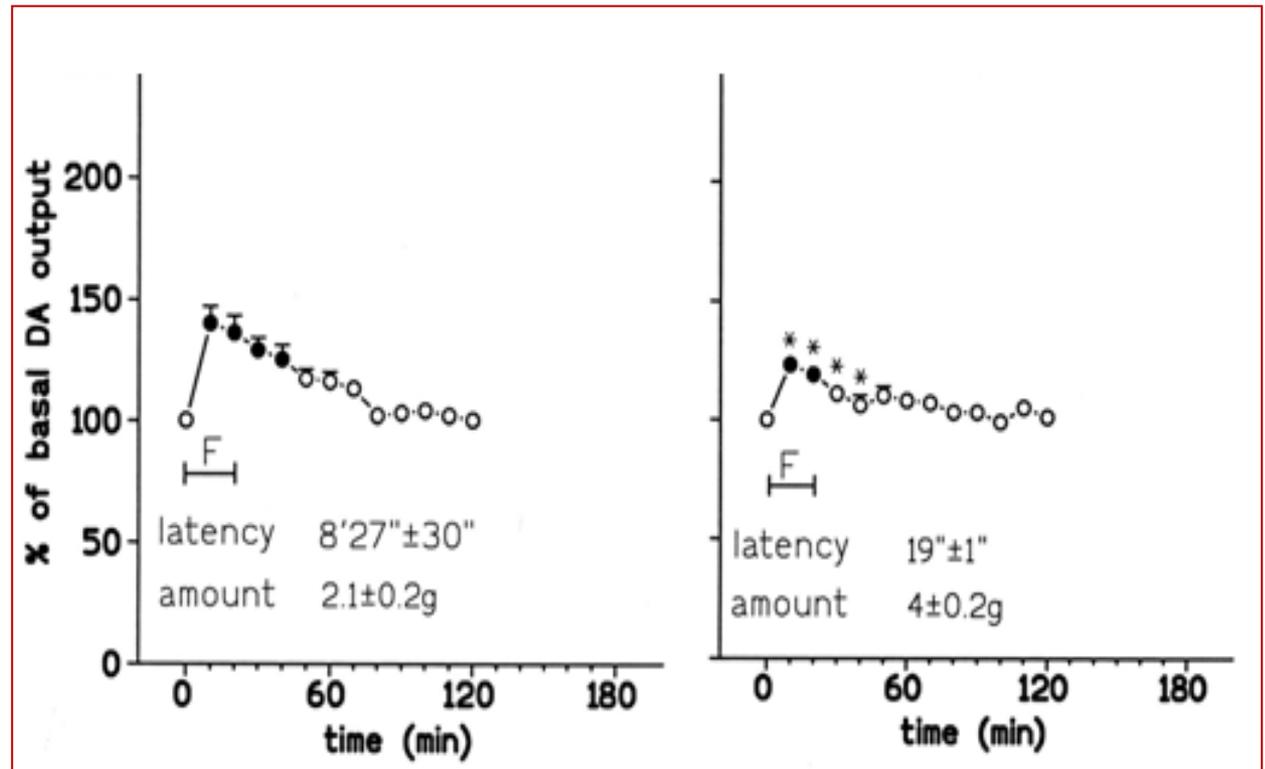
Observó en la clínica que la administración de antipsicóticos como pimozide, que inhibe la acción de dopamina, provocaba anhedonia en los pacientes.

Su observación lo llevó a proponer que la dopamina juega un papel clave en las conductas reforzantes.

Todas las drogas adictivas aumentan  
los niveles extracelulares del  
neurotransmisor **DOPAMINA**

