



Conferències de Recerca

Neuropsicofarmacologia de les noves drogues psicoestimulants i la seva associació amb alcohol

Dr. David Pubill
(d.pubill@ub.edu)
13 d'octubre de 2015

Grup de Recerca: Neuropsicofarmacologia dels derivats amfetamínic

Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia
Dep. de Farmacologia i Química Terapèutica

Per què estudiar les noves drogues ?



Generalitats sobre el consum de drogues a Espanya

- Important consum per part d'**adolescents** i **joves** d'alcohol, tabac i cannabis.
- Preferència per les drogues "de disseny" i el cannabis. Increment de consum. Policonsum de cap de setmana.
- A partir dels 25 anys, increment en consum de cocaïna (l'edat d'inici baixa). Consum d'heroïna a la baixa.
- Irrupció de noves drogues sintètiques des de 2009:
 - 2010: 15 noves substàncies. *Legal highs*.
 - **Catinones sintètiques** (Mefedrona, metilona, MDPV)
 - Cannabinoïdes sintètics
 - Derivats de cocaïna (fluorotropacocaina) i amfetamina, Metilendioxiaminoindano (MDAI)



Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Conseqüències socio-sanitàries del consum de drogues d'abús

- Dependència (multifactorial)
- Exclusió social, marginació
- Conflictes familiars i laborals
- Infraccions i delinqüència
- **Risc sanitari divers**
- Interaccions amb fàrmacs
- Trastorns psiquiàtrics



Rapid communication

A case of extreme agitation and death after the use of mephedrone in The Netherlands

Klaas J. Lusthof*, Roelof Oosting, Ann Maes, Miranda Verschraagen, Albert Dijkhuizen, Annette G.A. Sprong

Department of Pathology and Toxicology, Netherlands Forensic Institute, Laan van Ypenburg 6, 2497GB The Hague, The Netherlands

Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Classificació de les principals substàncies d'abús

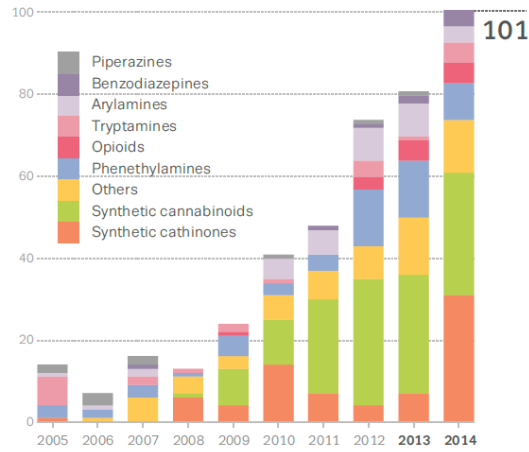
- **Psicoestimulants**
 - Derivats amfetamínics: MDMA (èxtasi), METH (cristal, ice), d-amfetamina (speed)
 - **Catinones:** mefedrona, metilona, MDPV
 - Cocaïna
- **Depressores/sedants**
 - GHB ("èxtasi" líquid)
 - Alcohol
 - Cannabis
 - Heroïna
- **Dissociatives**
 - Ketamina (Special K)
 - Dextrometorfan/dextrorfan
 - Fenciclidina (PCP, pols d'àngel)
- **Al·lucinògenes**
 - LSD (tripsis, àcids), Bromo-Dragonfly
 - **Catinones:** MDPV, etc
 - Mescalina, fongs

Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

El "Boom" de les catinones

Number of new psychoactive substances reported to the EU Early Warning System, 2005–14



Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

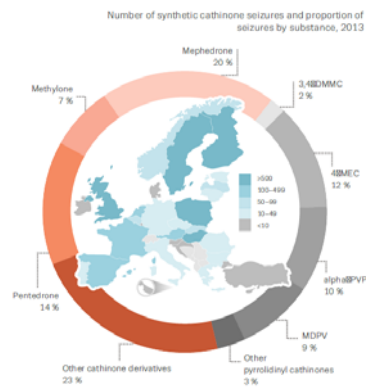
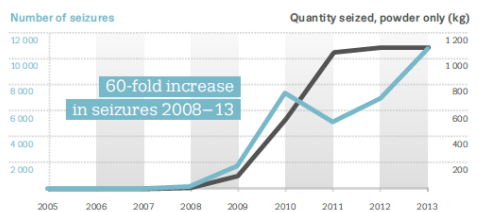
El "Boom" de les catinones

Synthetic cathinones

Sold as 'legal' replacements for stimulants

10 657 seizures amounting to more than 1.1 tonnes in 2013

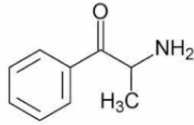
Number of synthetic cathinone seizures and quantity seized, 2005–13



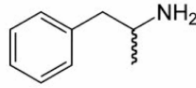
Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

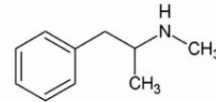
*Les catinones i altres amfetamines:
"cosines germanes"*



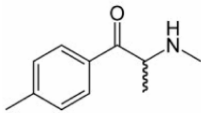
cathinone



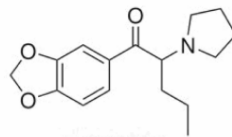
D-amphetamine



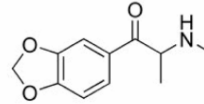
methamphetamine



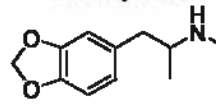
mephedrone



MDPV



methyone



MDMA

Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Producció i comercialització de les catinones

