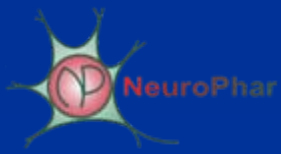


MECANISMOS DE LOS SISTEMAS DE RECOMPENSA

Rafael MALDONADO

Laboratorio de Neurofarmacología
Universitat Pompeu Fabra
Barcelona



ADICCION

Estado que lleva al consumo abusivo de una sustancia con el fin de obtener una sensación de bienestar y/o prevenir las consecuencias negativas de su abstinencia, y que conlleva una búsqueda compulsiva, pérdida de control en el consumo y recaídas sucesivas a pesar de las consecuencias negativas del mismo

INICIO DE LA ADICCION: Búsqueda de los efectos placenteros

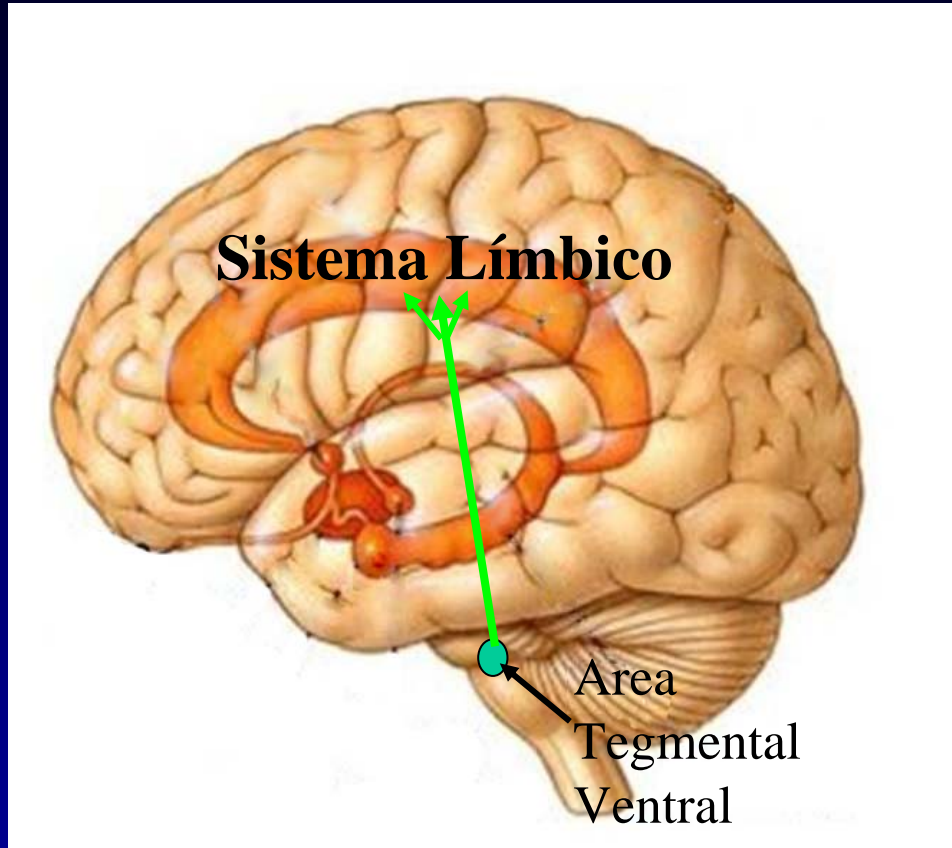
MANTENIMIENTO DE LA ADICCION:

Evitación de las consecuencias negativas de la abstinencia



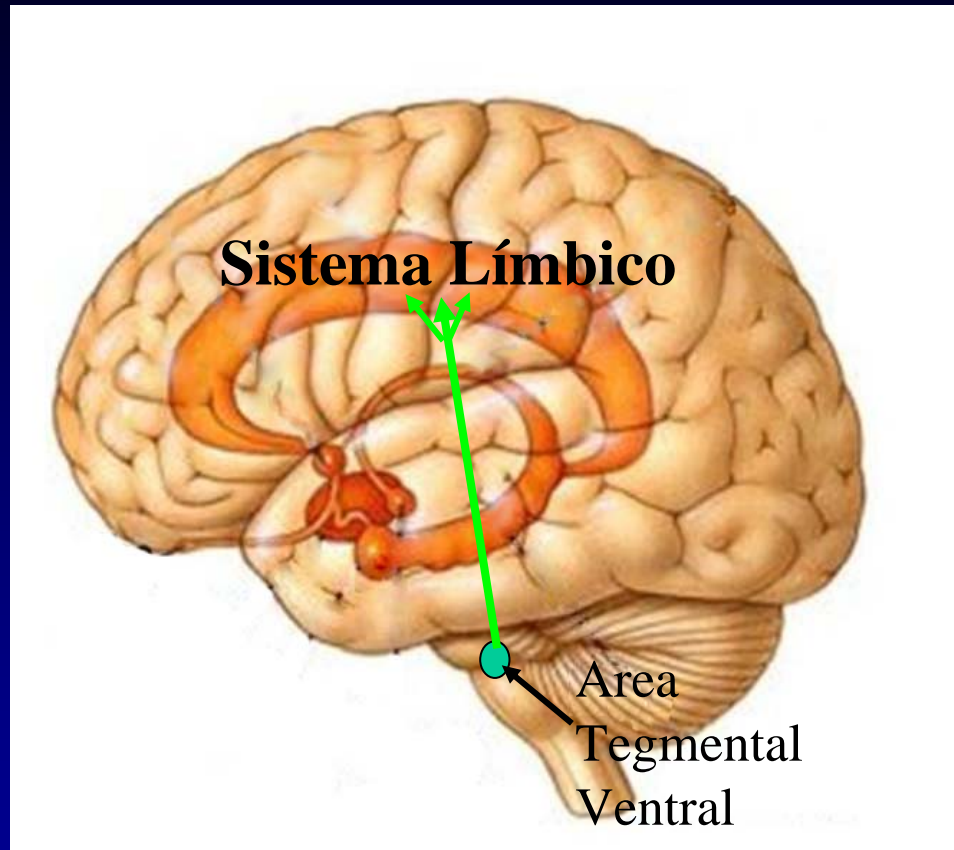
EFFECTOS REFORZANTES

SISTEMA MESOLÍMBICO

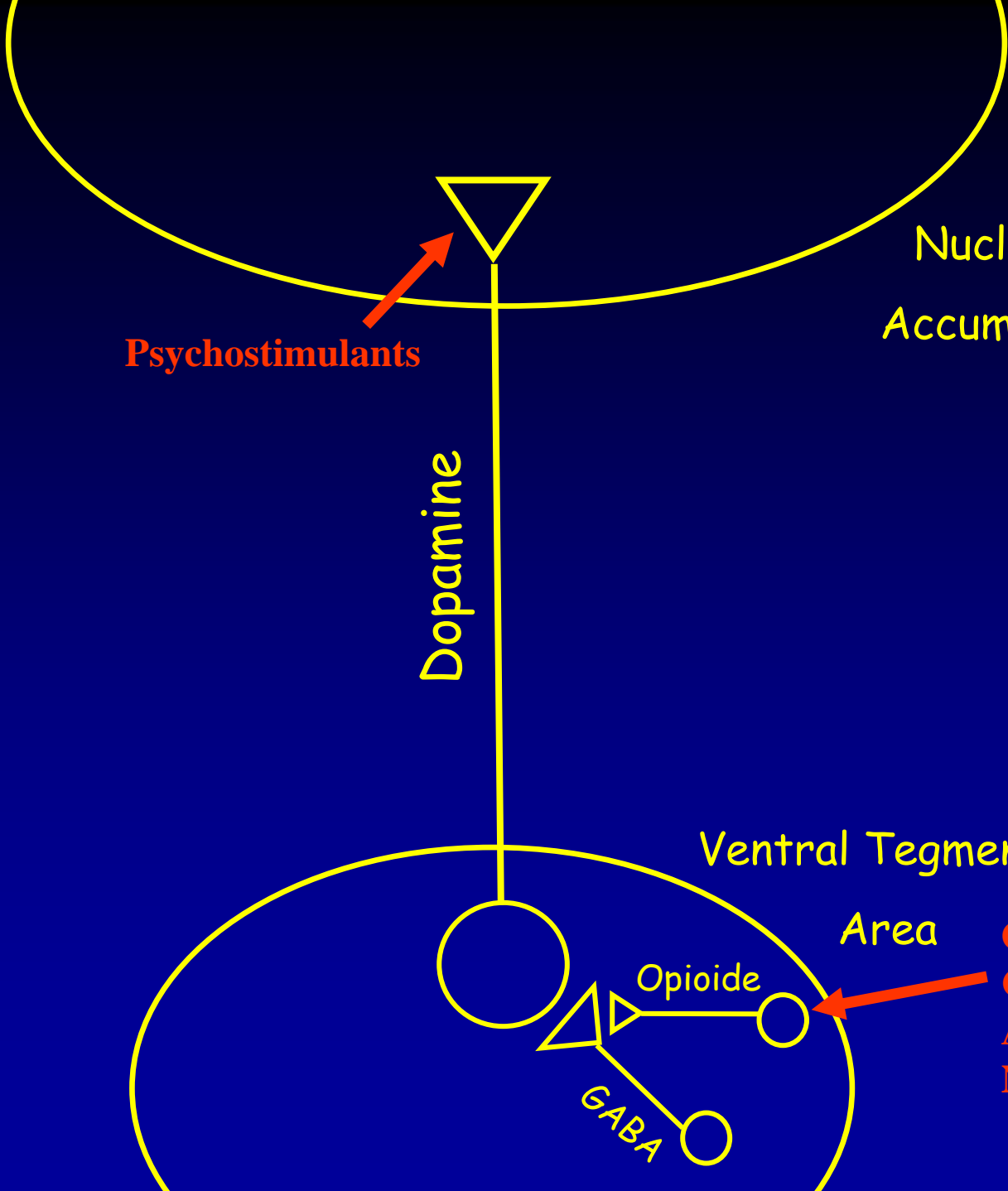


Controla el comportamiento emocional

Substrato Neurobiológico de los Efectos Reforzantes de las Diferentes Drogas de Abuso