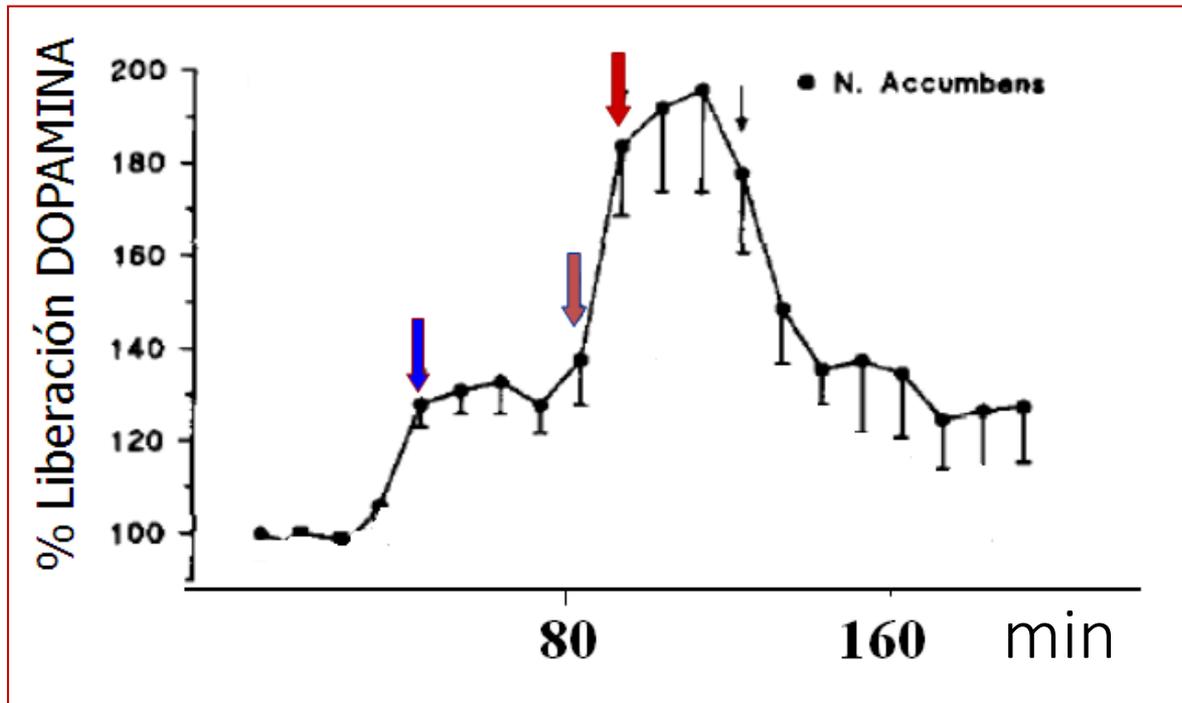
Di Chiara e Imperato, Italia (1988)

# La comida, sobretodo apetitosa también aumenta la liberación de DOPAMINA



Basareo y DiChiara J. Neurosci. 17:851 (1997)

# Dopamina en un núcleo del circuito del placer de una rata macho apareándose



- ➡ Ponen al macho en la jaula de apareamiento (anticipación)
- ➡ Contacto visual con la hembra
- ➡ Cópula (consumación)

*Pero...*

La **DOPAMINA** no es responsable de  
todo el proceso

Estudios sobre el gusto y el disgusto

Laboratorio de Kent Berridge,  
Universidad de Michigan, EE.UU

# Expresiones de gusto y disgusto

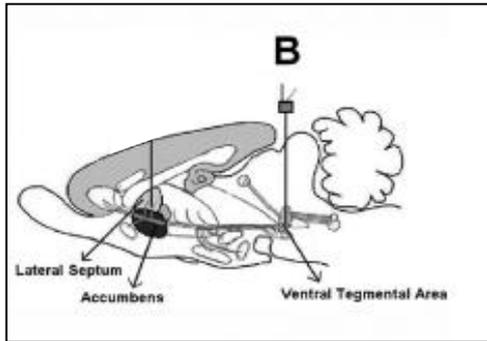


Berridge y Robinson TRENDS in Neurosciences 26: 507-513, 2003

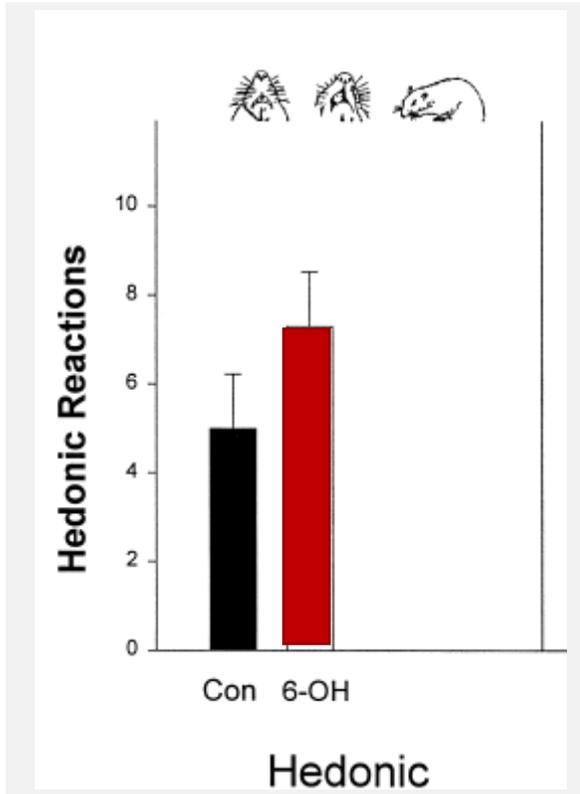
# ¿Es la DOPAMINA responsable del componente hedónico/gusto por los gratificantes naturales?

