



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

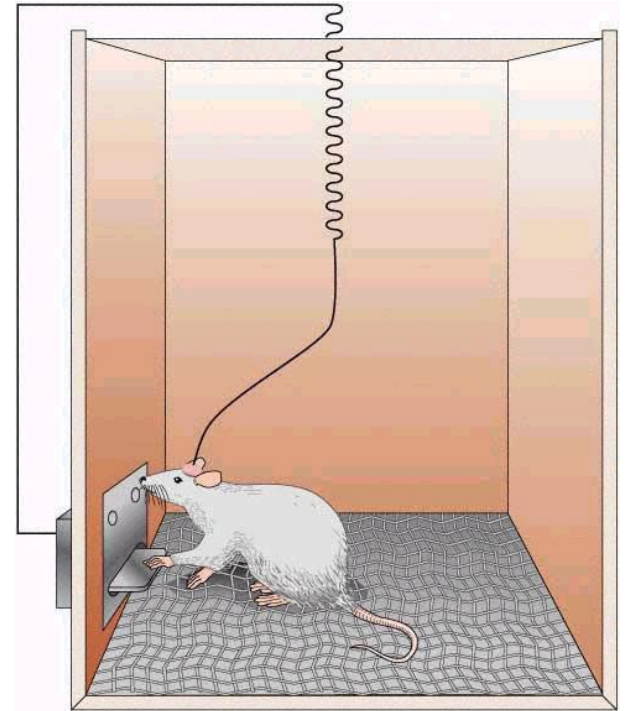
Academia Chilena de Ciencias

Agosto 2016

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

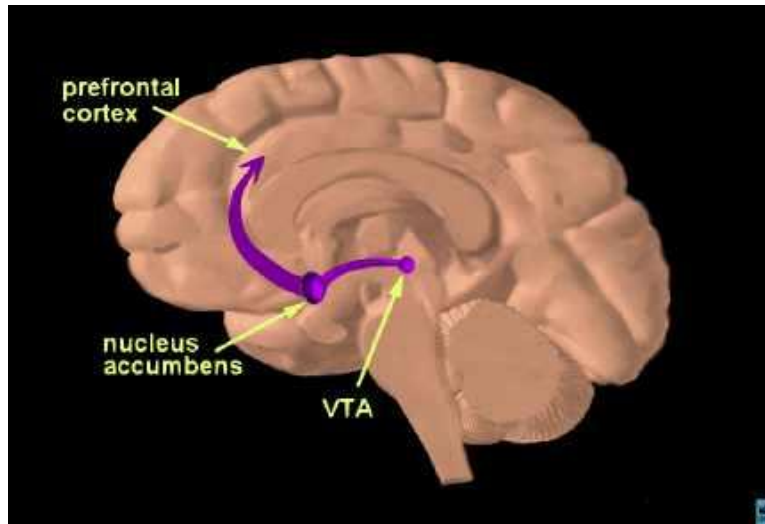
- A los animales les gusta *auto-estimularse* ciertas zonas del cerebro y evitan estimularse otras.

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

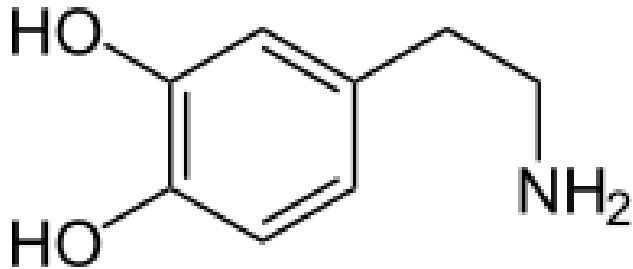
Área del tegmento ventral (VTA)

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 (Δ -THC)
- Cocaína
- Pasta Base
- Heroína
- Morfina
- Codeína
- Anfetamina
- Benzodiazepinas

Roy Wise (80's)