From synthesis to consumer



Sold openly in head/smart shops and online

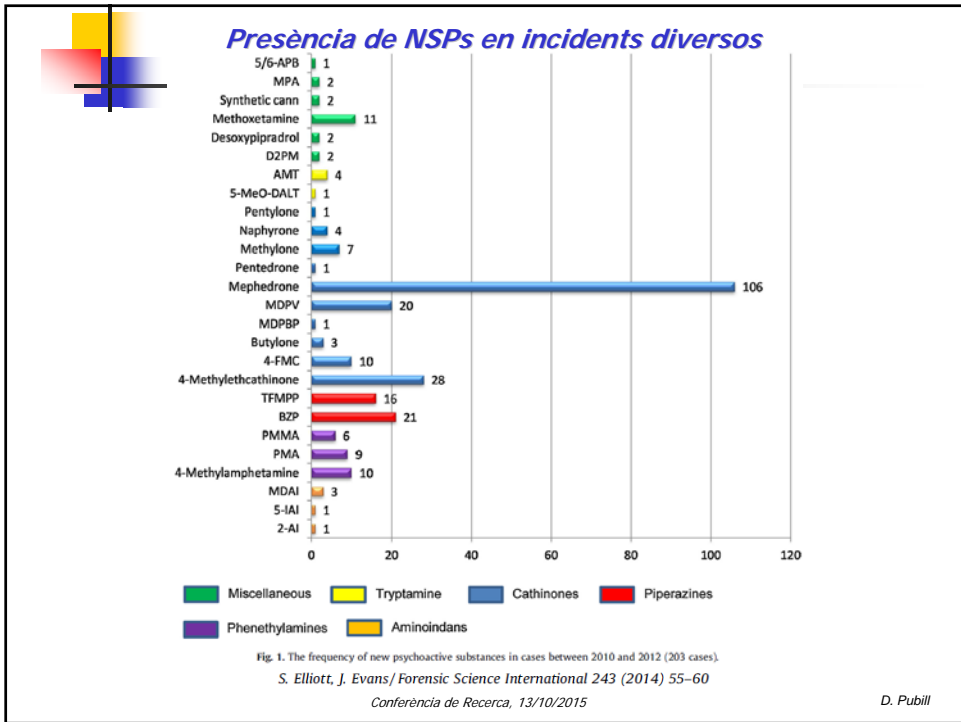


8 % of young adults have used NPS in their life (Eurobarometer)



Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill





ARE YOU A HUMAN GUINEA PIG?

No-one knows the effects of 'legal highs', or the damage they cause. Until it's too late.

If you'd like free, confidential advice about drug usage, we can help.

Under-18s
Compass
 08000 88 72 48 (Warwickshire)
www.compass-uk.org


Over-18s
The Recovery Partnership
 02476 641100 (Nuneaton & North Warwickshire)
 01788 569582 (Rugby)
 01789 206770 (Stratford & South Warwickshire)
 01926 885000 (Leamington & Warwick)
www.cw-recovery.org.uk

Under-18s  Over-18s 

**TACKLING
DRUGS
& ALCOHOL
CHANGING
LIVES
IN WARWICKSHIRE**

Conferència de Recerca, 13/10/2015 *D. Pubill*

Estudis previs amb catinones



RESEARCH PAPER
Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone


Raül López-Arnau, José Martínez-Clemente, David Pubill, Elena Escubedo*, José Jorge Camarasa*

Department of Pharmacology and Therapeutics, Chemistry (Pharmacology section) and Institute of Biomedicine (IBB), Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, Barcelona, Spain

ORIGINAL INVESTIGATION

Mephedrone pharmacokinetics after intravenous and oral administration in rats: relation to pharmacodynamics

J. Martínez-Clemente · R. López-Arnau · M. Carbo · D. Pubill · J. Camarasa · E. Escubedo

OPEN ACCESS 

Dose and Time-Dependent Selective Neurotoxicity Induced by Mephedrone in Mice

José Martínez-Clemente, Raül López-Arnau, Sonia Abad, David Pubill, Elena Escubedo*, Jorge Camarasa

Department of Pharmacology and Therapeutics, Chemistry (Pharmacology section) and Institute of Biomedicine (IBB), Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Contents lists available at ScienceDirect
Toxicology and Applied Pharmacology
Journal homepage: www.elsevier.com/locate/yap

Neuronal changes and oxidative stress in adolescent rats after repeated exposure to mephedrone

Raül López-Arnau^{1,2}, José Martínez-Clemente^{1,2}, Teresa Rodrigo¹, David Pubill^{1,2}, Jorge Camarasa^{1,2}, Elena Escubedo^{1,2}

¹ Department of Pharmacology and Therapeutics, Chemistry (Pharmacology section), Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, Spain
² Institute of Biomedicine (IBB), Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, Spain
*Research Department of Cell Biology and Biophysics, University of Barcelona, Spain


Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 94 (2012) 24–31

Contents lists available at ScienceDirect
Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry
Journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnpb

An integrated pharmacokinetic and pharmacodynamic study of a new drug of abuse, methylone, a synthetic cathinone sold as "bath salts"

Raül López-Arnau^a, José Martínez-Clemente^a, Marcel·l B. Carbo^{b,c}, David Pubill^a, Elena Escubedo^a, Jorge Camarasa^a

^a Department of Pharmacology and Therapeutics, Chemistry (Pharmacology section) and Institute of Biomedicine (IBB), Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, Spain
^b Department of Experimental and Health Sciences, Campus UAB, University of Barcelona, Spain
^c Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

OPEN ACCESS 

Repeated doses of methylone, a new drug of abuse, induce changes in serotonin and dopamine systems in the mouse

Raül López-Arnau · José Martínez-Clemente · Sonia Abad · David Pubill · Jorge Camarasa · Elena Escubedo

Original Paper

Serotonergic impairment and memory deficits in adolescent rats after binge exposure of methylone

Raül López-Arnau, José Martínez-Clemente, David Pubill, Elena Escubedo and Jorge Camarasa

Contents lists available at ScienceDirect
Neuroscience Letters
Journal homepage: www.elsevier.com/locate/neulet