Eliminaron las neuronas dopaminérgicas con una toxina (6-OHDA)

Midieron los signos de gusto en animales sin dopamina



Sacarosa 1.0 M



Los signos de “gusto” se observaron tanto en los animales controles como en los animales sin dopamina.

## CONCLUSION

La Dopamina no es responsable del “gusto” o componente hedónico.

La **DOPAMINA** genera el deseo o motivación  
(wanting)

y

Los **neuropéptidos OPIOIDES** el placer o gusto (liking)  
asociado al consumo

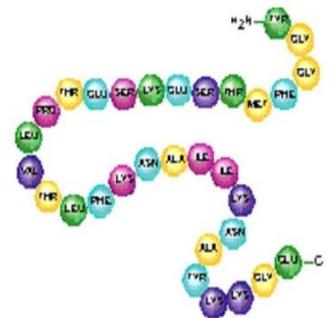
Neuropéptidos opioides: Endorfinas  
Enkefalinas  
Dinorfinas  
Endomorfina

# Qué son los neuropéptidos?

Los neuropéptidos son moléculas similares a proteínas pequeñas y son utilizados por las neuronas para comunicarse entre sí.

→ funcionan como neurotransmisores/neuromoduladores

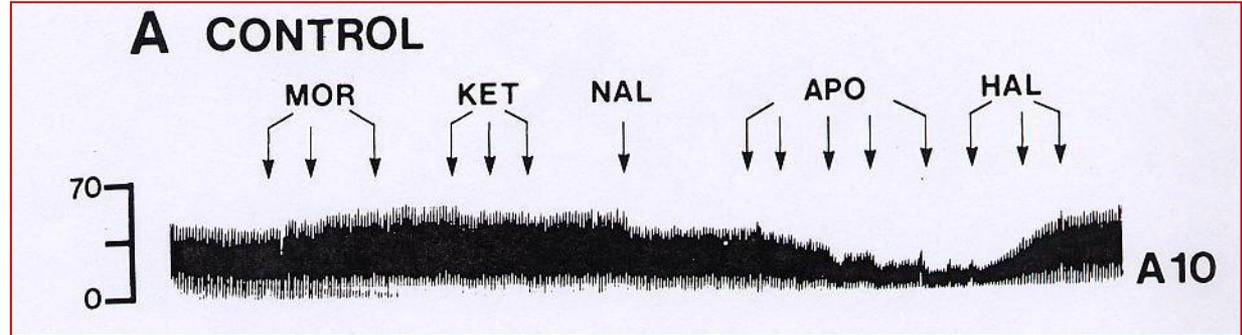
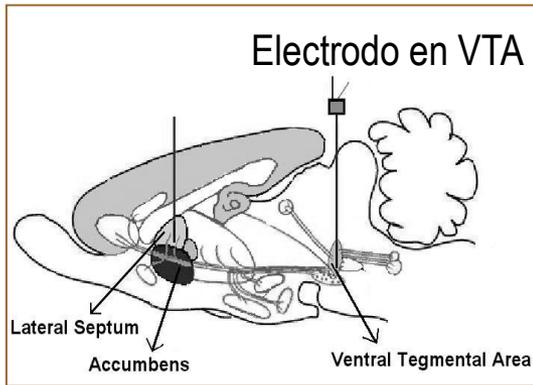
*Alrededor de 200 neuropéptidos funcionan como neurotransmisores/neuromoduladores en nuestro cerebro.*



La actividad de las neuronas dopaminérgicas es regulada por numerosos neuropéptidos