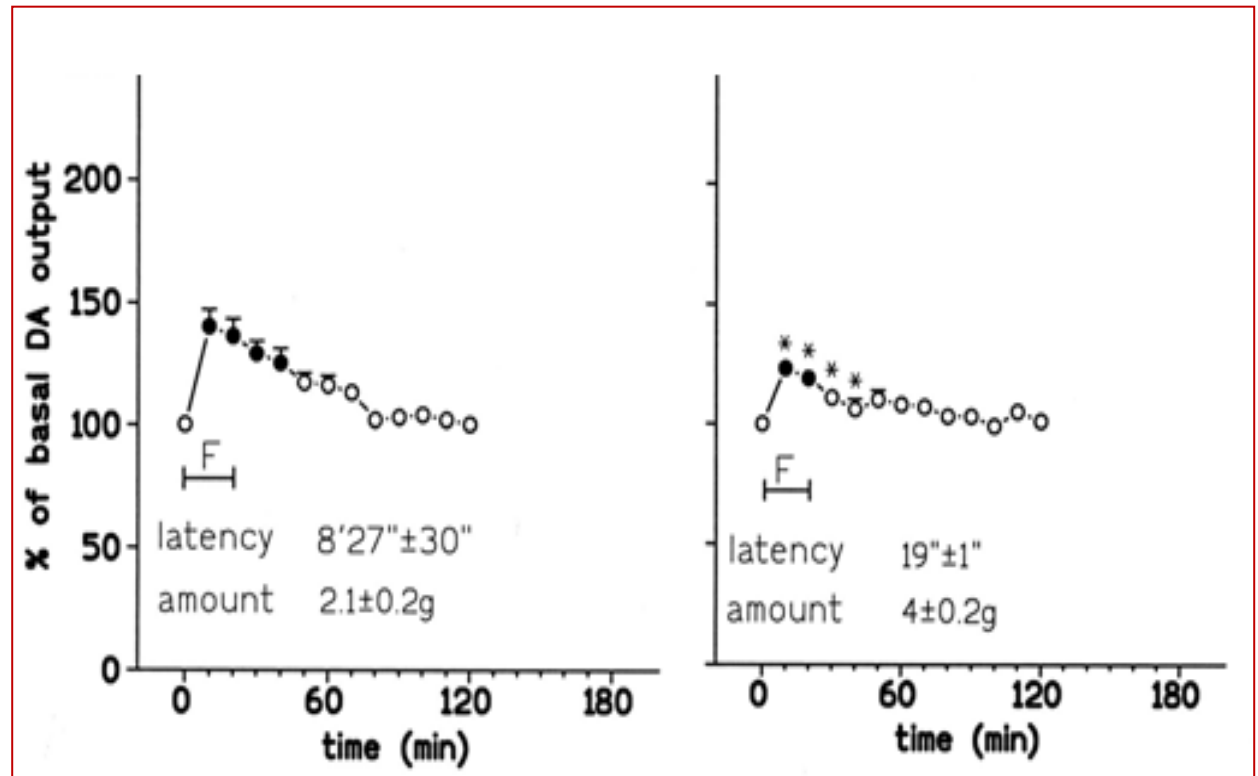
Observó en la clínica que la administración de antipsicóticos como pimozide, que inhibe la acción de dopamina, provocaba anhedonia en los pacientes.

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**

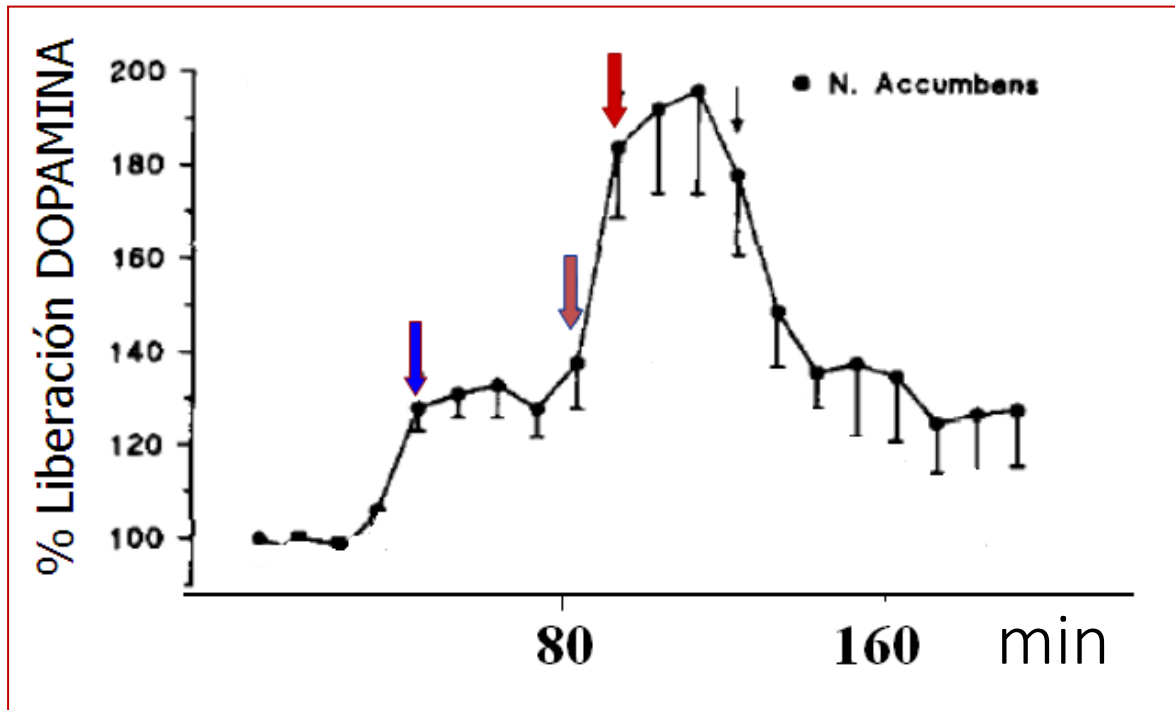
Di Chiara e Imperato, Italia (1988)