Research article

Serotonin is involved in the psychostimulant and hypothermic effect of 4-methylamphetamine in rats

Mar Rubio, Raül López-Arnau, David Pubill, Elena Escubedo*, Jorge Camarasa

Department of Pharmacology and Therapeutics, Chemistry (Pharmacology section) and Institute of Biomedicine (IBB), Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, Spain

Conferència de Recerca, 13/10/2015 *D. Pubill*

Presència de l'alcohol en el policonsum

S. Elliott, J. Evans / Forensic Science International 243 (2014) 55-60

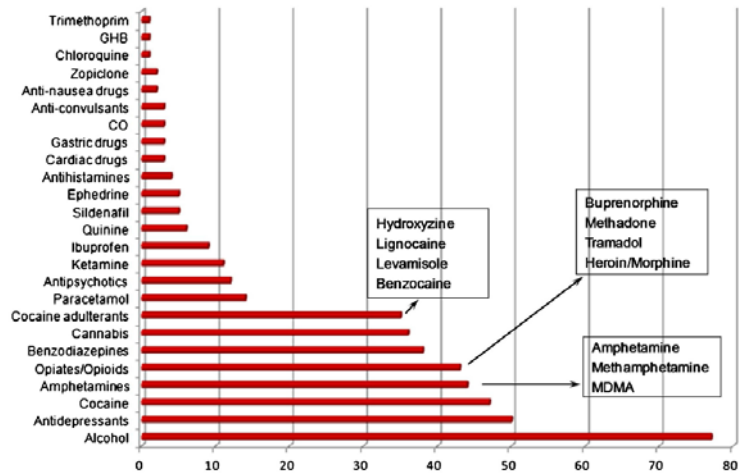


Fig. 2. The frequency of other drugs found in cases with new psychoactive substances between 2010 and 2012.

Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Per què l'alcohol ?

- Droga legal, publicitada
- Assequible i dispensada en llocs d'oci
- "Cultura del vi"
- Falsa percepció de innocuïtat
- Associat a ambient festiu
- Inici precoç en el seu consum ("botellón")



Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Els circuits de recompensa: punt comú