Administración aguda de diferentes drogas de abuso :
Incrementa de la actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico
(Núcleo accumbens)



Nucleus
Accumbens

Psychostimulants

Dopamine

Ventral Tegmental
Area

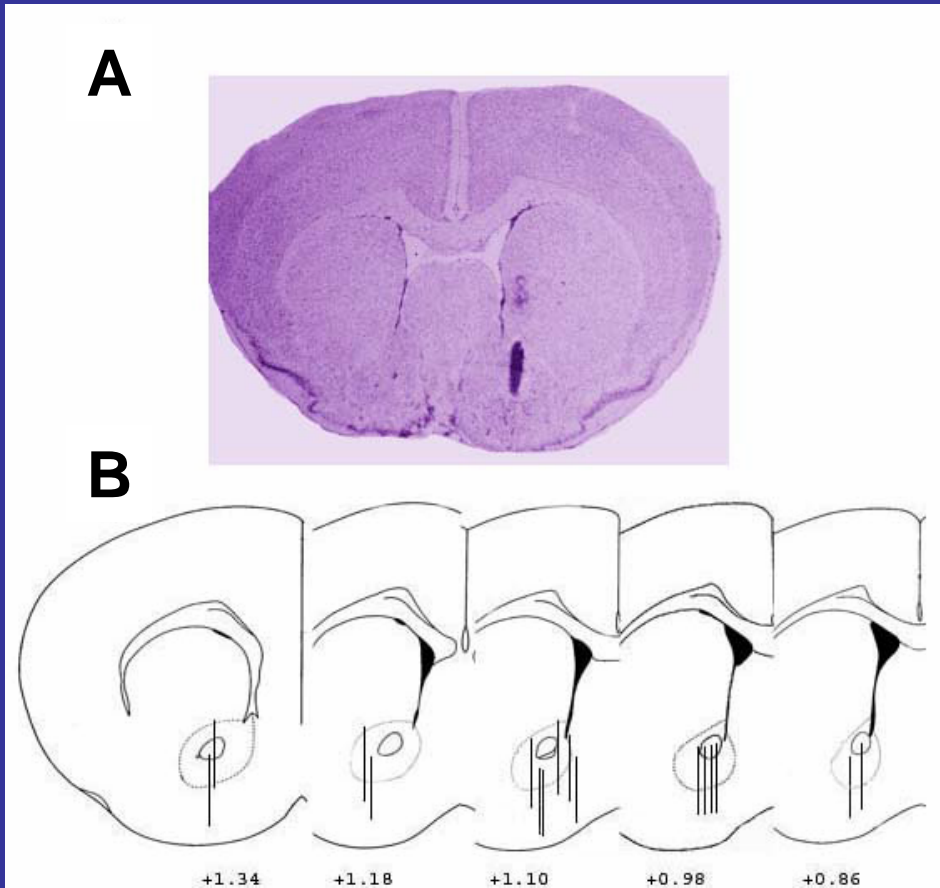
Area

Opioide

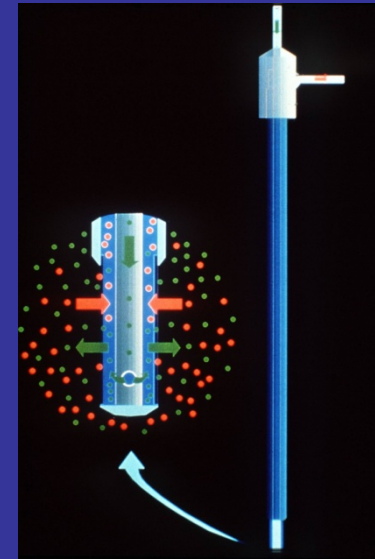
GABA

**Opioids
Cannabinoids
Alcohol
Nicotine**

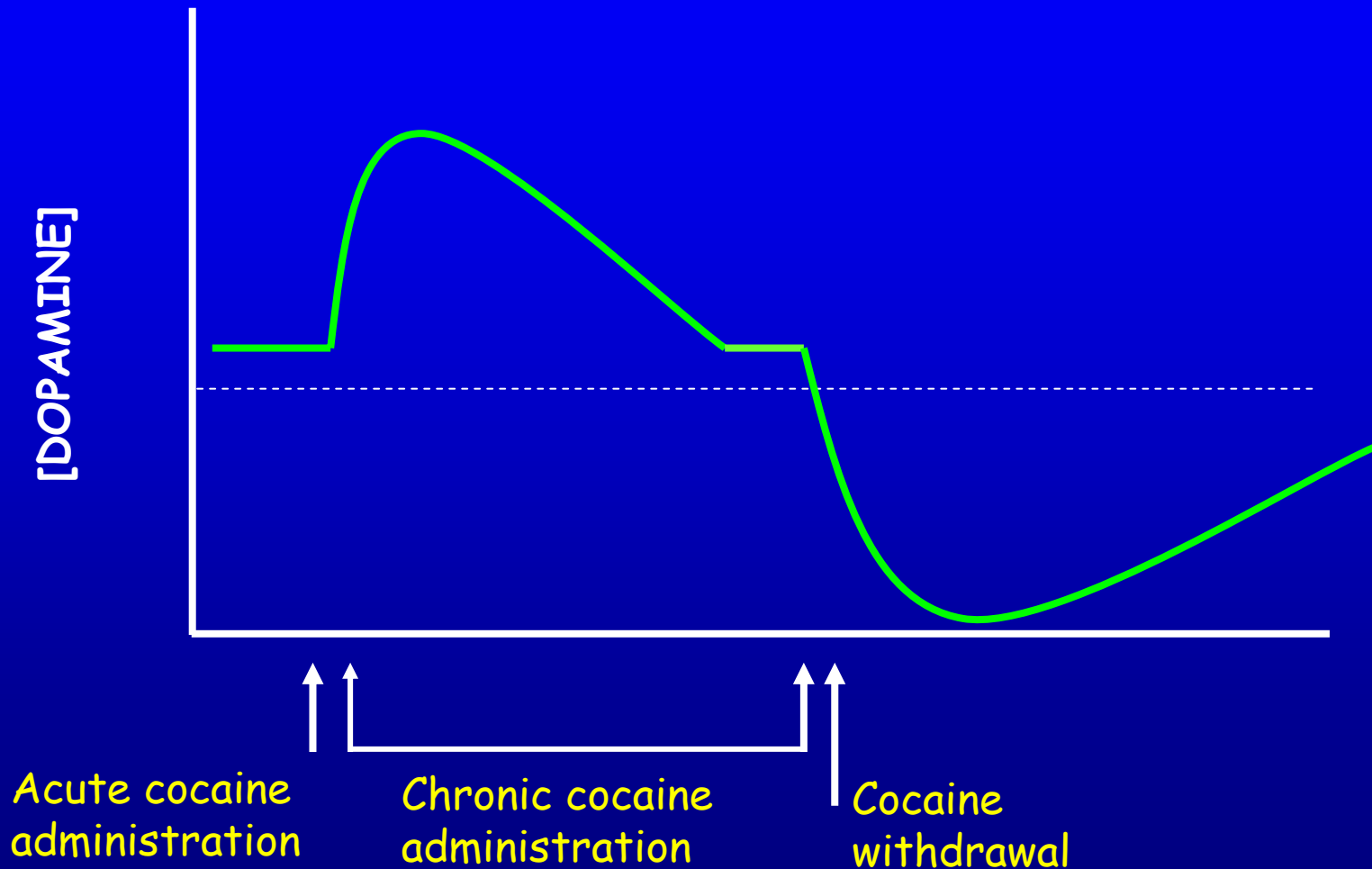
In vivo microdialysis studies



NUCLEUS ACCUMBENS

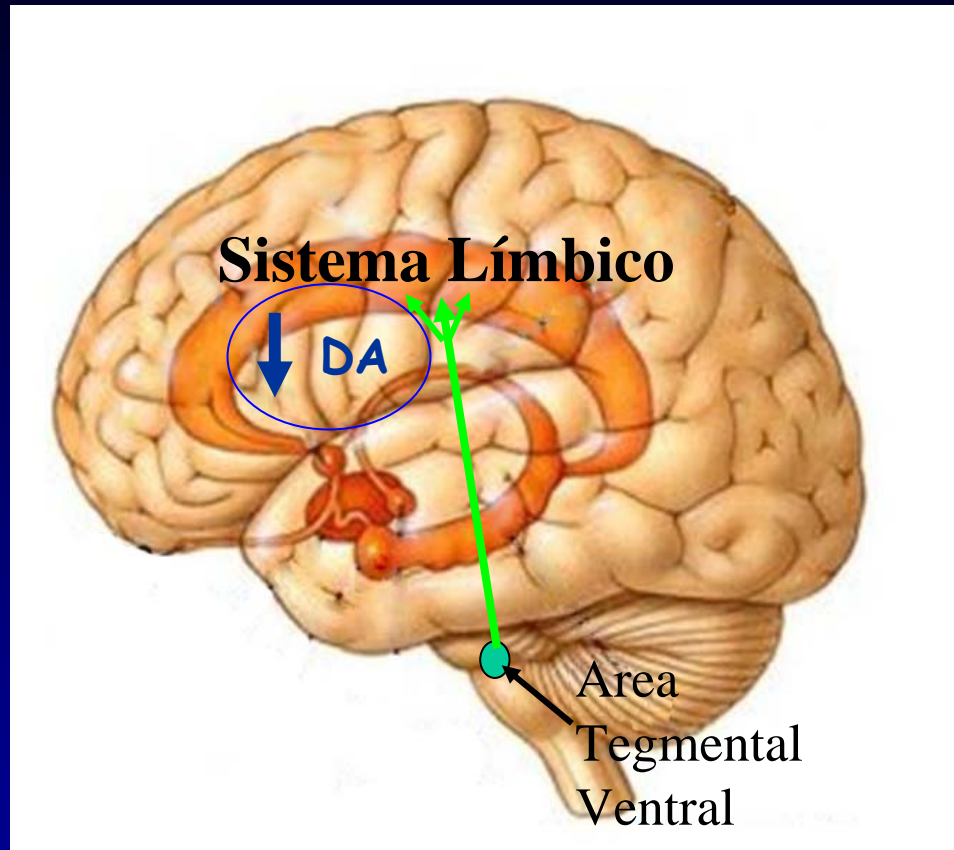


Microdialysis *in vivo* studies in the nucleus accumbens



EFFECTOS AVERSIVOS DE LA ABSTINENCIA

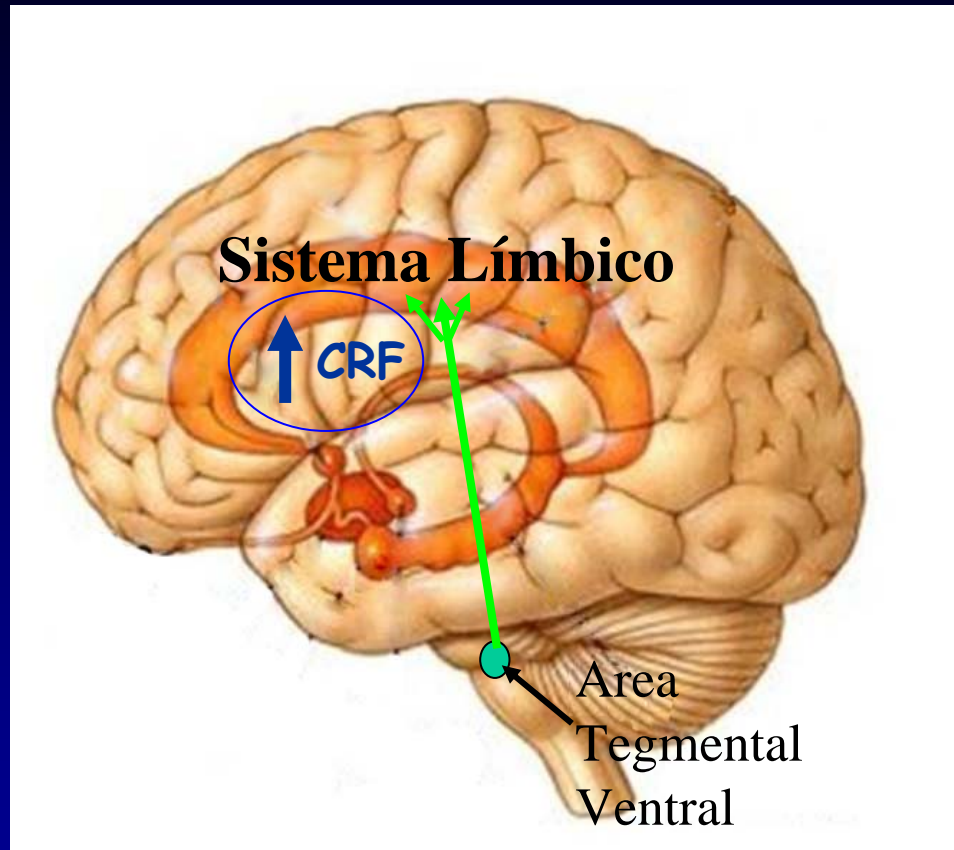
