

2. Forstenpointner J, Förster M, May D, Hofschulte F, Cascorbi I, Wasner G, et al. Short report: TRPV1-polymorphism 1911 A>G alters capsaicin-induced sensory changes in healthy subjects. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183322.
3. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015 Apr;90(4):532-45.
4. Okamoto N, Okumura M, Tadokoro O, Sogawa N, Tomida M, Kondo E. Effect of single-nucleotide polymorphisms in *TRPV1* on burning pain and capsaicin sensitivity in Japanese adults. *Mol Pain*. 2018;14:174480691880443.
5. Wang S, Joseph J, Diatchenko L, Ro JY, Chung M-K. Agonist-dependence of functional properties for common non-synonymous variants of human transient receptor potential vanilloid 1. *Pain*. 2016;157(7):1515-24.

P-148 IMPLICACIÓN DE LOS RECEPTORES BETADRENÉRGICOS DE LA AMÍGDALA BASOLATERAL EN EL PROCESAMIENTO DE MEMORIAS AVERSIVAS Y LA ANSIEDAD INDUCIDA POR DOLOR NEUROPÁTICO

I. Suárez-Pereira¹, M. Llorca Torralba¹, L. Bravo¹, C. Camarena-Delgado², J. A. Mico¹, E. Berrocoso³

¹Dpto. Neurociencias, Universidad de Cádiz-Cibersam-INiBICA, Cádiz; ²Dpto. Psicología, Universidad de Cádiz-INiBICA, Cádiz; ³Dpto. Psicología, Universidad de Cádiz-Cibersam-INiBICA, Cádiz

Palabras clave: dolor crónico, amígdala, receptores adrenérgicos, ansiedad, cognición.

Introducción: Los estudios epidemiológicos estiman que el dolor crónico afecta a más del 20 % de la población europea, y que el 20-30 % de esas personas también padecen trastornos relacionados con la ansiedad. Si bien esta comorbilidad es aparentemente clara, se desconocen los mecanismos neurobiológicos implicados.

Las teorías actuales sugieren que el dolor a largo plazo desencadena cambios funcionales que serían responsables de las alteraciones afectivas y cognitivas (ansiedad, depresión, toma de decisiones emocionales y memoria de trabajo). Estudios preclínicos muestran que el locus coeruleus (LC), principal núcleo noradrenérgico, tiene un papel relevante en el desarrollo de dichos trastornos asociados al dolor crónico a largo plazo. Una de las proyecciones del LC es hacia la amígdala basolateral (BLA), que integra información sensorial para codificar e integrar diversos comportamientos afectivos, a veces opuestos, como la ansiedad y la aversión (1). Además, se sabe que los receptores betadrenérgicos (β -AR) en la BLA desempeñan un papel esencial en estos comportamientos.

En base a ello, planteamos que las proyecciones noradrenérgicas del LC a la BLA pueden estar hiperactivas en el dolor crónico, desencadenando procesos como la ansiedad

y el aumento del aprendizaje emocional aversivo mediados por los β -AR. Así, estos fenotipos se evaluaron modulando farmacológicamente los β -AR en la BLA de animales neuropáticos.

Objetivos: Estudio farmacológico del papel de los β -AR en la hipersensibilidad, el comportamiento de tipo ansioso y las capacidades cognitivas de ratas macho Long-Evans *wild type* sometidas a una lesión de constricción crónica (CCI) del nervio ciático.

Material y método: El comportamiento de tipo ansioso (laberinto circular elevado, EZM, y campo abierto, OFT), la respuesta nociceptiva (VonFrey, acetona, placa fría y *dynamic weight*, DW), así como las capacidades cognitivas, tanto con paradigmas emocionales (evitación pasiva, PA) como no emocionales (reconocimiento, NOR) se evaluaron en dos puntos temporales, corto (ST: 2-3 semanas) y largo plazo (LT: 5-6 semanas) en un modelo animal de dolor neuropático (CCI) (7-8 animales/grupo) bajo el efecto de la administración de moduladores de los β -AR (isoproterenol: 30 μ g/0,5 μ l intra-BLA y propranolol: 1 μ g/0,5 μ l intra-BLA y 3 mg/kg i.p, agonista y antagonista de β -AR respectivamente). Como método estadístico, se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA-2vías) (post-test:Neuman-Keuls, $p < 0,05$).