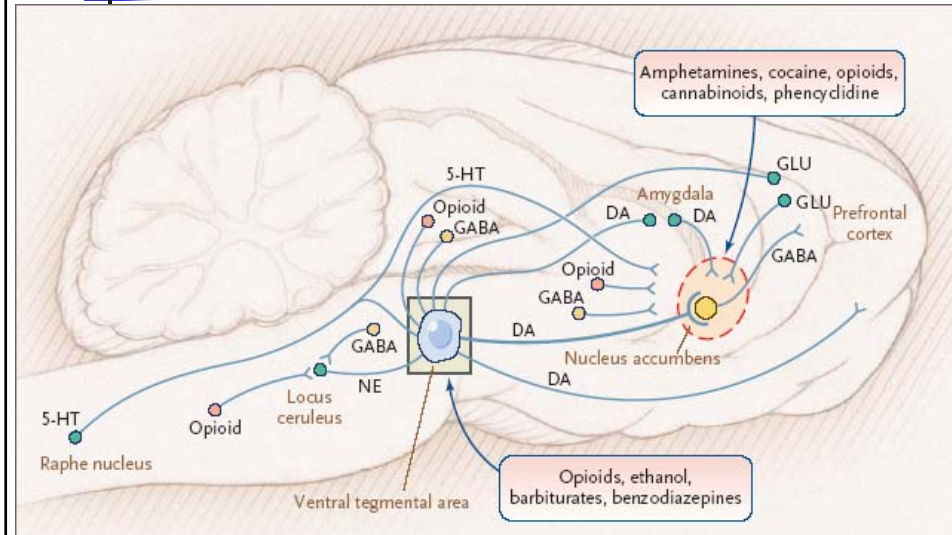
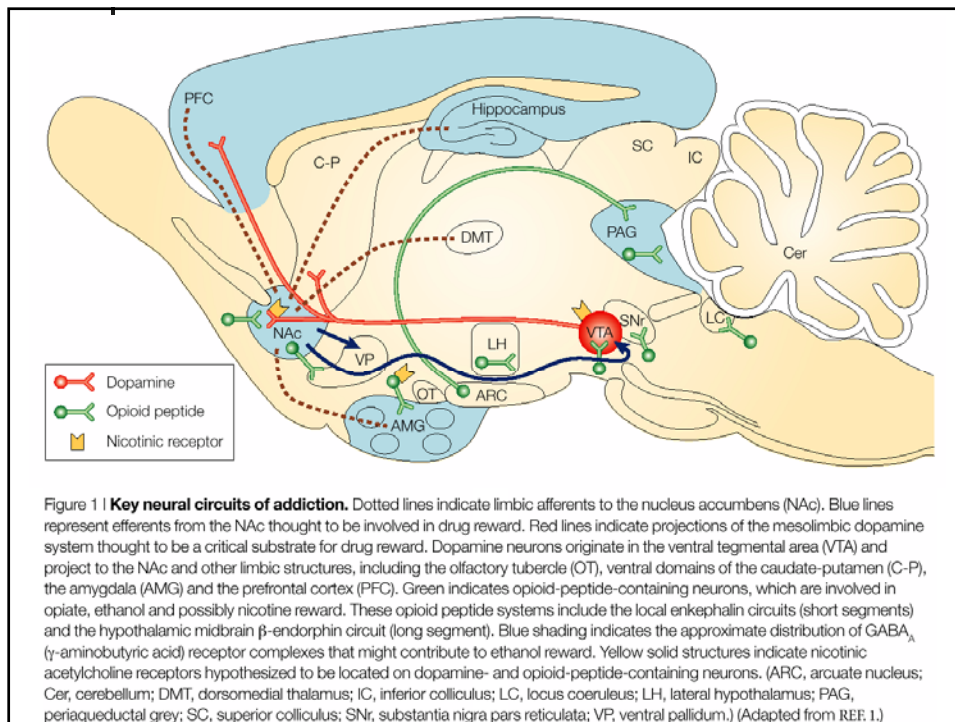
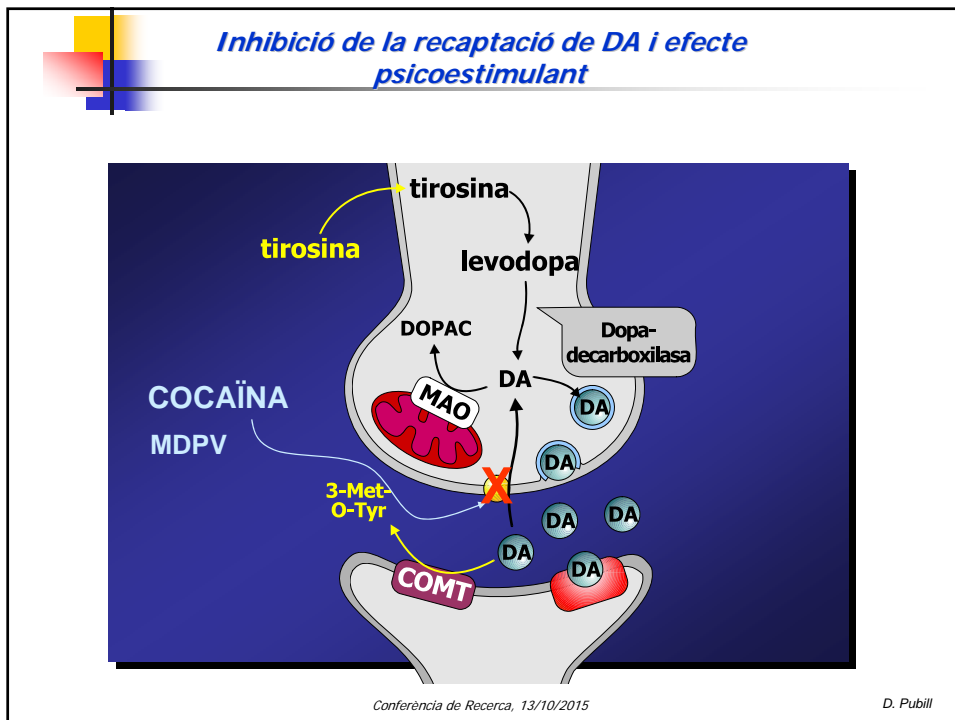
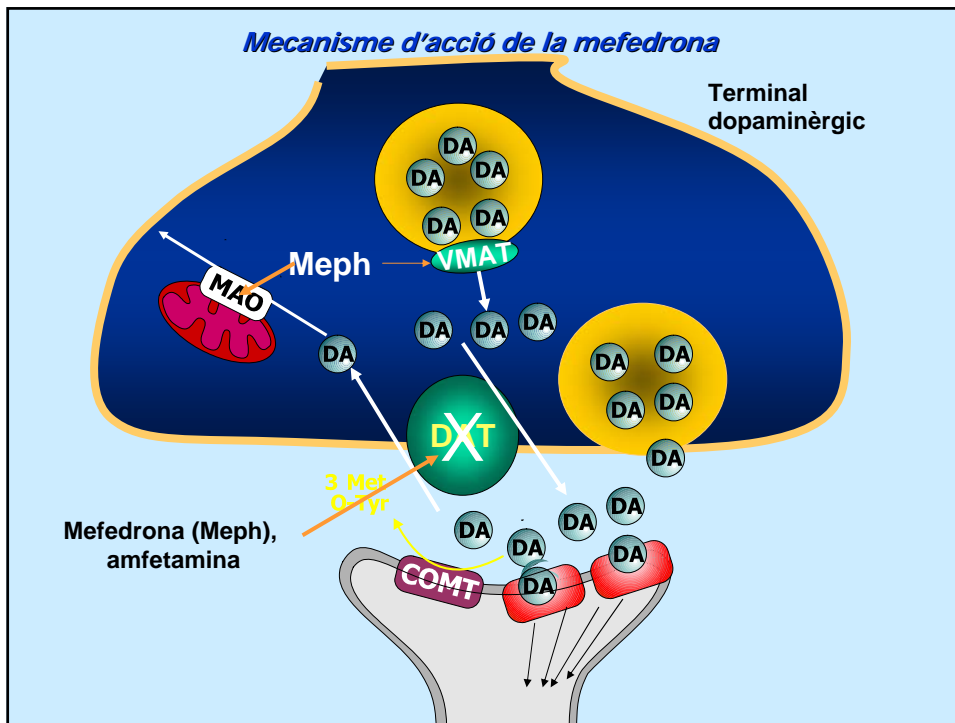


Figure 4. Neural Reward Circuits Important in the Reinforcing Effects of Drugs of Abuse.

Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill





Quins efectes de les drogues podem estudiar en rata/ratolí?

Ratolins adolescents (4-5 setmanes)

Ef. psicoestimulant

Canvis neuroquímics i d'expressió gènica



Catinona

Recompensa/condicionament (capacitat addictiva)

Efectes nocius? [toxicitat orgànica (neurotoxicitat), alteracions memòria...]

Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Activitat locomotora, efecte psicoestimulant

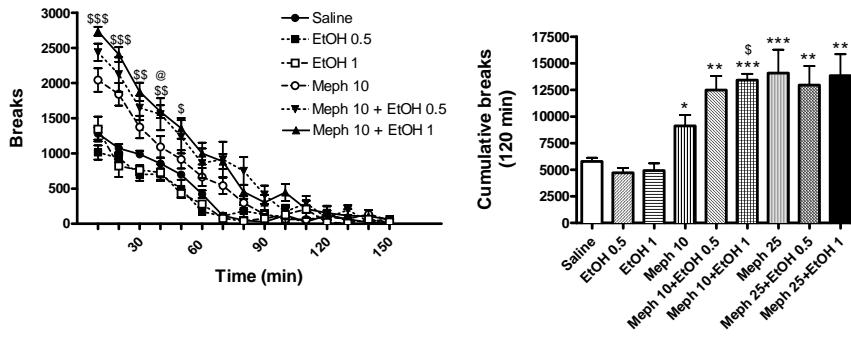


Actímetre

Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Activitat locomotora, efecte psicoestimulant

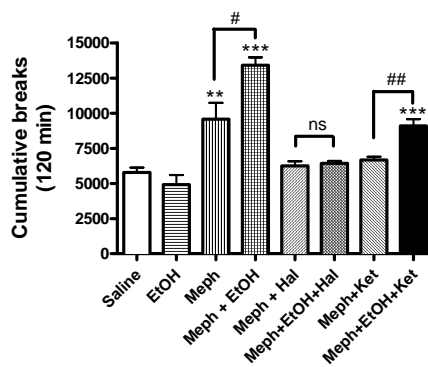


Potenciació de l'efecte de mefedrona per alcohol

Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

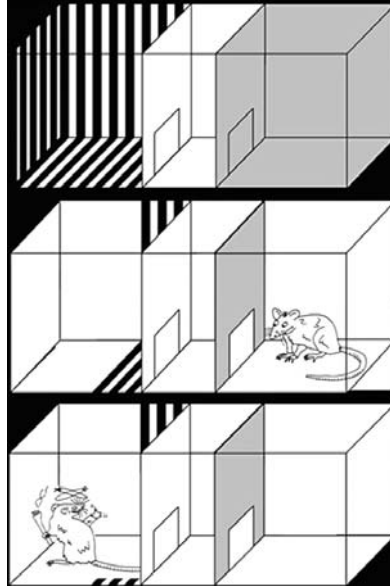
Activitat locomotora, efecte psicoestimulant



Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Preferència de lloc condicionada i capacitat de recompensa



Font: Tzschentke, 2014. Encyclopedia of Psychopharmacology

D. Pubill

Preferència de lloc condicionada i capacitat de recompensa



Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Conditioned Place Preference (CPP) Paradigm



PRE-TESTING PHASE
 DAY 1 Pre-exposure
 DAY 2 Pre-test (baseline)
(Drug free)



CONDITIONING PHASE
 DAYS 3, 5, 7, 9
Drug injection



DAYS 4, 6, 8, 10
Saline injection

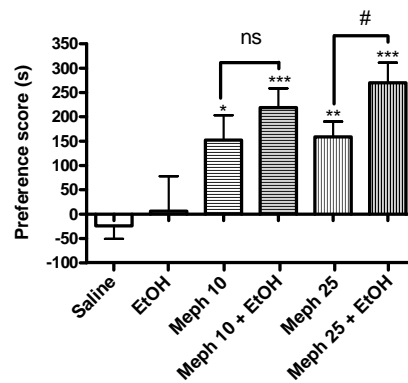


TESTING PHASE
 DAY 11 Test
(Drug free)

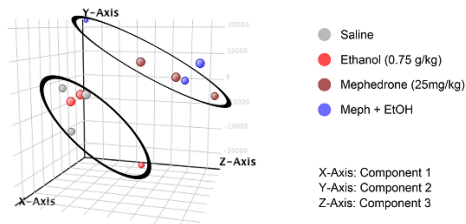
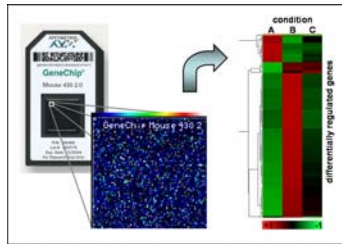
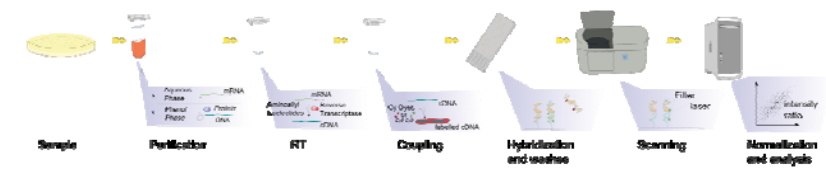


성균관대학교
 SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY

Resultats del CPP amb mefedrona i alcohol



Els "xips" (microarrays) de DNA: expressió diferencial de gens



Principal Component Analysis

Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Els receptors dopaminèrgics D₃ i el seu paper en l'addicció

The Journal of Neuroscience, November 1, 2002, 22(11):9559-9603

Dopamine D₃ Receptor Antagonism Inhibits Cocaine-Seeking and Cocaine-Enhanced Brain Reward in Rats

Stanislav R. Vorel,^{1,2} Charles R. Ashby Jr.,³ Mousumi Paul,⁴ Xinhua Liu,³ Robert Hayes,² Jim J. Hagan,⁵ Derek N. Middlemiss,⁶ Geoffrey Stemp,⁶ and Eliot L. Gardner^{1,2,3}

Published in final edited form as:
Behavioral Pharmacology. 2012 October 1; 34(7). doi:10.1016/j.bep.2012.06.023.