Substrato Neurobiológico de los Efectos Aversivos de la Abstinencia de Cocaína



Abstinencia de diferentes drogas de abuso :

Disminución de la actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico

Substrato Neurobiológico de los Efectos Aversivos de la Abstinencia de Cocaína



Abstinencia de diferentes drogas de abuso :
Incremento de la actividad CRF en la amígdala

THE INCREASE IN THE EXTRACELLULAR LEVELS OF CRF, MAINLY IN THE AMYGDALA, REPRESENTS A COMMON MECHANISM FOR THE STRESS-LIKE SYMPTOMS AND NEGATIVE AFFECT OF DRUG WITHDRAWAL:

OPIOIDS (Heinrichs et al., 1995)

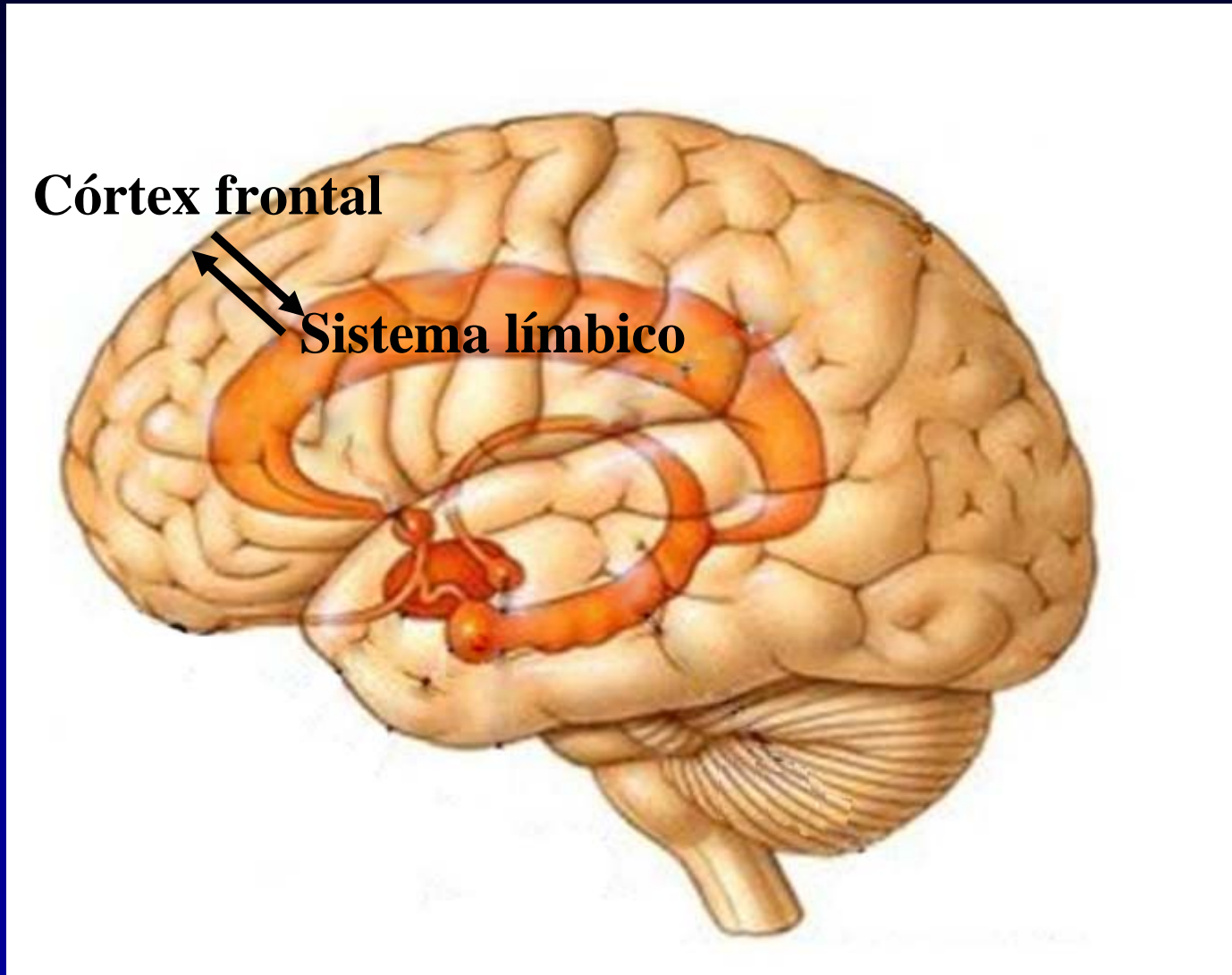
PSYCHOSTIMULANTS (Richter and Weis, 1999)

ETHANOL (Koob et al., 1994)