# Registros de actividad eléctrica extracelular de neurona única en ratas anestesiadas

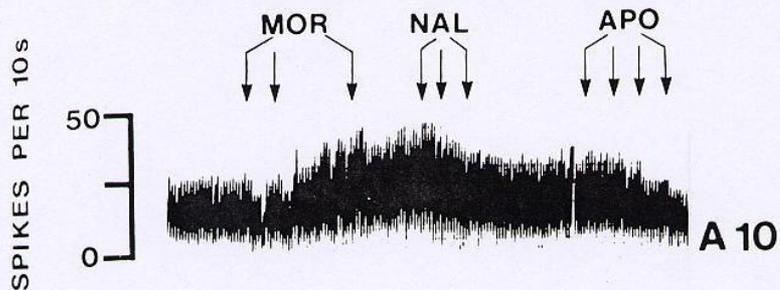


MOR= morfina APO= apomorfina (agonista dopaminérgico)  
NAL = naloxona HAL= haloperidol (antagonista dopaminérgico)

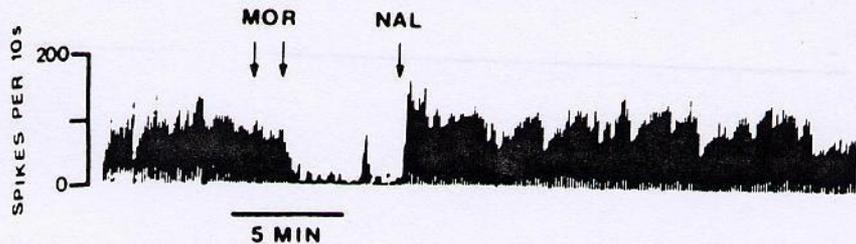
La administración de Morfina, que imita la acción de los neuropéptidos opioides, activa neuronas dopaminérgicas

La morfina actúa inhibiendo neuronas vecinas que mantienen inhibidas a las neuronas dopaminérgicas

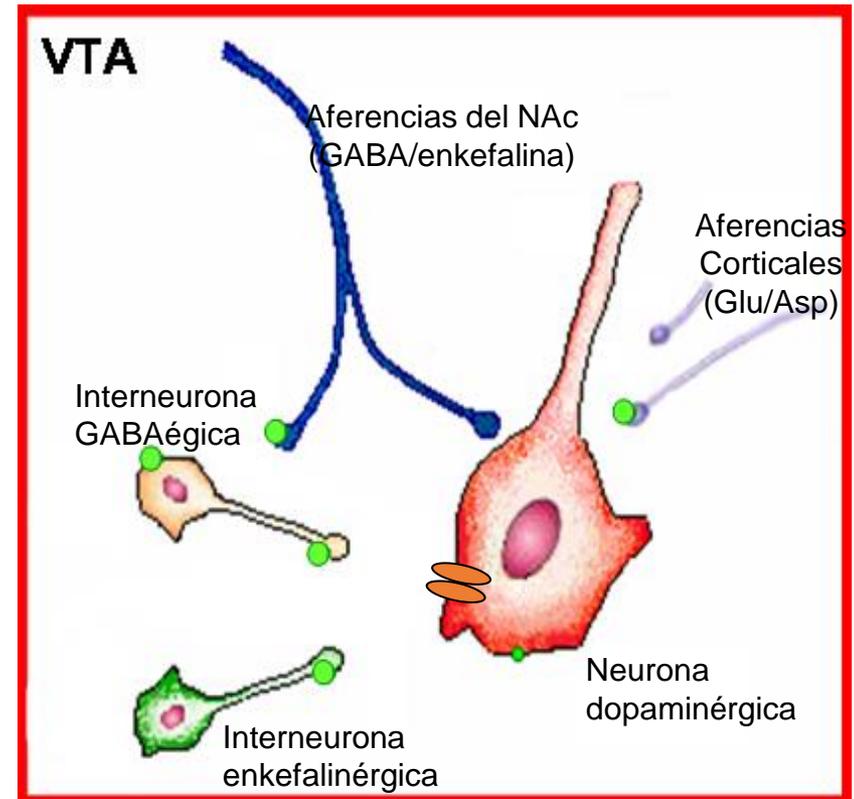
### Neurona dopaminérgica



### Neurona no-dopaminérgica



(Gysling y Wang, Brain Res. 1983)



Johnson SW, North RA. J Neurosci. 1992

*En búsqueda de los mecanismos que determinan la recaída a la búsqueda de drogas por estrés*

# Sistema de la hormona o factor liberador de corticotropina (CRF/CRH)

Wylie W. Vale (1942-2012)