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

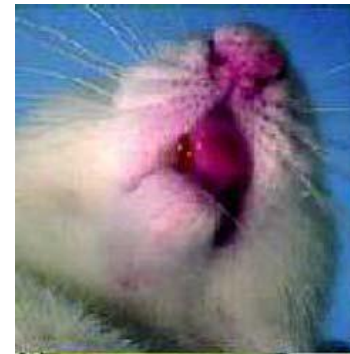
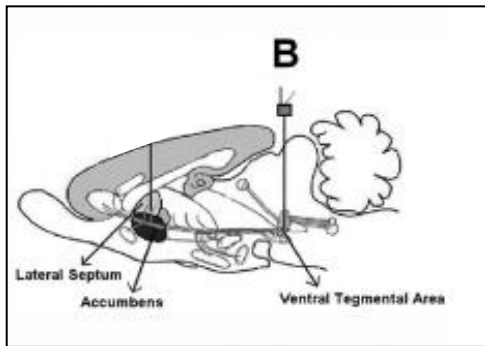


Berridge y Robinson TRENDS in Neurosciences 26: 507-513, 2003

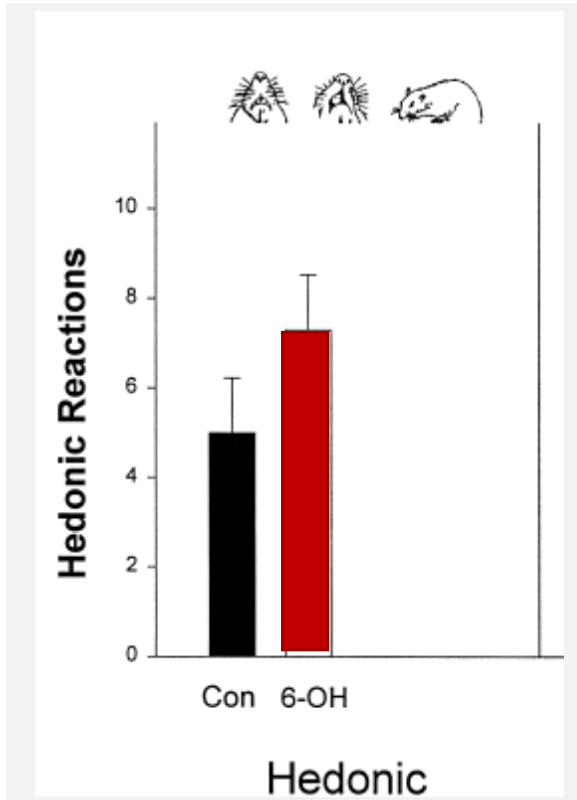
¿Es la DOPAMINA responsable del componente hedónico/gusto por los gratificantes naturales?

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

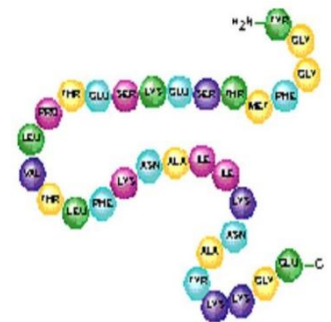
Neuropéptidos opioides: Endorfinas
Enkefalinas
Dinorfinas
Endomorfina