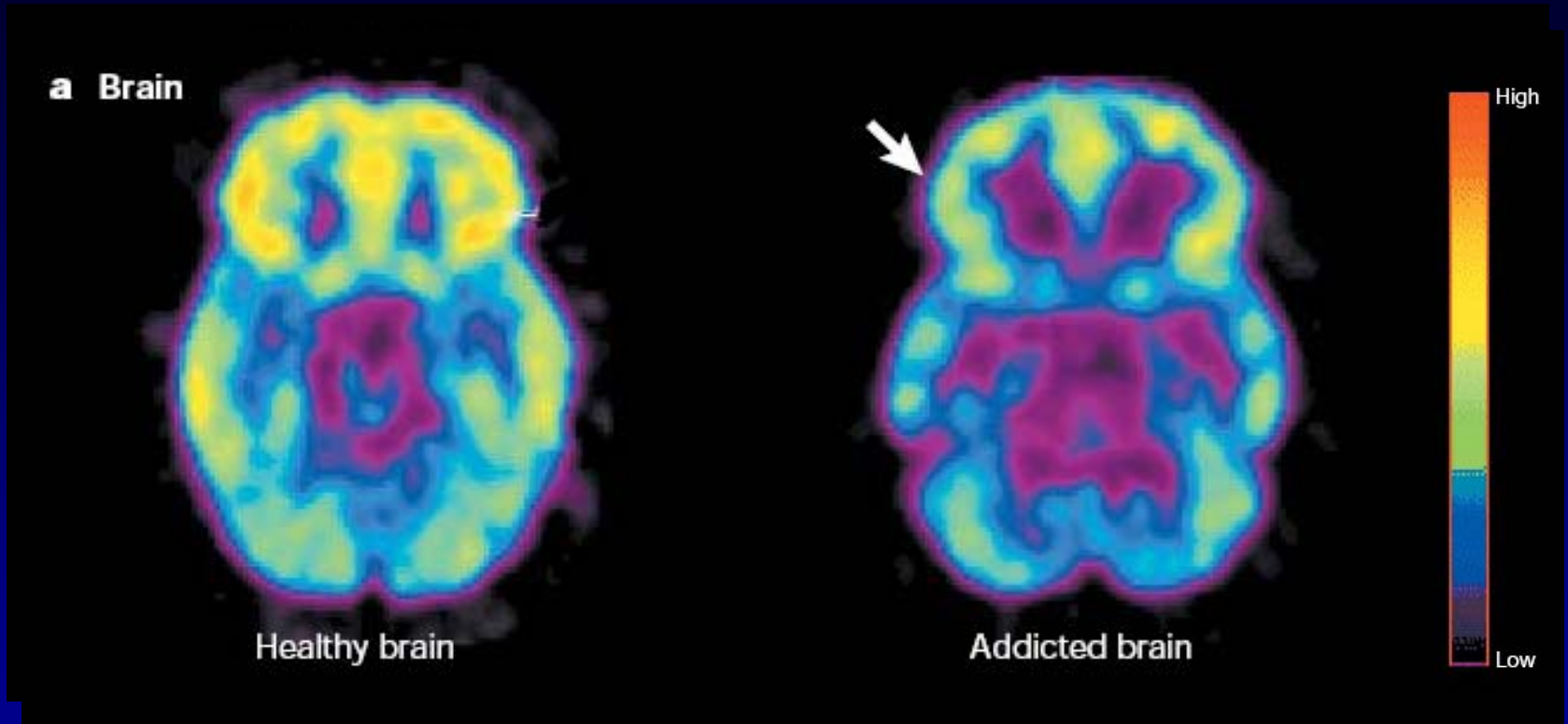
CANNABINOIDS (Rodriguez de Fonseca et al., 1997)

PÉRDIDA DE CONTROL

SISTEMA MESOLÍMBICO Y NEOCÓRTEX

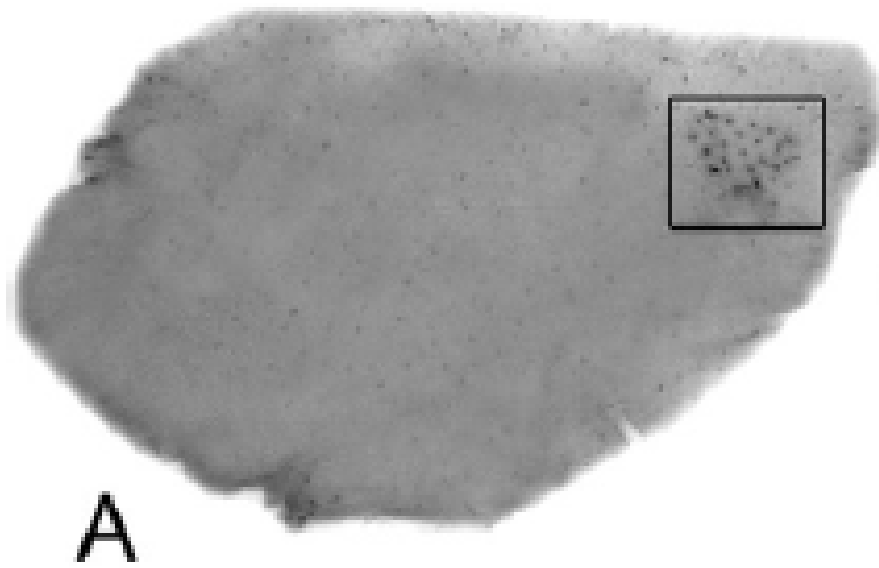


fMRI

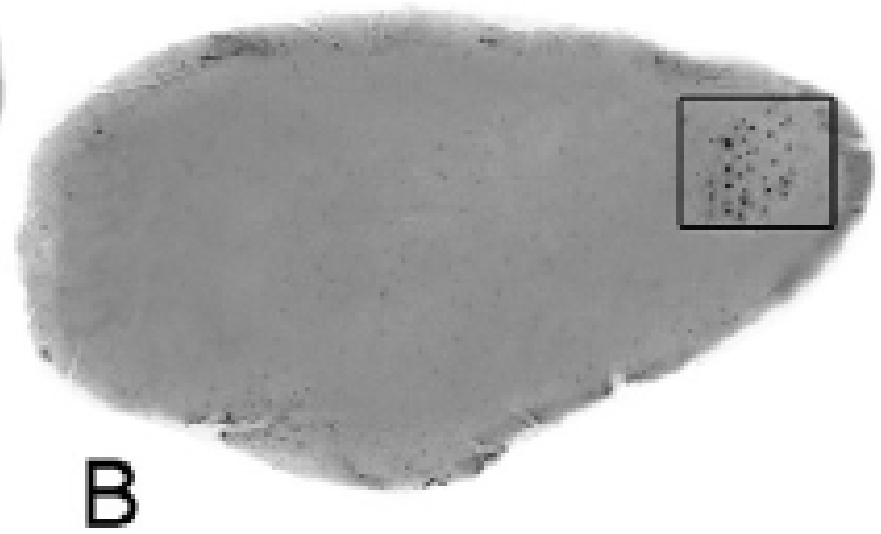


Volkow & Li, 2005, Nature Rev, 5: 963

Secciones del cortex cerebral del ratón
correspondientes al área de inyección de las neuronas

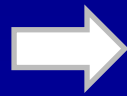


Salino Crónico



Cocaína Crónica

Tto crónico con
cocaína (10 mg/kg
diarios durante 13
días) o salino



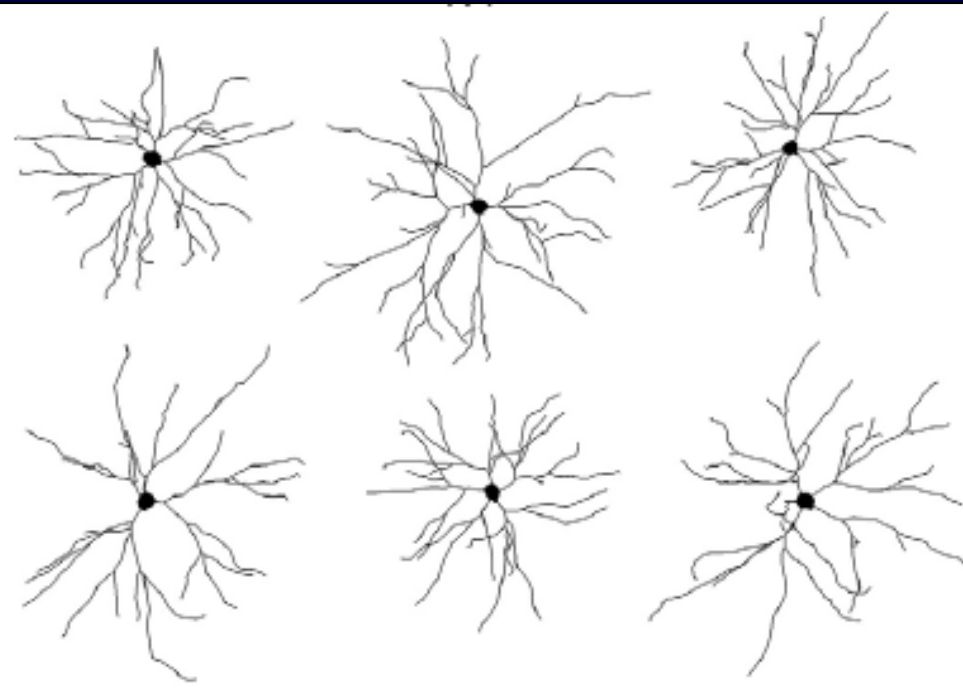
Extracción de los
cerebros de los
ratones



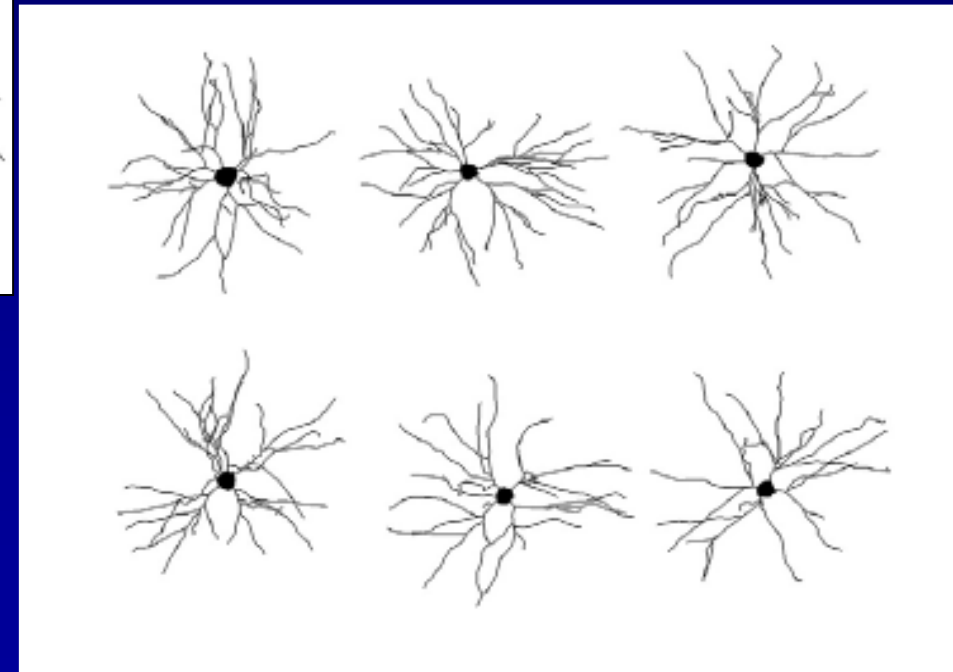
Tinción individual
de las neuronas
corticales