Péptidos

CRF (CRH)	1981
Urocortin 1	1995
Urocortin 2	2000
Urocortin 3	2000

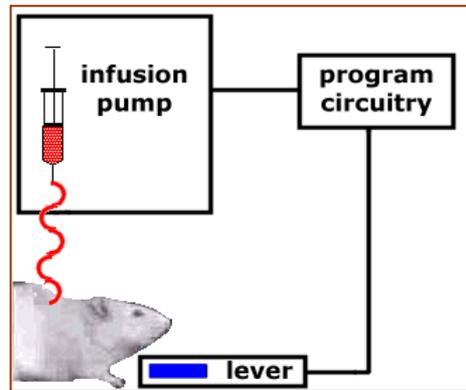
Receptores

CRF-R1 y CRF-R2  $\alpha$  y  $\beta$

Proteína de unión

CRF-BP

# Auto-administración de cocaína

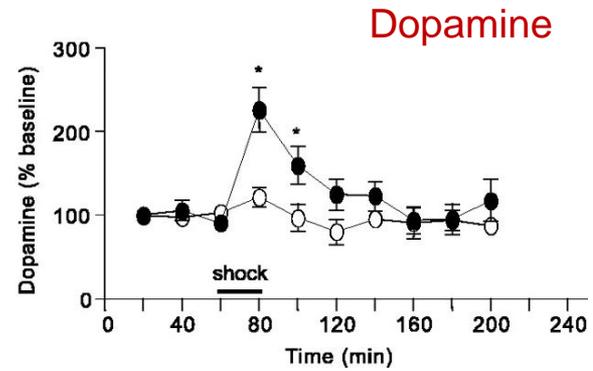
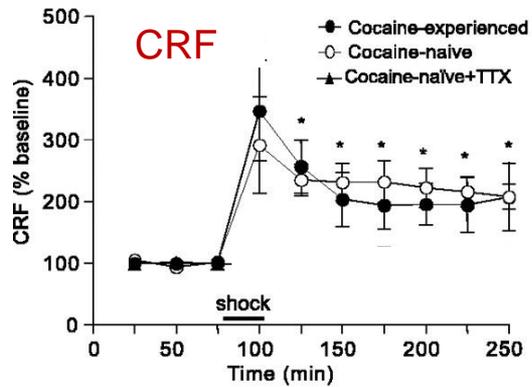
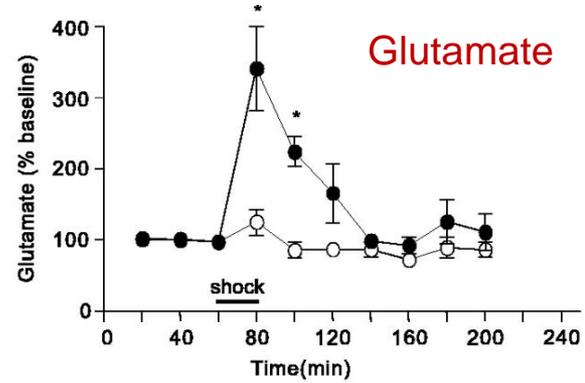
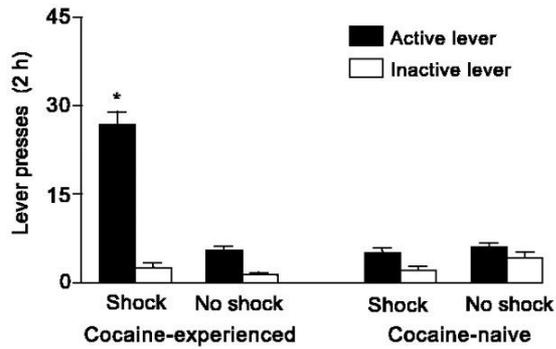


Estímulo estresante o CRF



Adquisición → Mantención → Extinción → Recaída

Midieron los niveles extracelulares de CRF, Glutamato y Dopamina en el área del tegmento ventral (neuronas dopaminérgicas)