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

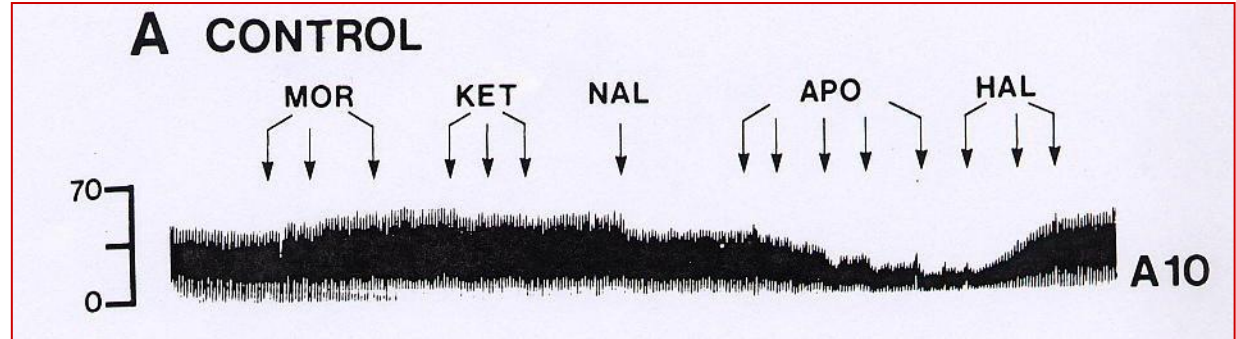
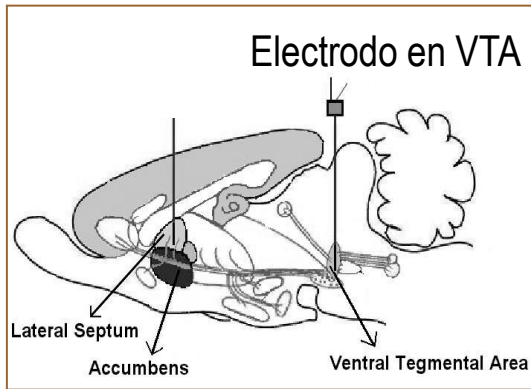
Alrededor de 200 neuropéptidos funcionan como neurotransmisores/neuromoduladores en nuestro cerebro.



La actividad de las neuronas dopaminérgicas es regulada por numerosos neuropéptidos



Registros de actividad eléctrica extracelular de neurona única en ratas anestesiadas

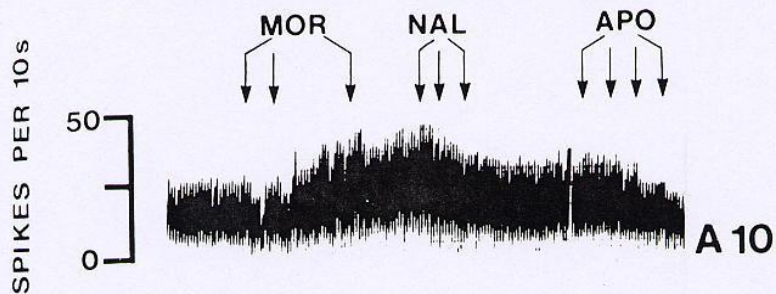


MOR= morfina APO= apomorfina (agonista dopaminérgico)
NAL = naloxona HAL= haloperidol (antagonista dopaminérgico)

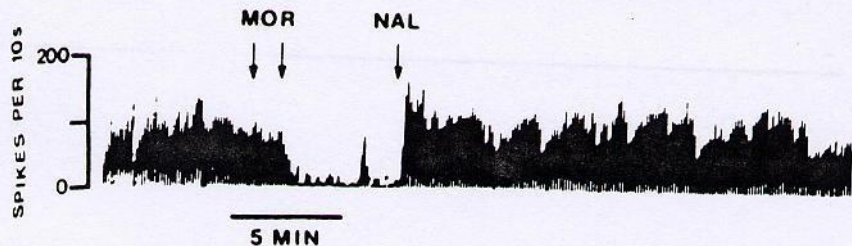
La administración de Morfina, que imita la acción de los neuropéptidos opioides, activa neuronas dopaminérgicas