Morfología de las neuronas del cortex cerebral de ratones tratados crónicamente con cocaína

Salino Crónico



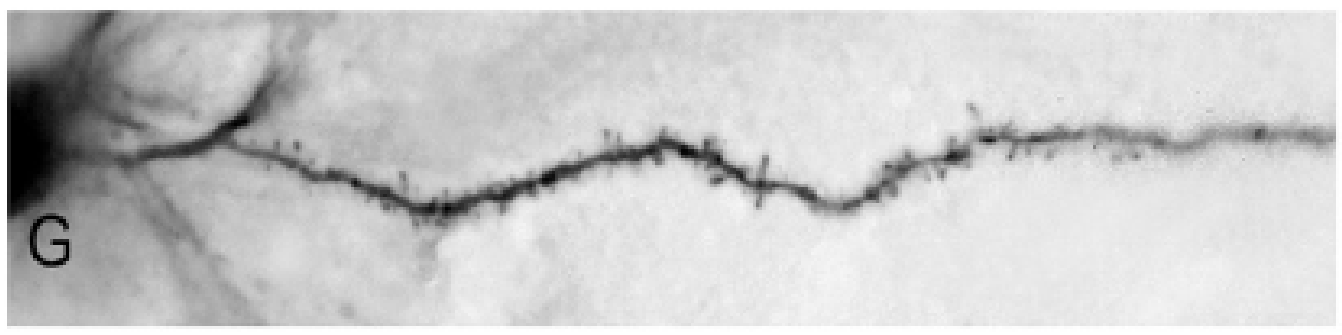
Cocaína Crónica



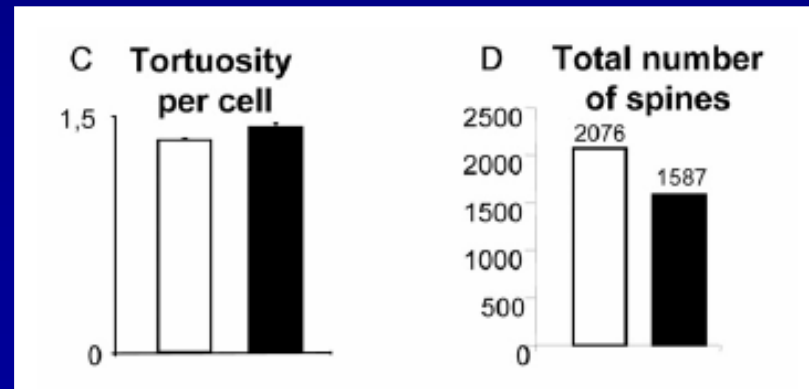
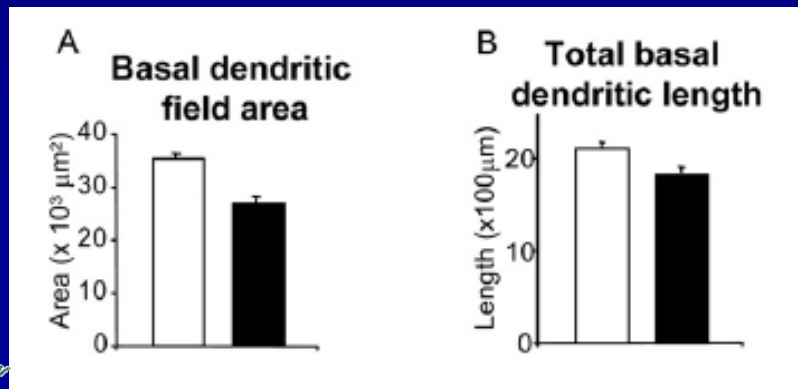
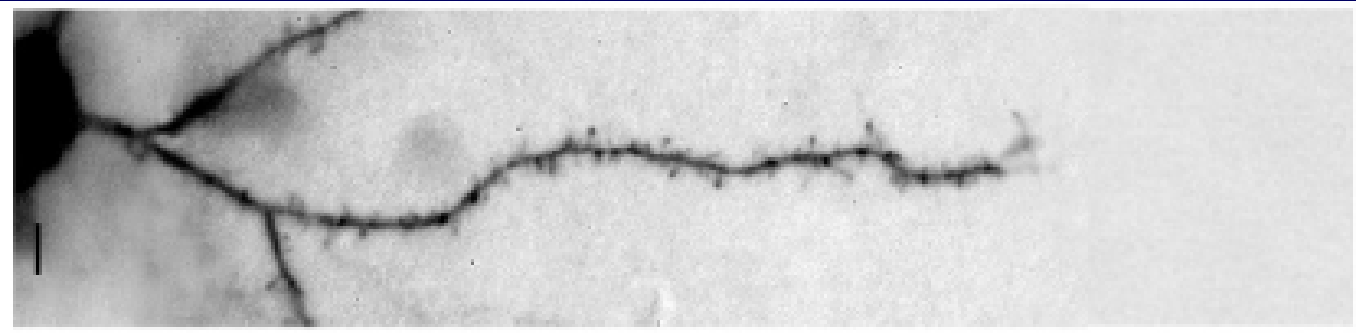
(Ballesteros-Yañez et al., 2007)

Morfología de las arborizaciones dendríticas de las neuronas corticales de ratones tratados crónicamente con cocaína