Medication Discovery for Addiction: Translating the Dopamine D3 Receptor Hypothesis

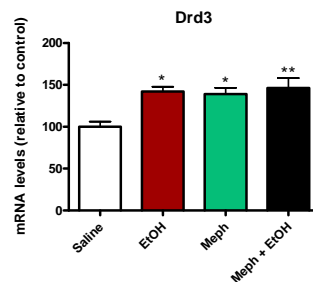
Amy Hauck Newman^{1*}, Brandi L. Blaylock², Michael A. Nader³, Jack Bergman⁴, David R. Sibley⁵, and Phil Skolnick⁶

OPEN

Neuropharmacology (2014) 19, 1517-1528
© 2014 Elsevier. All rights reserved. DOI:10.1016/j.neuropharm.2014.03.014
www.elsevier.com/locate/neuropharm

Dopamine D3 Receptor Is Necessary for Ethanol Consumption: An Approach with Buspirone

Gian Marco Leggio¹, Giovanni Camilleri¹, Chiara SM Piatani¹, Alessandro Costantino², Giuseppe Farrazzo³, Sebastiano Alfo' Torrisi¹, Christina N Nona¹, Vella D'Agata¹, José Nobrega⁴, Holger Starke⁵, Claudio Buccolo¹, Bernard Le Foll⁶, Filippo Drago¹ and Salvatore Salomone^{1*}



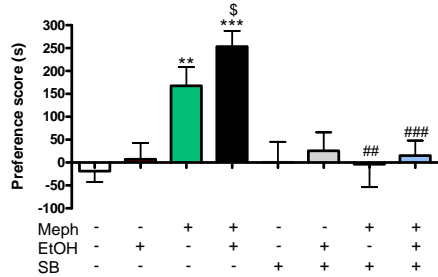
Nivells mesurats després del CPP
Amb qPCR

L'increment d'expressió de receptors D₃ no és suficient per si sol per provocar condicionament

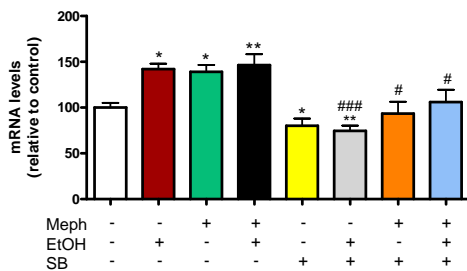
Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Antagonisme dels efectes mediatats pels receptors D₃



SB: SB-277011A, antagonista competitiu del rec. D₃



Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Implicació del BDNF i modulació farmacològica

NEUROPHARMACOLOGY AND NEUROTOXICOLOGY

NEUROREPORT

A single cocaine exposure increases BDNF and D₃ receptor expression: implications for drug-conditioning

Bernard Le Fell,^{CA3} Jorge Diaz¹ and Pierre Sokoloff

Published in final edited form as:
Nat Neurosci. 2007 August; 10(8): 935–936. doi:10.1038/nn0807-935.

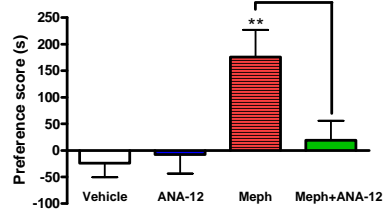
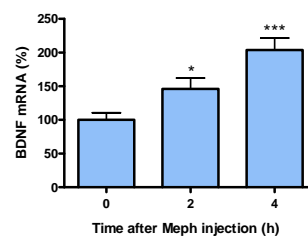
A role for BDNF in cocaine reward and relapse

Geoffrey Schoenbaum, Thomas A Stalnaker, and Yavin Shaham

letters to nature

BDNF controls dopamine D₃ receptor expression and triggers behavioural sensitization

Olivier Guillin¹, Jorge Diaz¹, Patrick Carroll¹, Nathalie Griffon¹, Jean-Charles Schwartz¹ & Pierre Sokoloff¹

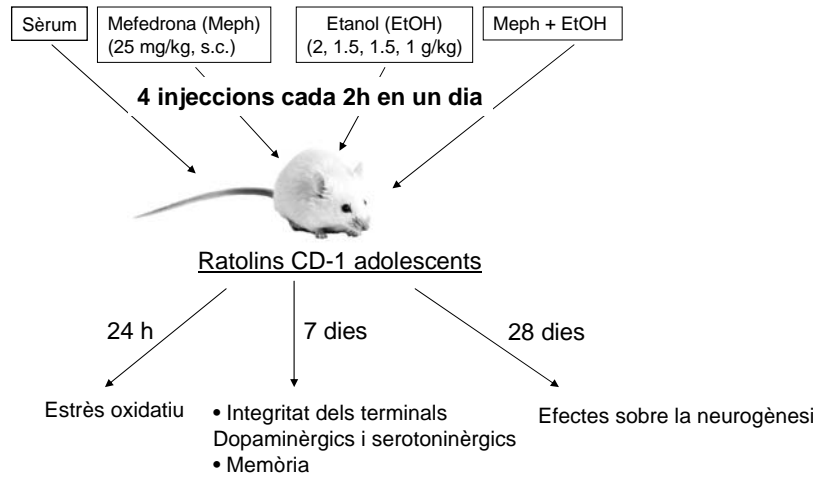


ANA-12: antagonista del receptor del BDNF

Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

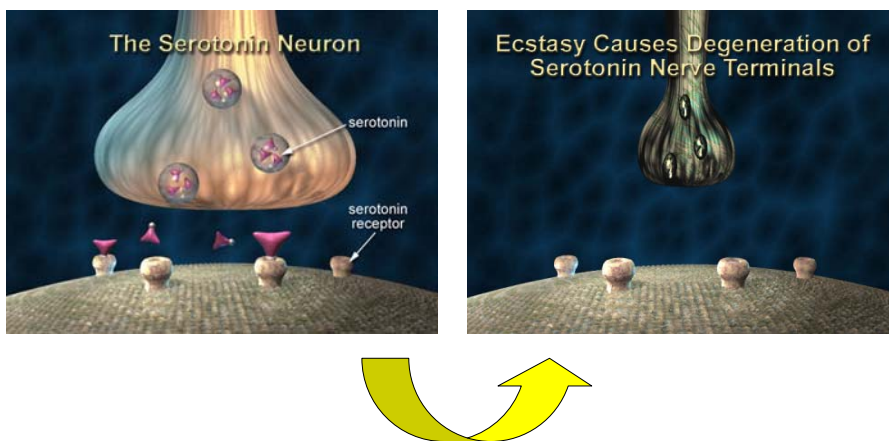
Estudi d'alteracions neuroquímiques i conductals



Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

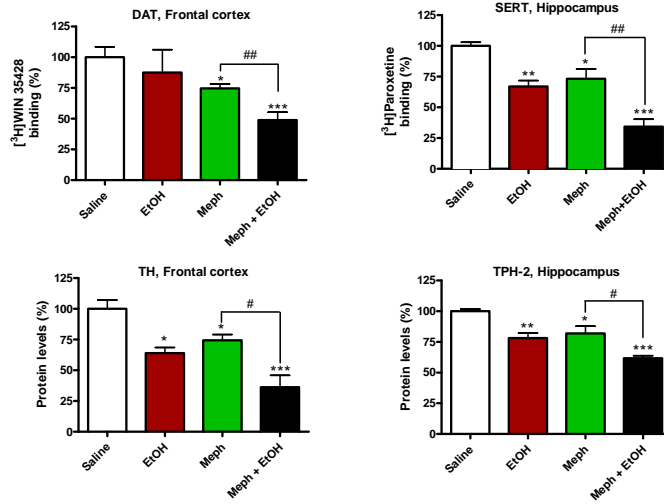
Neurotoxicitat i degeneració de terminals monoaminèrgics



Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Marcadors d'integritat dels terminals sinàptics i neurotoxicitat

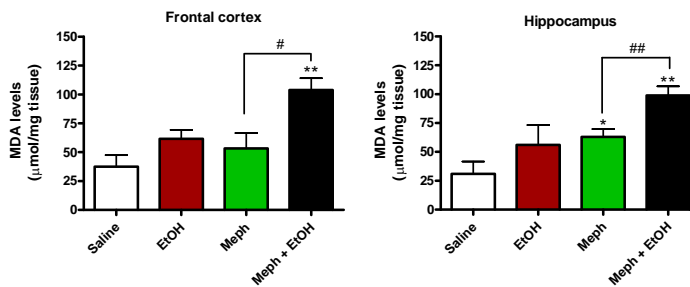


7 dies post-tractamet

Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Mesura de l'estrès oxidatiu



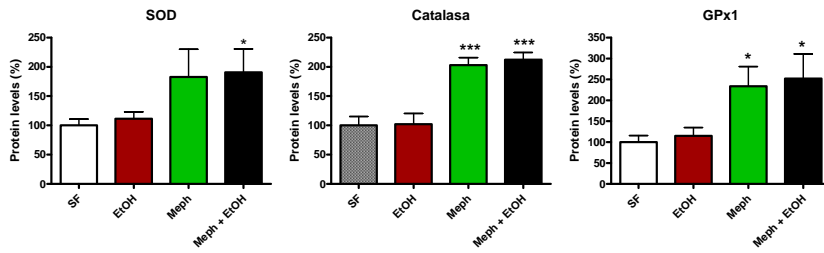
L'alcohol potencia l'estrès oxidatiu (ROS) induït per la mefedrona

Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Expressió d'enzims antioxidants

Tècnica: Western blotting

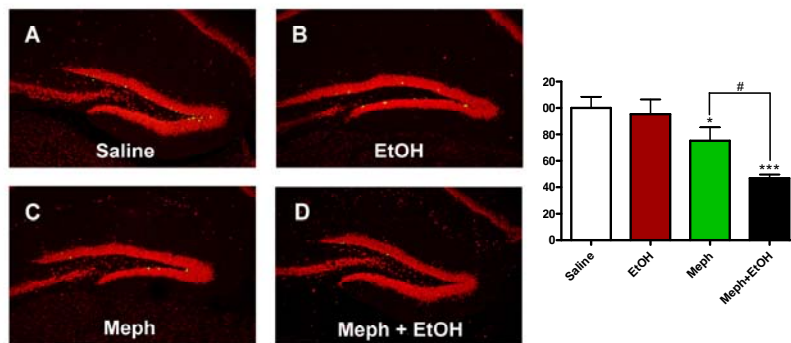


L'administració mefedrona sola o associada a alcohol indueixen una resposta antioxidant per combatre les ROS.

Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Efectes sobre la neurogènesi

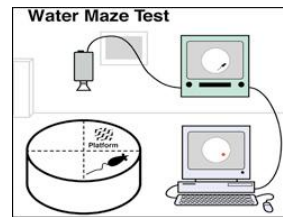
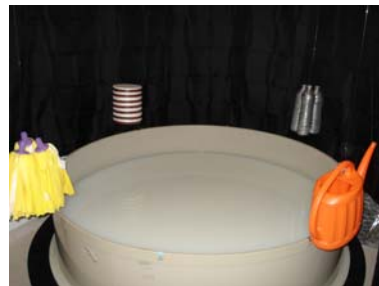
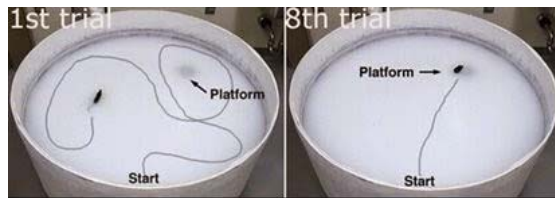