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

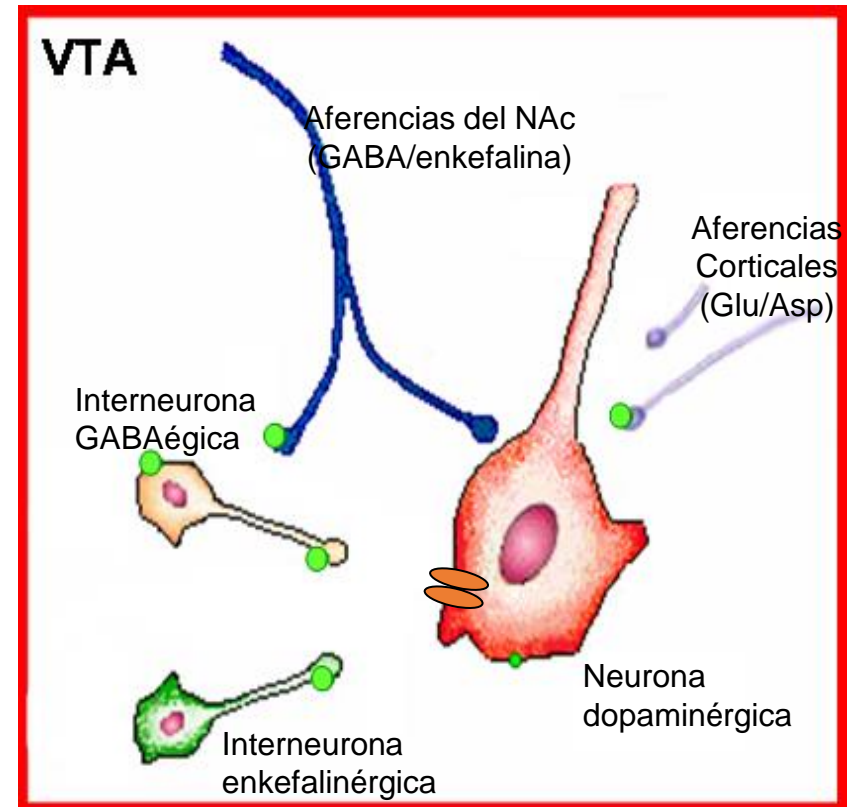
Neurona dopaminérgica



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

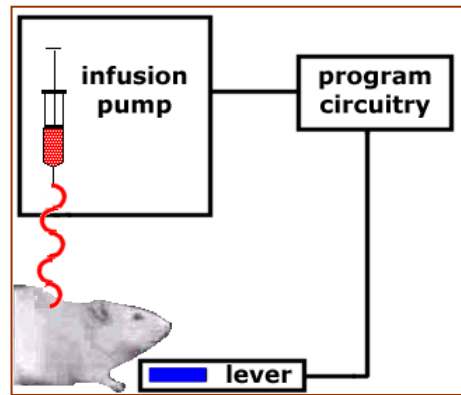
Receptores

CRF-R1 y CRF-R2 α y β

Proteína de unión

CRF-BP

Auto-administración de cocaína

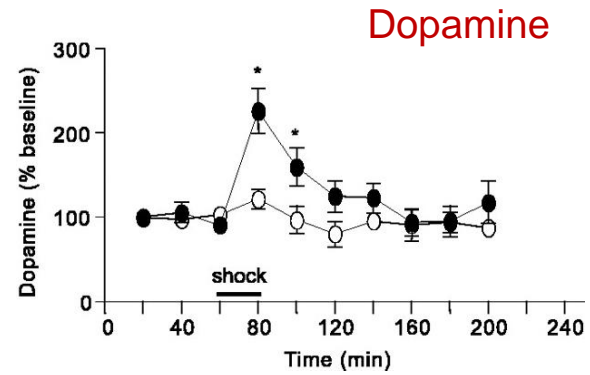
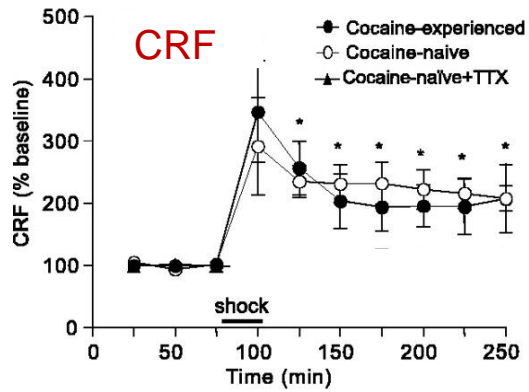
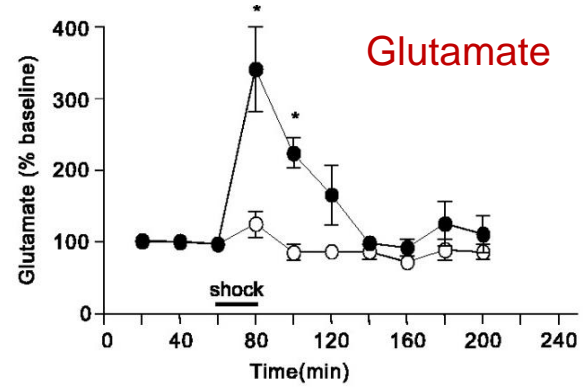
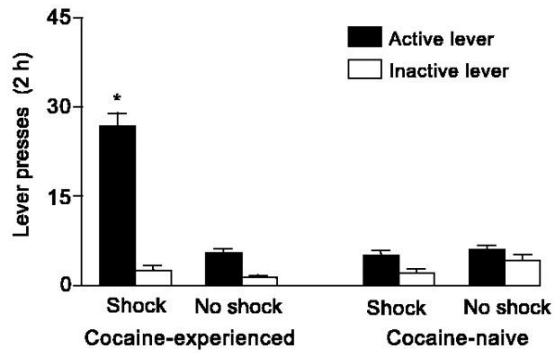