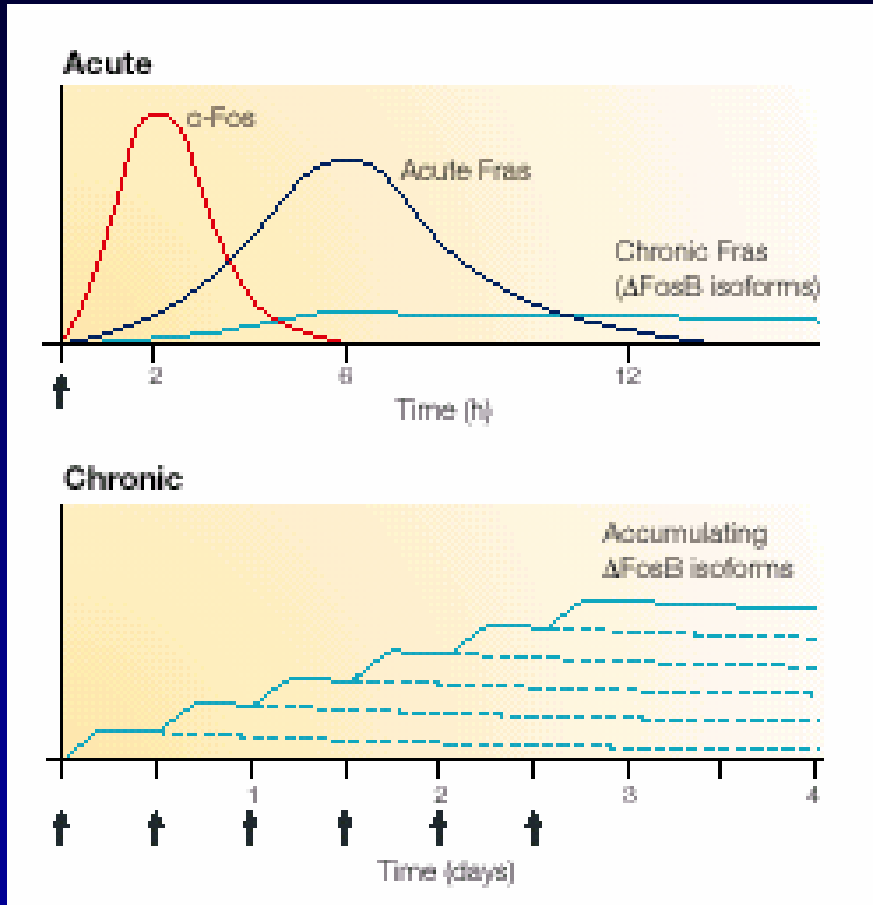
Salino
Crónico



Cocaína
Crónica

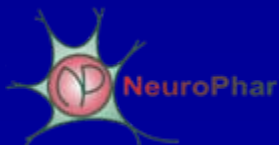


Modificación de la expresión génica tras la administración de cocaína



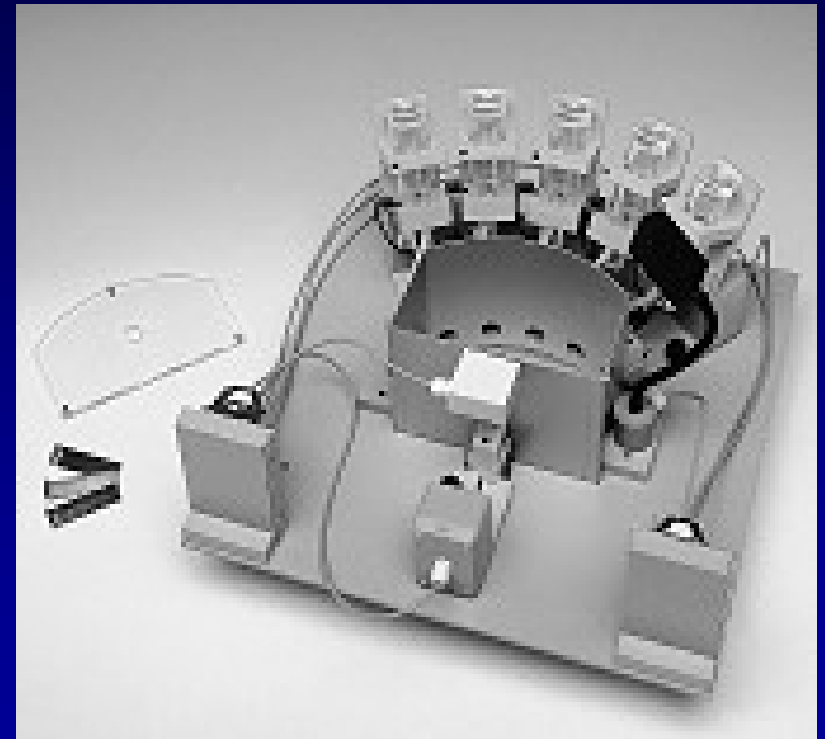
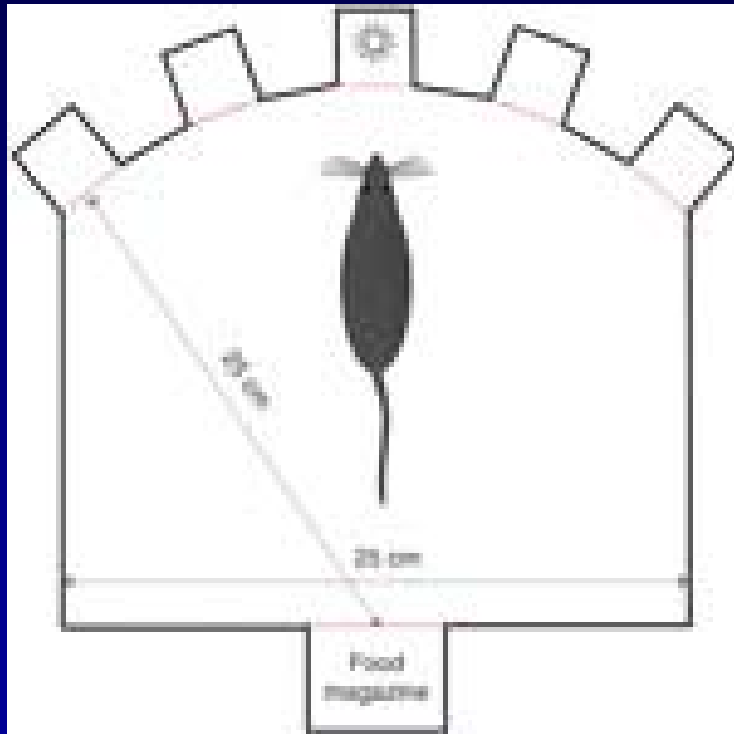
El aumento de la expresión de Δ FosB modifica las propiedades reforzantes de las drogas de abuso

Cortex y núcleo accumbens

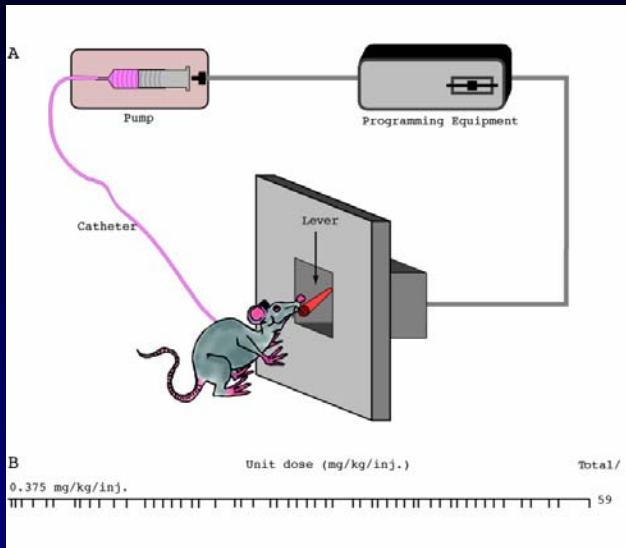


From: Nestler, *Nature Rev Neurosci*, 2:119, 2001

MODELO ANIMAL DE IMPULSIVIDAD (5-choice serial reaction time task)