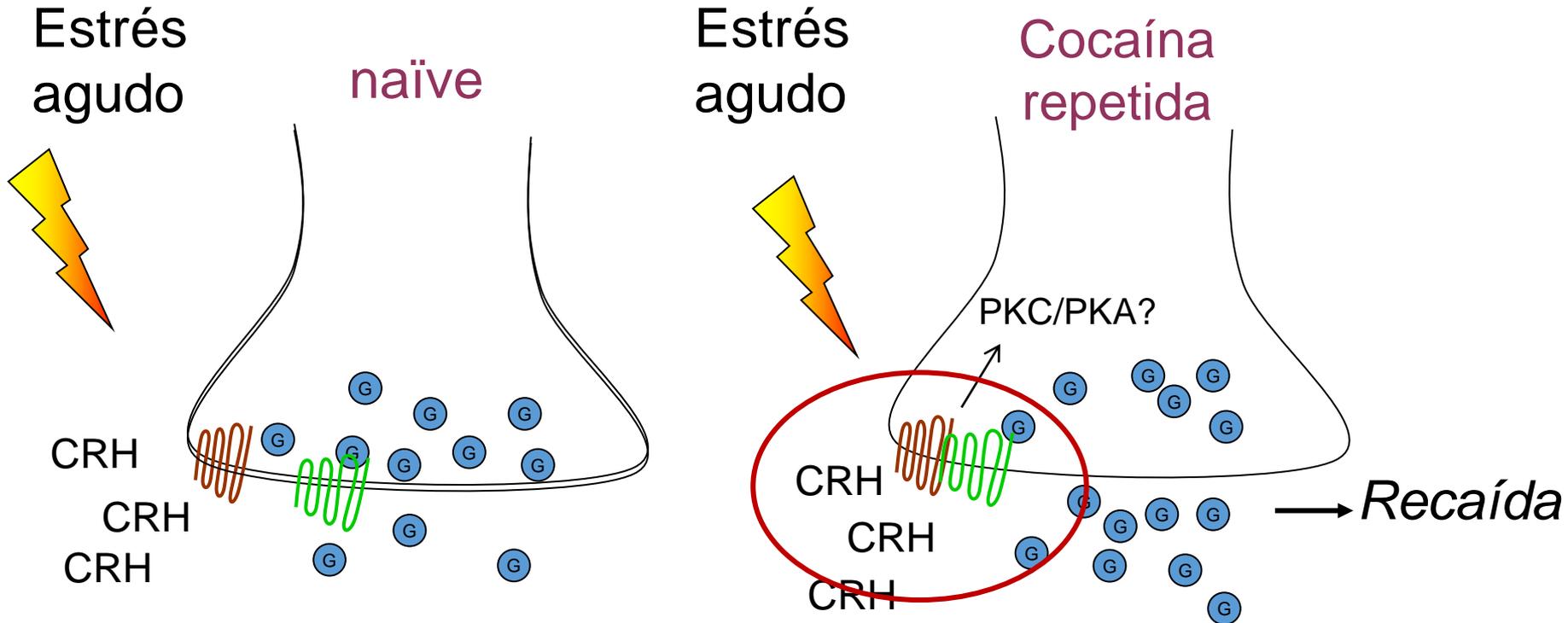


Wang et al, J. Neurosci. 2005

## La pregunta

*¿ Cuáles son los mecanismos que explican la sensibilización de la liberación de glutamato dependiente de CRF/CRF-R2 inducida por la exposición a cocaína?*

# Modelo de trabajo...

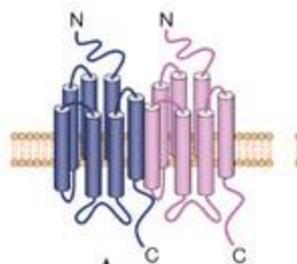


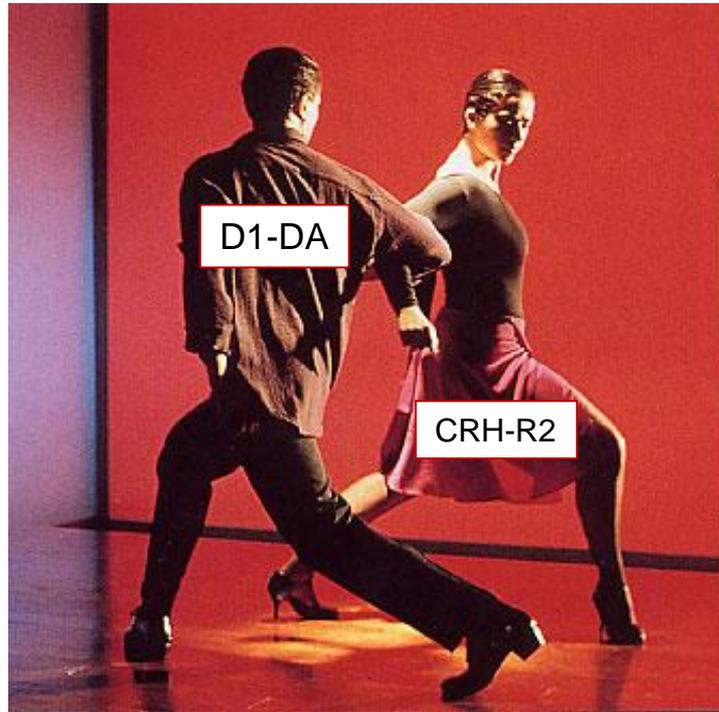
*Possible heteromerization of the receptors CRH-R2/DAD1 in glutamatergic terminals of the VTA*