Estímulo estresante o CRF



Adquisición → Mantención → Extinción → Recaída

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

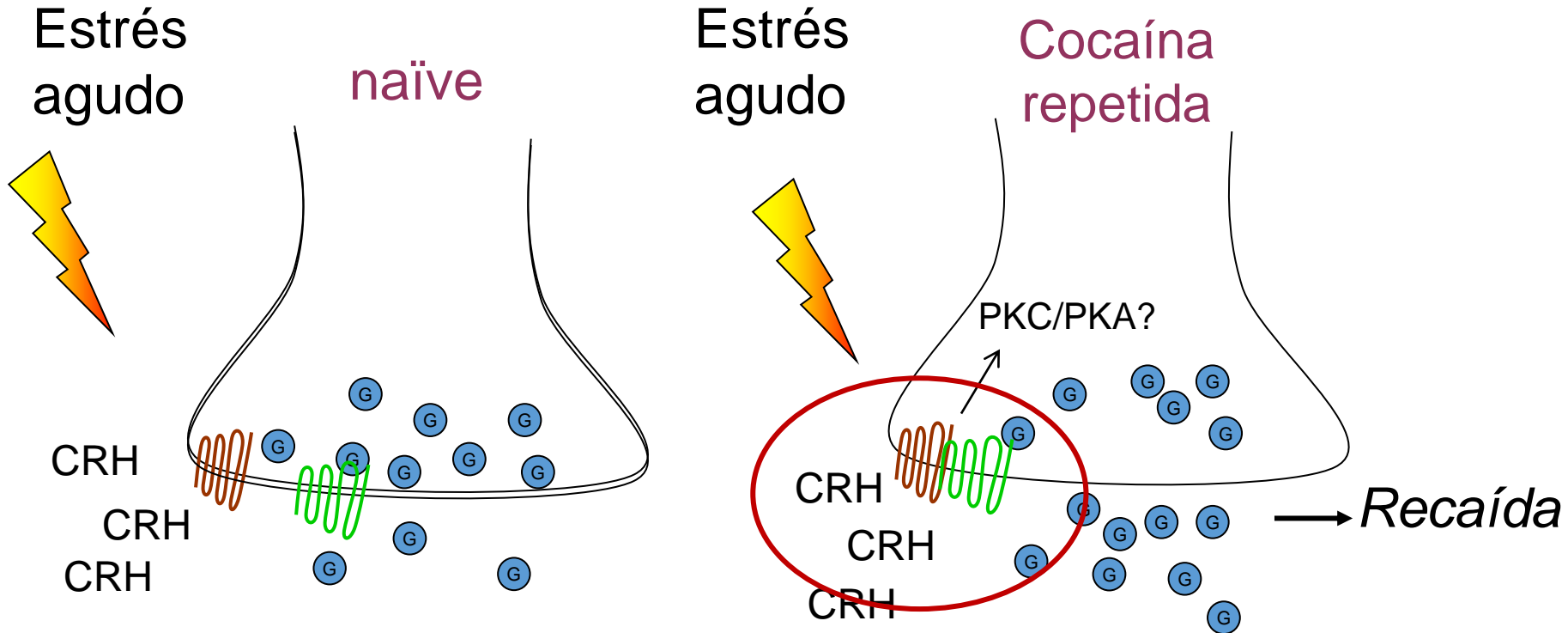


Wang et al, J. Neurosci. 2005

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...