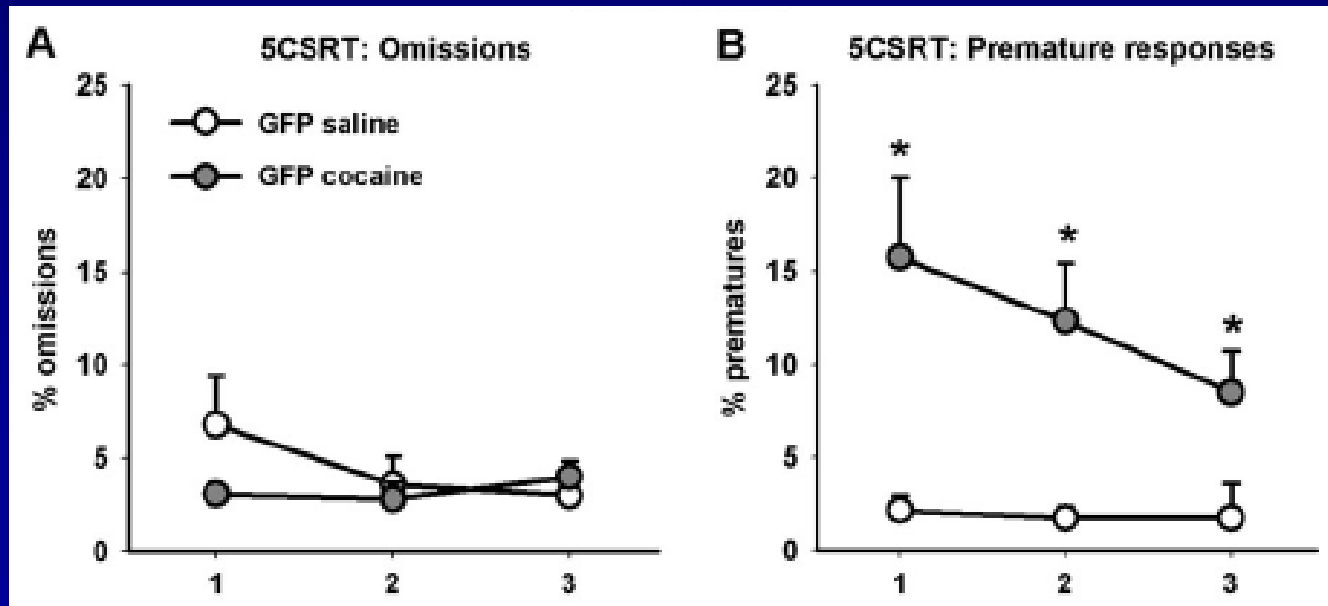


LA ABSTINENCIA A LA COCAÍNA INCREMENTA LA IMPULSIVIDAD EN ROEDORES

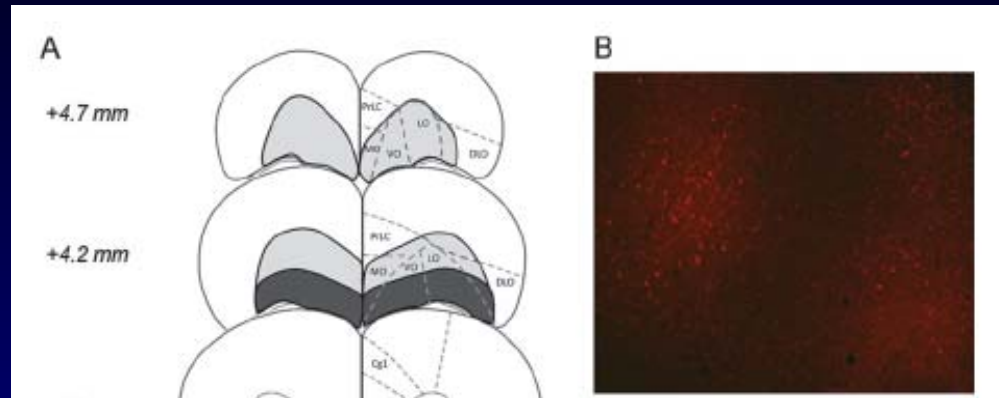


**Atención/
Motivación**

Impulsividad

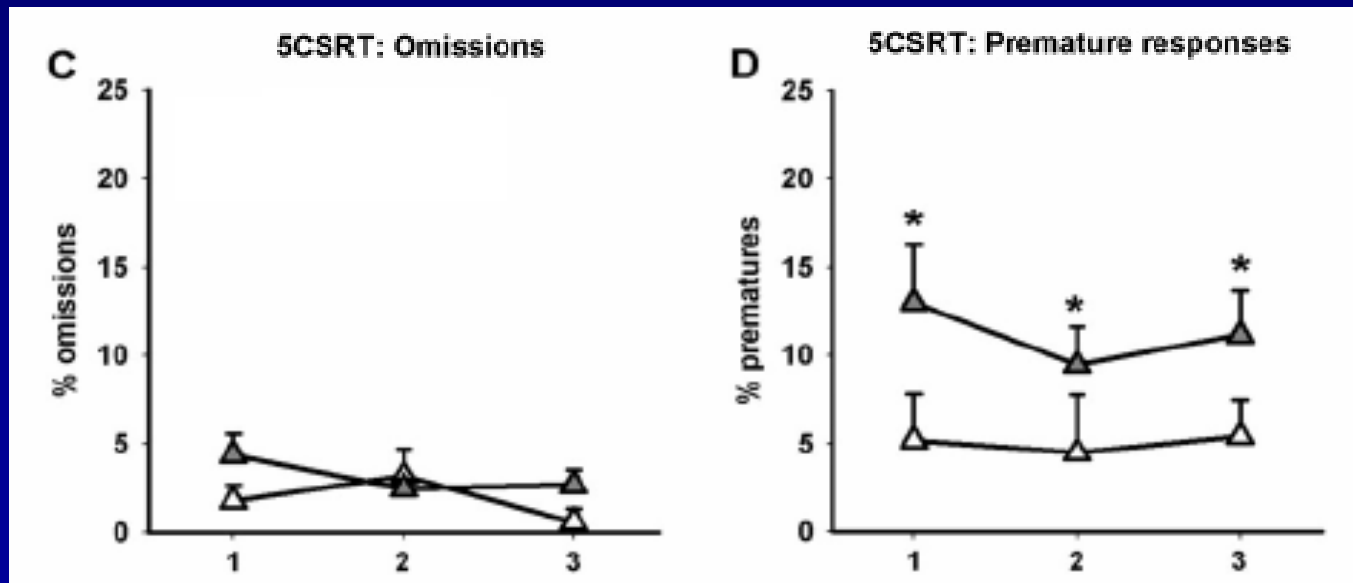


LA SOBRE-EXPRESIÓN DE Δ -FosB EN EL CORTEX INCREMENTA LA IMPULSIVIDAD EN ROEDORES

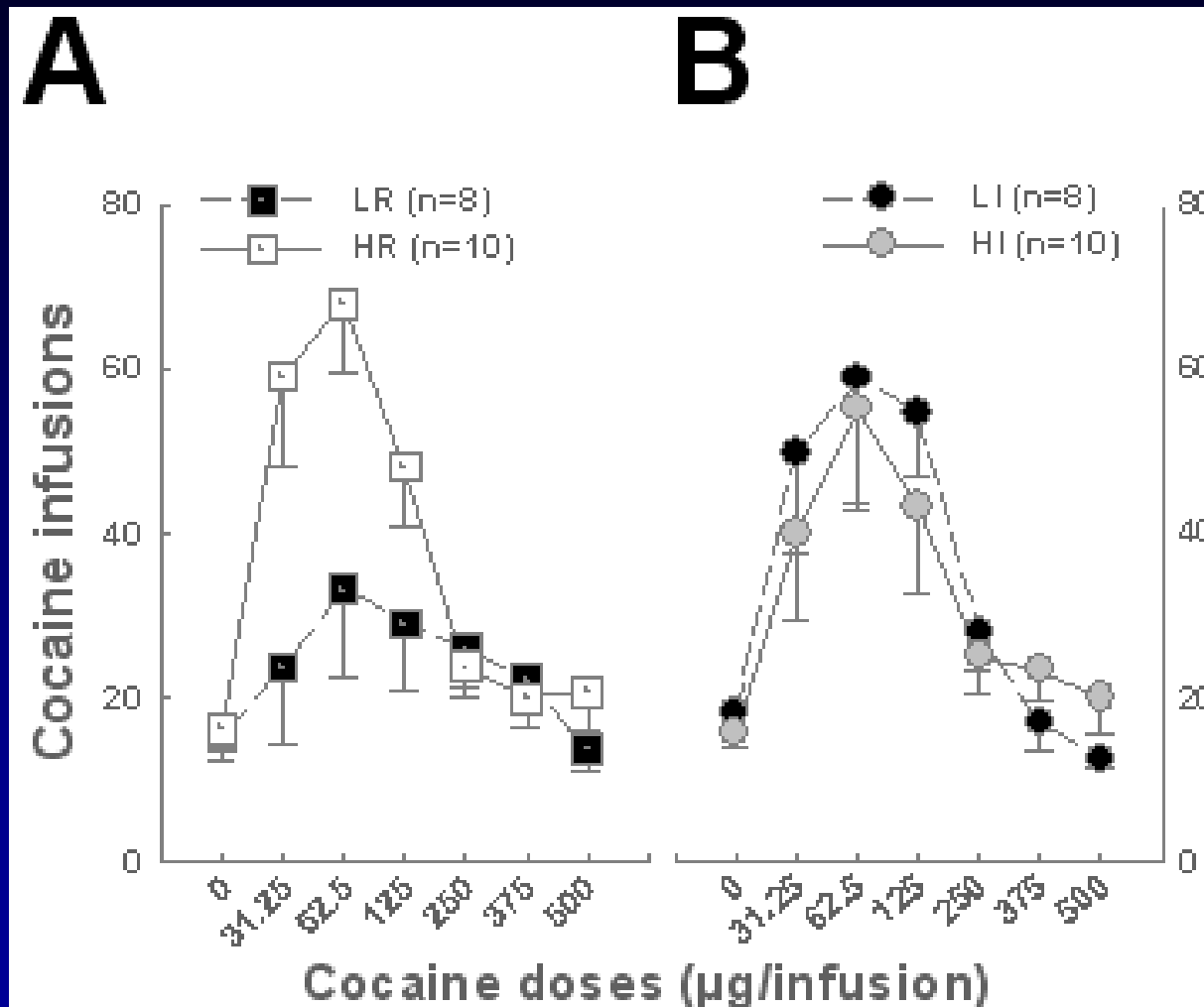


Atención/
Motivación

Impulsividad

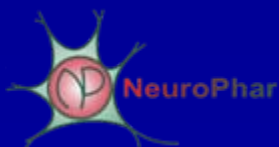


HIGH REACTIVITY TO NOVELTY PREDICTS THE PROPENSITY TO ACQUIRE COCAINE SELF-ADMINISTRATION IN RATS



LR = Low reactivity to novelty
HR = High reactivity to novelty

LI = Low impulsivity
HI = High impulsivity



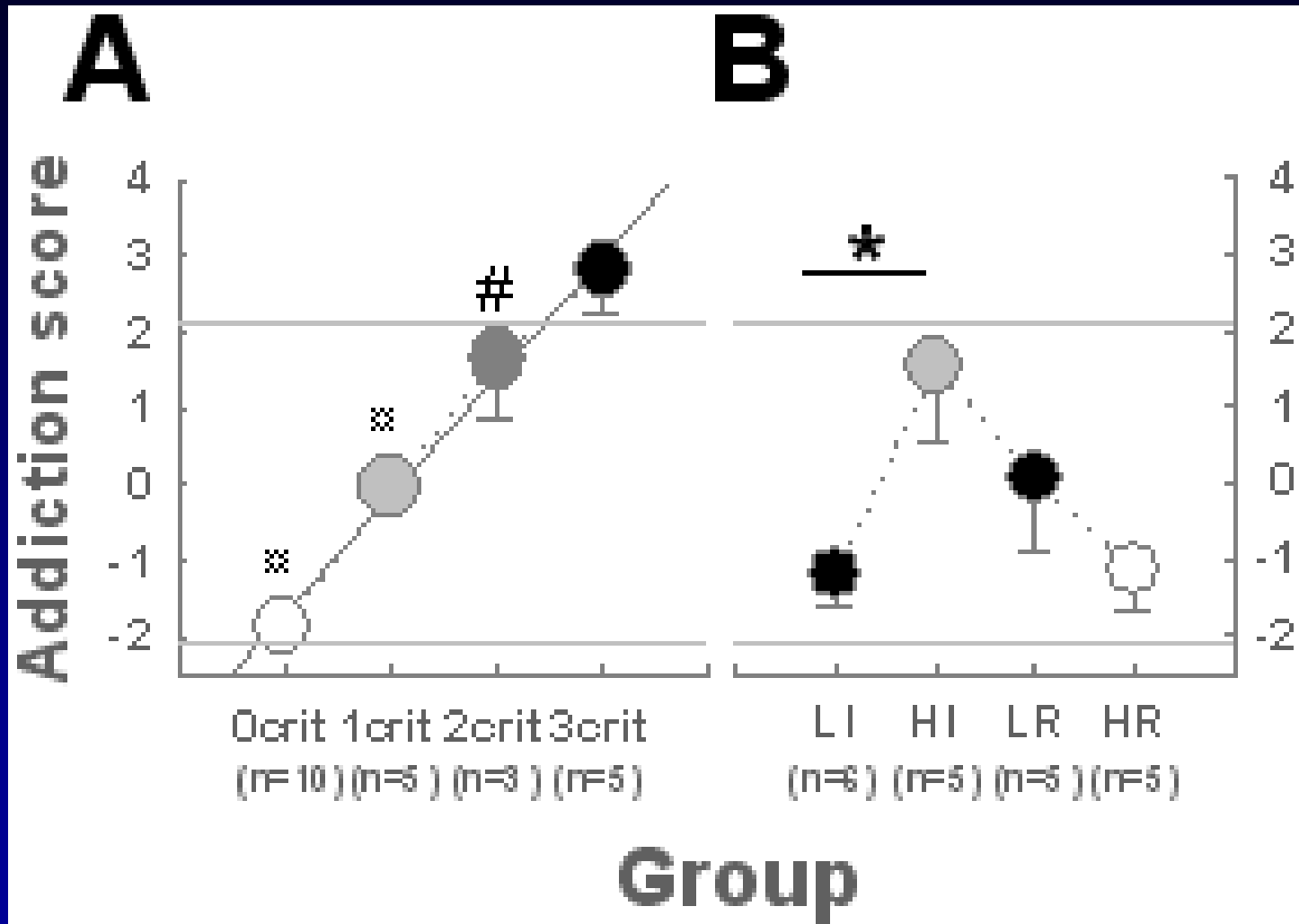
PÉRDIDA DE CONTROL

UTILIZACIÓN COMPULSIVA

RECAÍDA

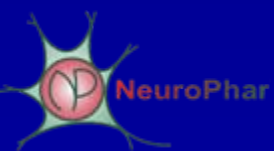
Cocaine self-administration under a seeking-taking chained schedule <i>(Baseline)</i>	Punishment-induced suppression of cocaine seeking <i>(Punishment)</i>	Cocaine long-access (12 days)	Re-baseline for cocaine self-administration under a seeking-taking schedule <i>(Baseline)</i>	Punishment-induced suppression of cocaine seeking <i>(Punishment)</i>	Home-cage abstinence (7 days)	Relapse
--	--	---	--	--	---	----------------