“Dopamine D1 and corticotrophin releasing hormone type-2 $\alpha$  receptors assemble into functionally interacting complexes in living cells”

*J Fuenzalida\*, P Galaz\*, KA Araya, PG Slater, EH Blanco, JM Campusano, F Ciruela and K Gysling*

*Br. J. Pharmacol. 2014*





Por sus “brazos”?



Por sus “piernas”?

Cómo hacen el buen trabajo juntos?

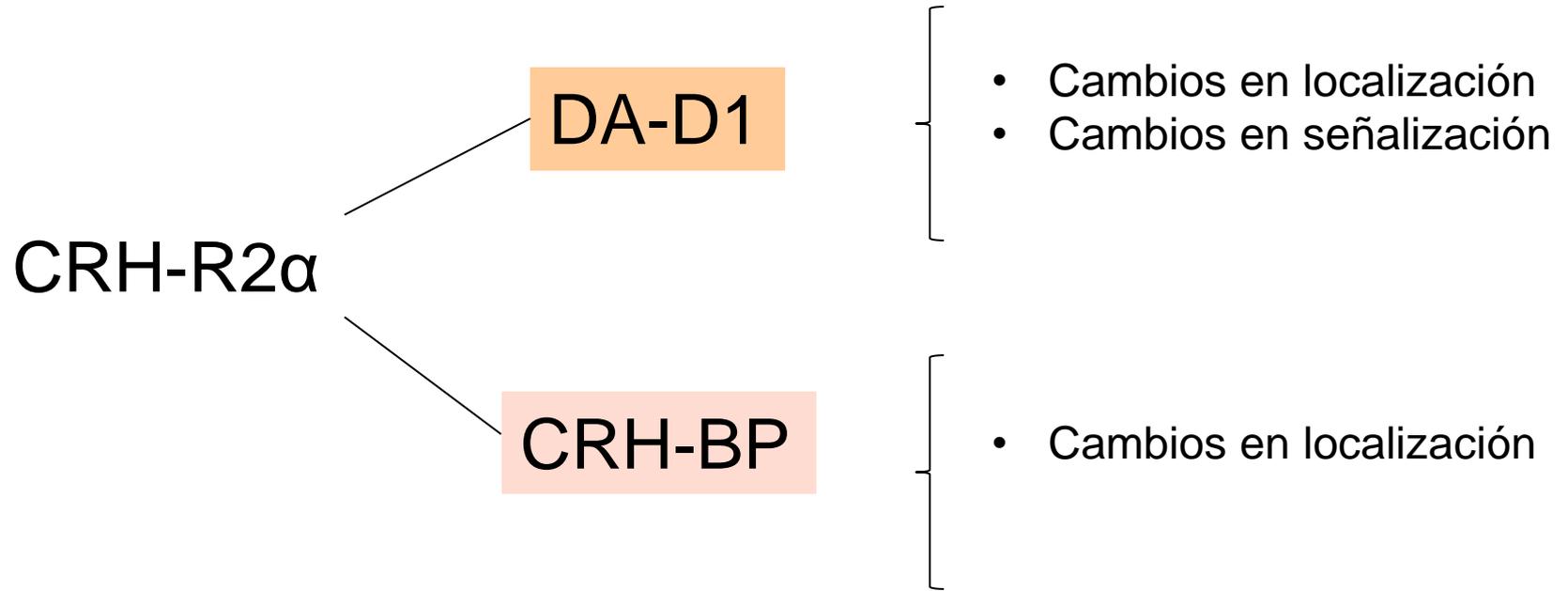


“CRF binding protein facilitates the presence of CRF type  
2 $\alpha$  receptor on the cell surface”