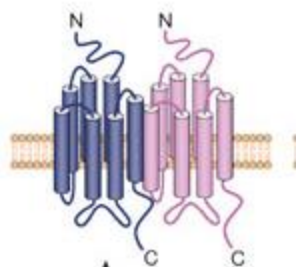


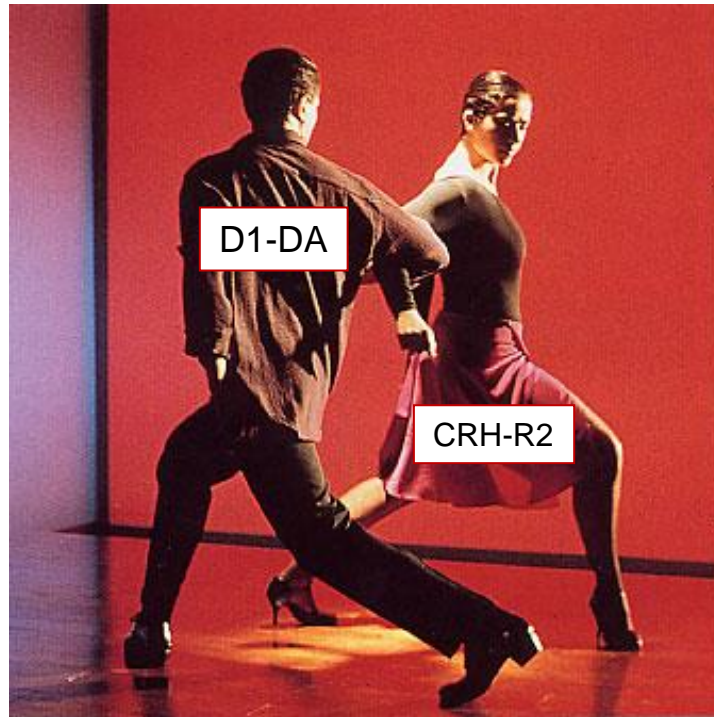
Possible heteromerization of the receptors CRH-R2/DAD1 in glutamatergic terminals of the VTA

“Dopamine D1 and corticotrophin releasing hormone type-2 α 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?

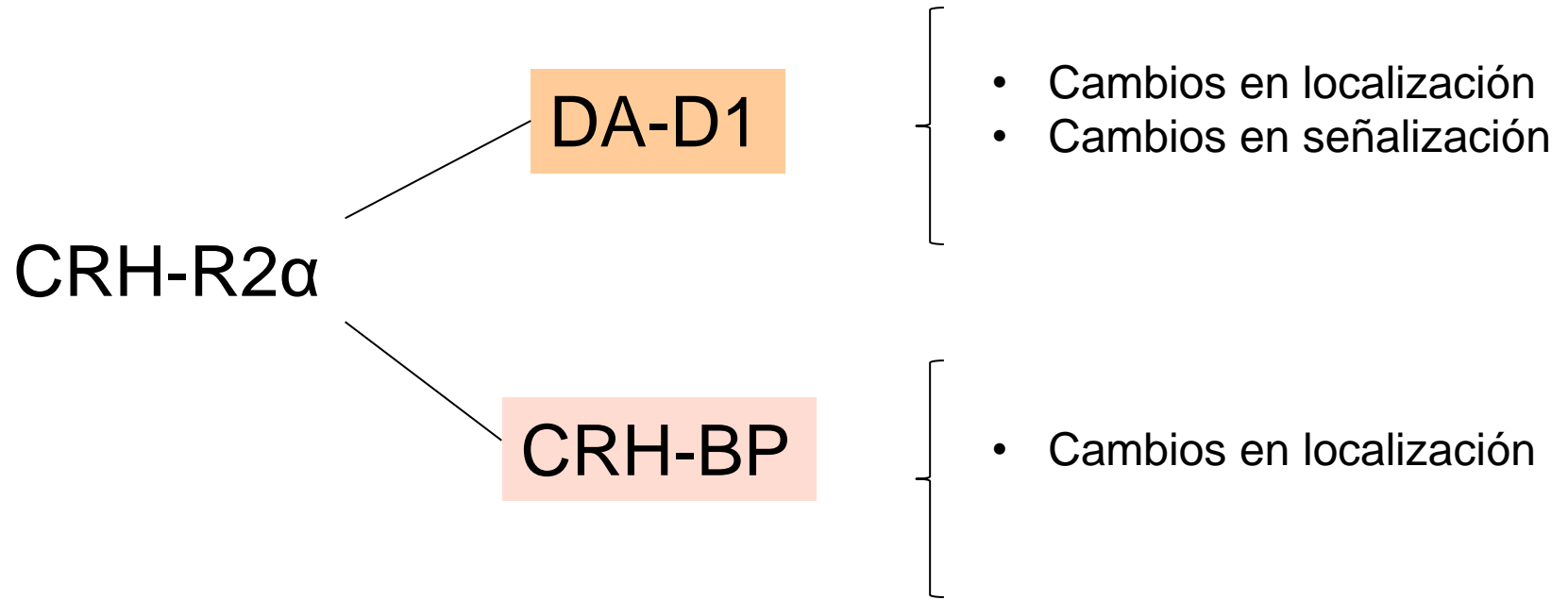


“CRF binding protein facilitates the presence of CRF type
2 α receptor on the cell surface”