HIGH IMPULSIVITY PREDICTS THE ADDICTION SCORE AFTER COCAINE SELF-ADMINISTRATION IN RATS

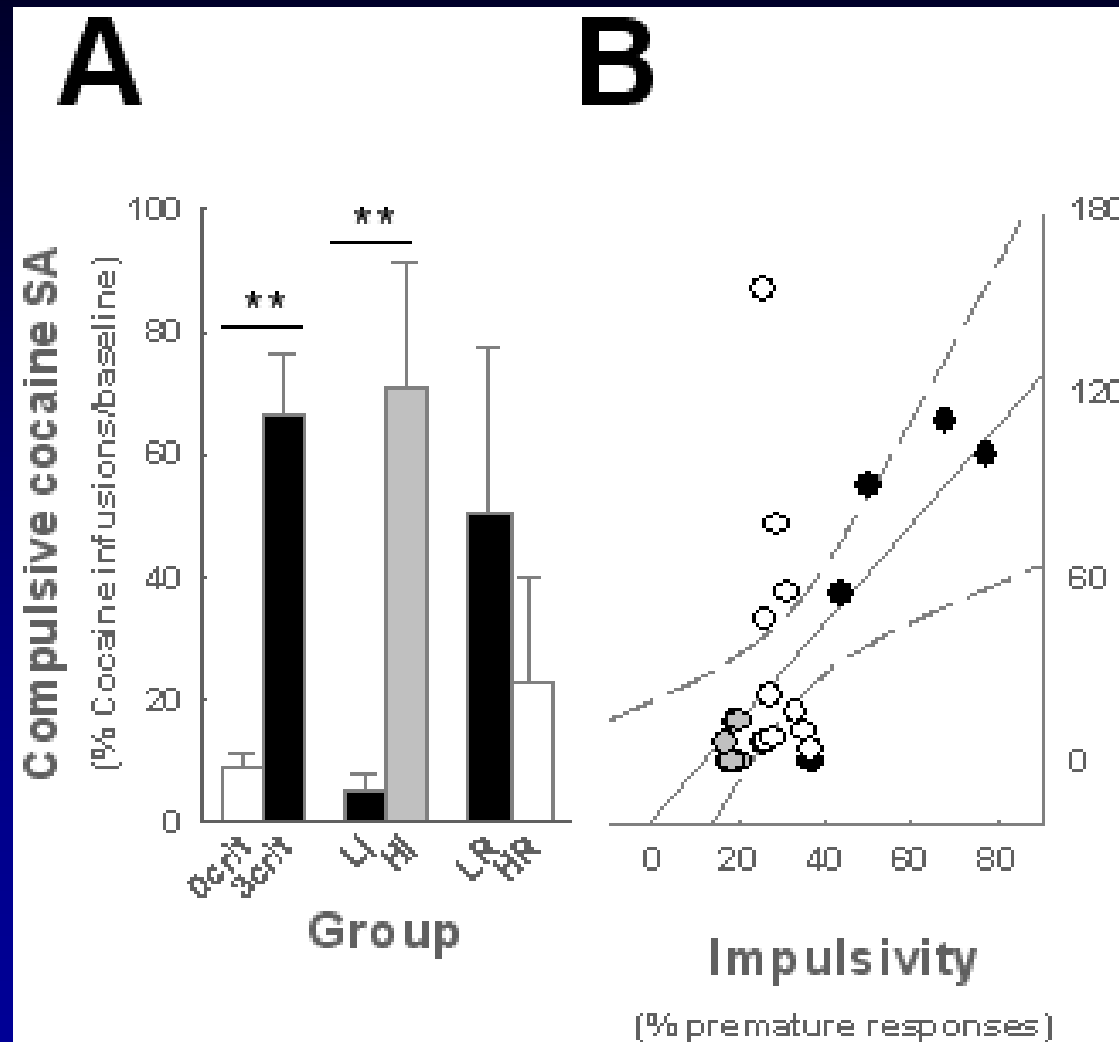


LR = Low reactivity to novelty
HR = High reactivity to novelty

LI = Low impulsivity
HI = High impulsivity

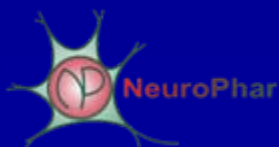


HIGH IMPULSIVITY PREDICTS THE TRANSITION TO COMPULSIVITY AFTER COCAINE SELF-ADMINISTRATION IN RATS

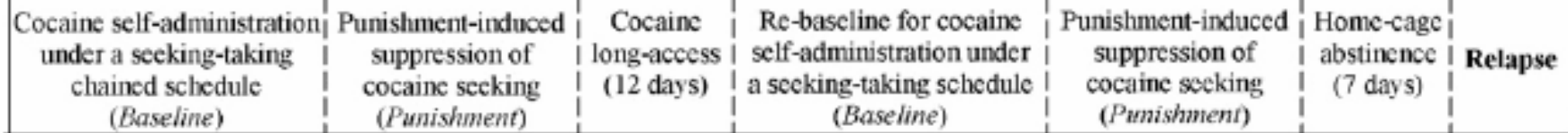
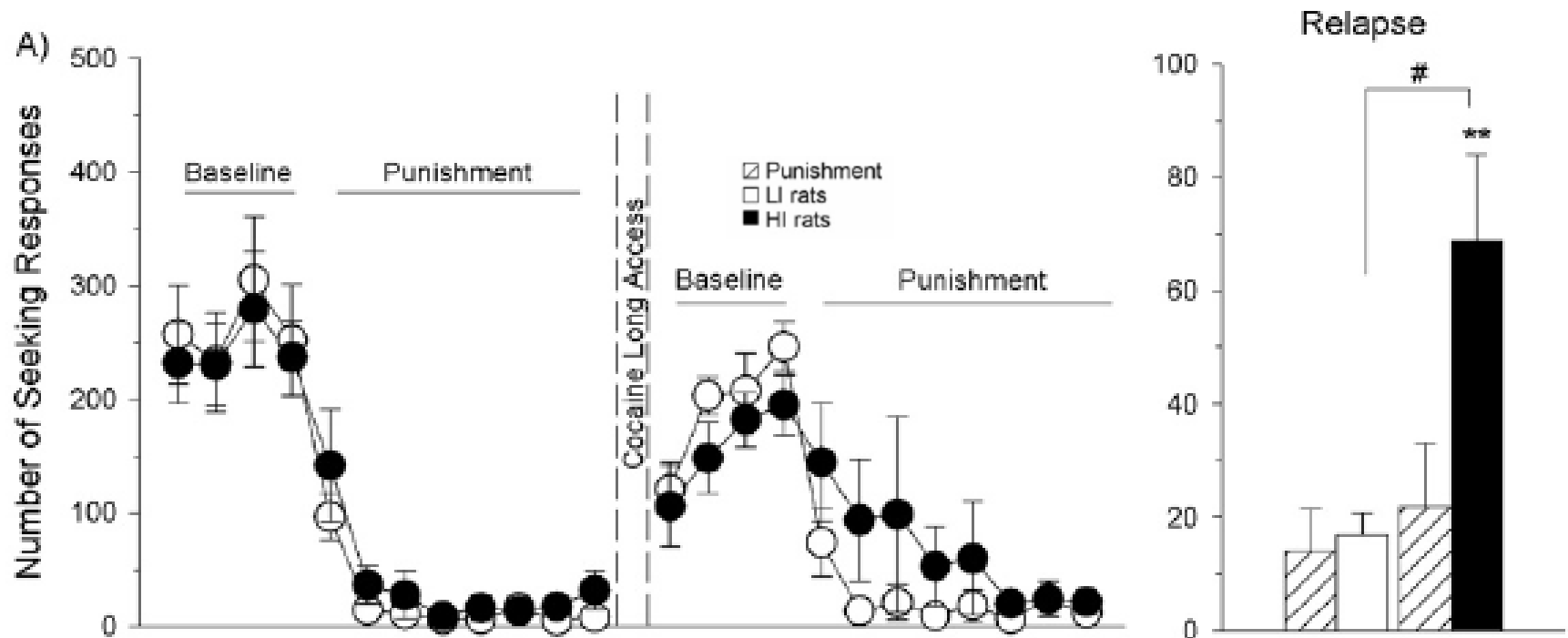


LR = Low reactivity to novelty
HR = High reactivity to novelty

LI = Low impulsivity
HI = High impulsivity



HIGH IMPULSIVITY PREDICTS RELAPSE TO COCAINE-SEEKING AFTER PUNISHMENT-INDUCED ABSTINENCE



LOS CIRCUITOS DE RECOMPENSA IMPLICADOS EN EL INICIO Y MANTENIMIENTO DEL PROCESO ADICTIVO SON LOS MISMOS RESPONSABLES DEL CONTROL DEL ESTRÉS Y LAS EMOCIONES

LAS DROGAS MODIFICAN LA MORFOLOGÍA DE LAS NEURONAS CORTICALES Y LA EXPRESIÓN GÉNICA PRODUCIENDO CAMBIOS A LARGO PLAZO EN EL COMPORTAMIENTO QUE FAVORECEN LA IMPULSIVIDAD

UNA PERSONALIDAD TENDENTE A LA BÚSQUEDA DE SENSACIONES PREDICE LA VULNERABILIDAD AL CONSUMO DE DROGAS Y LA IMPULSIVIDAD PREDICE LA VULNERABILIDAD AL DESARROLLO DE LA ADICCIÓN