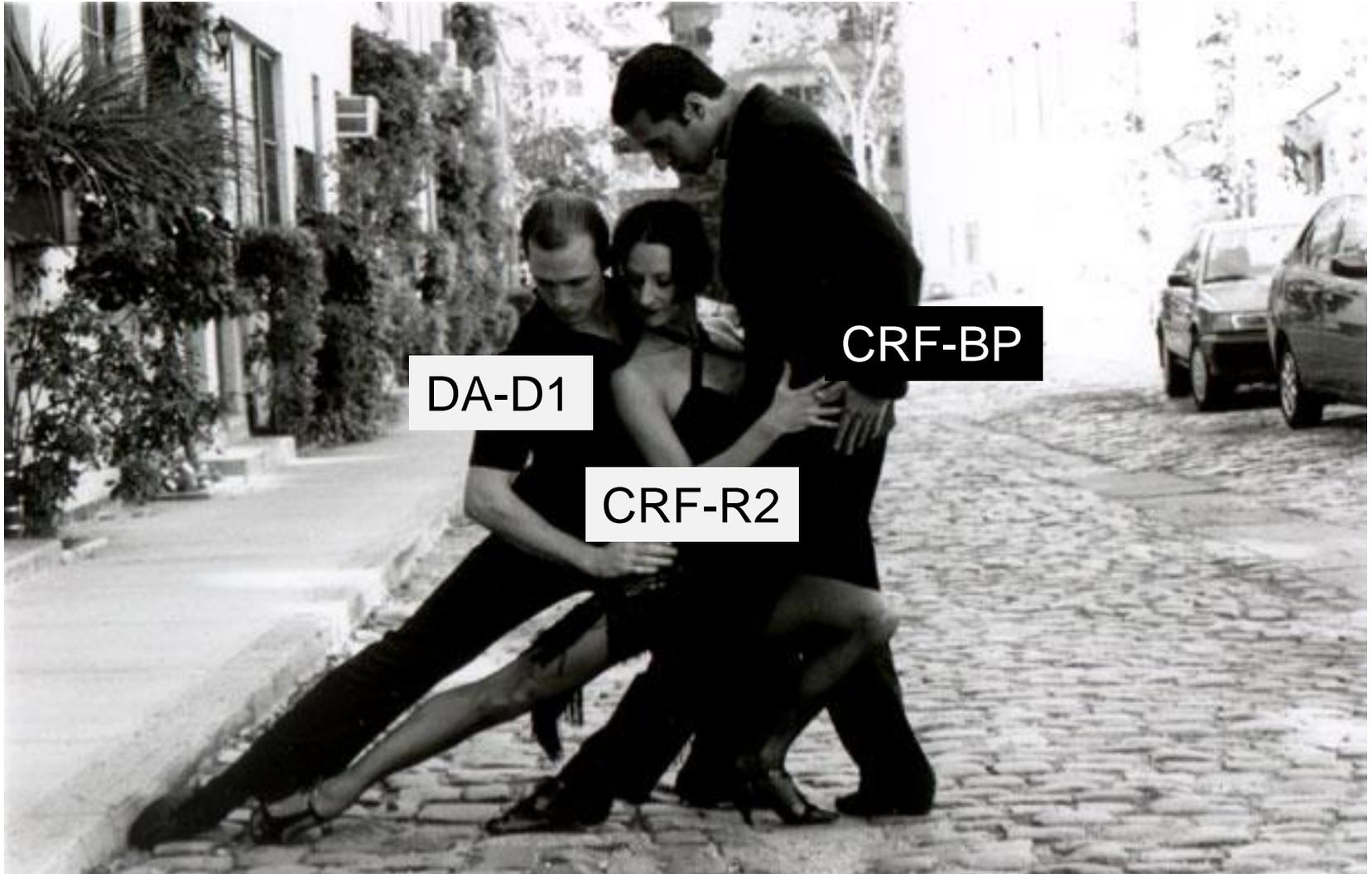
PG Slater, CA Cerda, LA Pereira, ME Andrés, K Gysling

Proc Natl Acad Sci U S A. 2016

# Conclusiones



¿?



# AGRADECIMIENTOS

A mis profesores en el colegio, universidades, directores de tesis

A mis colaboradores:

María Estela Andrés

Francisco Ciruela

Jorge Campusano

José Fuentealba

A mis maravillosos alumnos y exalumnos.. Por el excelente trabajo realizado, por el mutuo aprendizaje.. Por generar nuevos desafíos...

A mis colegas del Centro de Estudios de Adicciones

A Lucy Chacoff, Jorge Abarca, Hector Casanova y Soledad García-Rico... por su apoyo permanente

A mi familia

Un agradecimiento muy especial a la Pontificia Universidad Católica de Chile y a su Facultad de Ciencias Biológicas por haberme dado la oportunidad de desarrollarme como académica e investigadora.