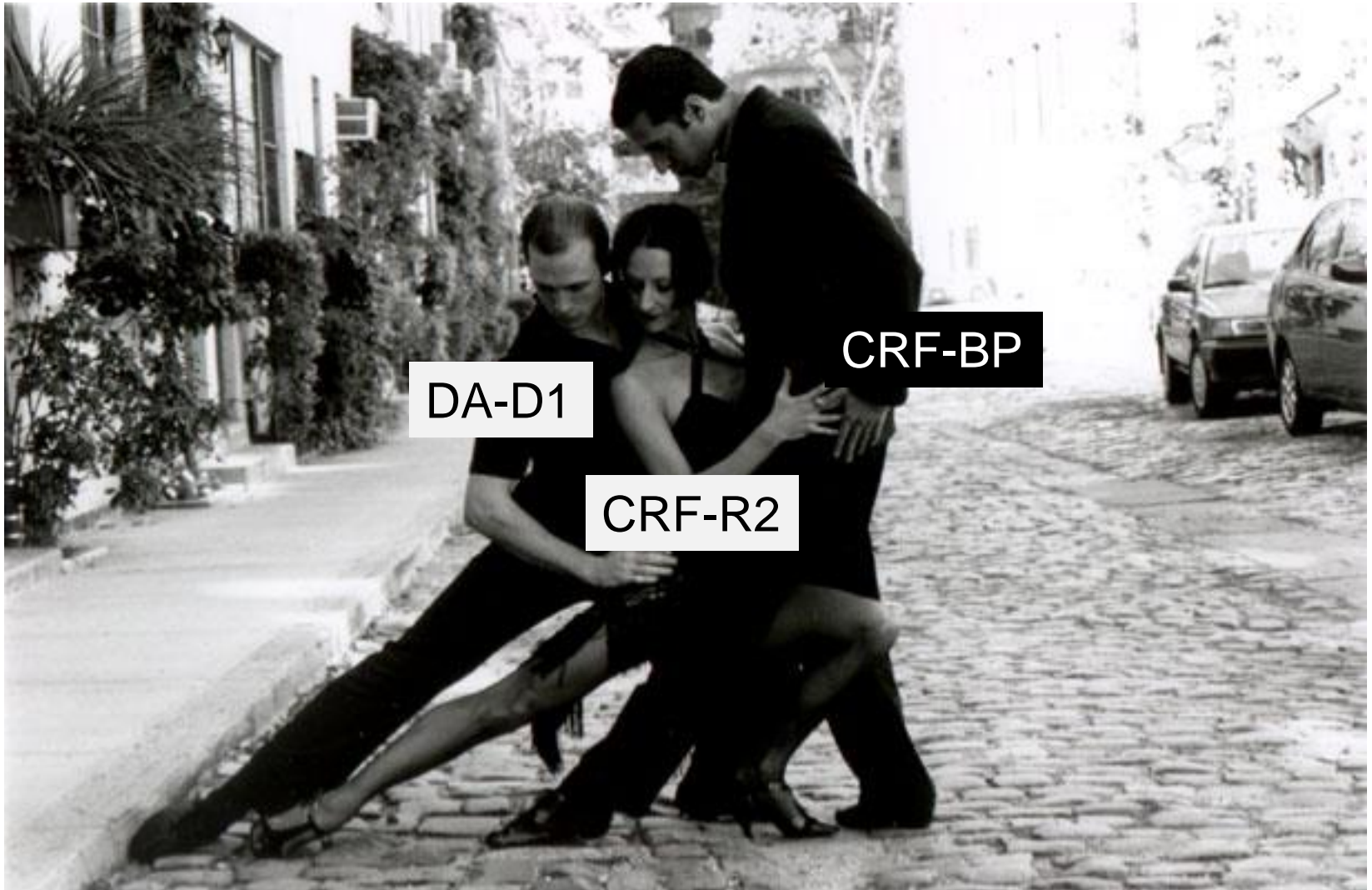
PG Slater, CA Cerda, LA Pereira, ME Andrés, K Gysling

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.