Marcatge de cèl·lules que es divideixen amb BrdU

Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

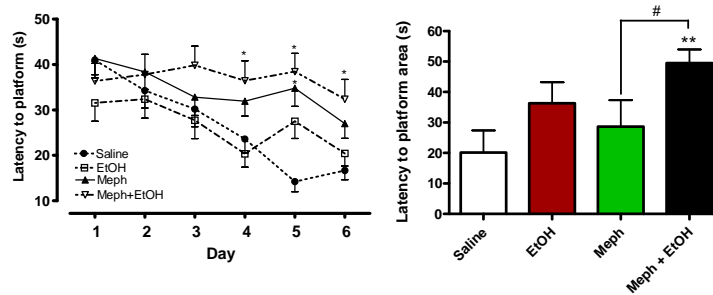
El laberint aquàtic de Morris



Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

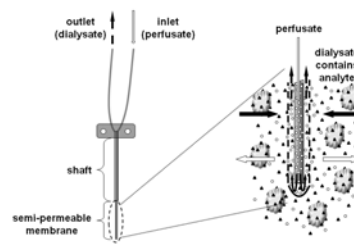
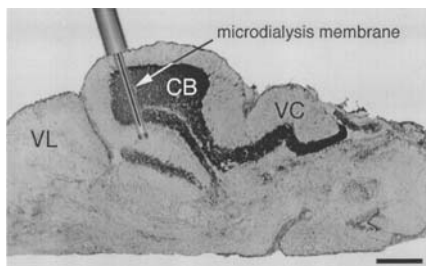
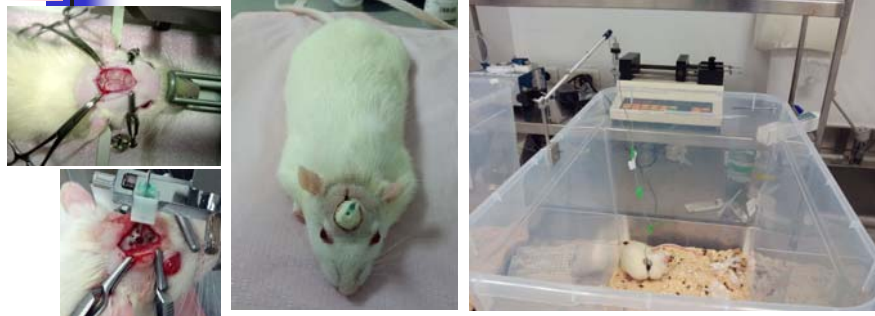
Efectes sobre la memòria



Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

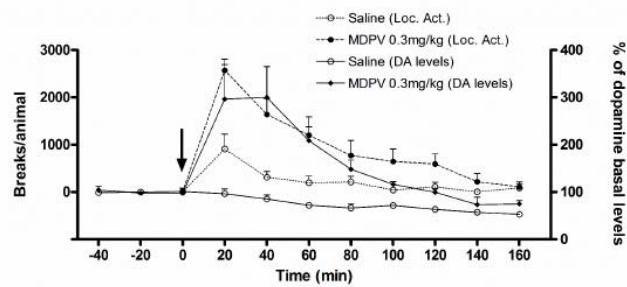
Microdiàlisi "in vivo": canvis neuroquímics



Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Increment de dopamina per MDPV: relació amb activitat locomotora

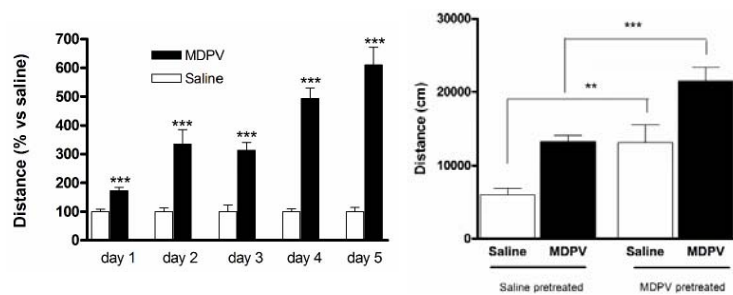


Nivells de DA mesurats per microdiàlisi
Superposició amb activitat locomotora

Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Sensibilització a MDPV



Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill

Conclusions

- La recerca sobre les noves substàncies psicoestimulants ens proporciona coneixements sobre els seus efectes i riscos. Aquests resultats permeten informar, de manera contrastada, a la població.
- La combinació de diferents tècniques i pautes de tractament ens permet obtenir diferents tipus d'informació sobre una determinada droga.
- El policonsum de mefedrona amb alcohol en ratolins adolescents incrementa diversos efectes de la primera. Si això també ocorre en humans, representaria un risc incrementat de desenvolupar-ne addicció.
- La mefedrona, administrada amb freqüència i a dosis elevades, pot produir alteracions neuronals localitzades i relacionades amb neurotoxicitat, les quals s'agreugen si es combina amb alcohol. La pèrdua de memòria espacial seria un dels efectes.
- Els estudis duts a terme amb MDPV indiquen que aquesta es comporta de forma similar i més potent que la cocaïna.

Conferència de Recerca, 13/10/2015

D. Pubill



El nostre grup de recerca

Neuropsicofarmacologia dels derivats amfetamínic
Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia
Facultat de Farmàcia, UB
Dept. de Farmacologia i Química Terapèutica

Dra. Elena Escubedo
Dr. Jordi Camarasa
Dr. David Pubill

Dr. Raúl López

Doctorands:
Andrés Ciudad
Sònia Abad
Leticia Duart

Post-docs:
Patricia Muñoz
Mario Buenrostro

Pràcticums de màster i alumnes Treball Dirigit

Col·laboracions recents

Dr. Carles J. Ciudad (Dept. Bioquímica, Fac. Farmàcia)
Dra. Teresa Rodrigo (UEA Farmàcia)
Dra. Olga Valverde (IMIM)
Dr. Marcel·lí Carbó (IMIM/UPF)
Dr. Jan Kehr (Inst. Karolinska)
Drs. Daniele Lecca i Galeano Di Chiara (Univ. Degli studi di Cagliari)

Financiació

Plan Nacional sobre Drogas (20121102)
Generalitat de Catalunya (2009SGR977)
Plan Nacional de Investigación Científica (SAF2013-46135-P)