Resultados: La administración local de propranolol en los animales CCI-LT revirtió el fenotipo de tipo ansioso tanto en EZM (%zona abierta: CCI-LT-Prop: 39, 32 \pm 3,2 vs. CCI-LT-ss: 19,44 \pm 3,3; $p < 0,001$) como OFT (% centro: CCI-LT-Prop: 20,11 \pm 2,2 vs. CCI-LT-ss: 9,10 \pm 1,2; $p < 0,001$). Sin embargo, en la evaluación sensorial no se observaron efectos. La evaluación cognitiva con paradigmas emocionales reveló que el propranolol disminuyó el aprendizaje aversivo de las ratas CCI-LT (PA/latencia: CCI-LT-Prop: 27,20 \pm 1,3 vs. CCI-LT-ss: 38,64 \pm 1,1; $p < 0,001$), aunque su desempeño en paradigmas no emocionales (NOR) no fue diferente. Curiosamente, el antagonismo sistémico de β -AR imitó el efecto del bloqueo intra-BLA. Por otro lado, el isoproterenol produjo en animales sin lesión un perfil similar a la ansiedad en EZM (%zona abierta: Sham-ST-Iso: 17,09 \pm 2,2 vs. Sham-ST-ss: 28,65 \pm 4,0; $p < 0,05$) como OFT (% centro: Sham-ST-Iso: 11,40 \pm 2,7 vs. Sham-ST-ss:16,92 \pm 1,9; $p < 0,05$) y mejoraron los aprendizajes aversivos (PA/latencia: Sham-ST-Iso: 33,18 \pm 2,3 vs. Sham-ST-ss: 27,98 \pm 1,1; $p < 0,05$). En animales CCI-ST solo redujo significativamente el tiempo empleado en la zona abierta en la prueba EZM (15,86 \pm 1,9; $p < 0,05$ vs. CCI-ST-ss: 27,76 \pm 3,4).

Discusión: La inhibición de los β -AR con propranolol en la BLA en dolor neuropático a largo plazo produce una firme recuperación de los umbrales ansiogénicos y cognitivo-aversivos, sin afectar a los aspectos sensoriales. Además, su administración sistémica produce los mismos efectos, lo cual puede tener un valor traslacional, puesto que abre la posibilidad de tratar la ansiedad inducida por

el dolor con betabloqueantes. En cuanto a la activación de β -AR con isoproterenol, una mayor actividad betadrenérgica conduce a un perfil ansiogénico y a un aumento en el procesamiento de información aversiva en animales sin dolor. Sorprendentemente, en los animales con lesión nerviosa, que no desarrollan sintomatología ansiosa a corto plazo, esta activación farmacológica intensificó el fenotipo ansiogénico solo en cierta medida. Esto podría deberse a cambios en la expresión de AR, con efectos opuestos de β -AR y α 2-AR. Alternativamente, estas manifestaciones de comportamiento pueden ser contrarrestadas por la actividad de otras vías que impiden la activación noradrenérgica de la BLA después de una lesión a corto plazo. Quizás, estos efectos opuestos se anulan después de un periodo de tiempo, lo que lleva al fenotipo ansiogénico y mayor rendimiento de memoria aversiva en ratas CCI-LT.

Conclusiones: La BLA participa en el comportamiento de tipo ansioso y el aprendizaje emocional aversivo implicando la actividad de los receptores β -AR, sin afectar al umbral nociceptivo en dolor neuropático. Así, nuestros resultados indican que las dimensiones sensoriales y afectivas asociadas con el dolor crónico se procesan por vías independientes.

Agradecimientos: CIBERSAM CB/07/09/0033; CTS-510; Universidad de Cádiz; INIBICA; NARSAD2015; FEDER-UE, MINECO (SAF2015-68647-R); Junta de Andalucía, FEDER, ITI (PI-0080-2017); Instituto de Salud Carlos III (PI18/01691).

Bibliografía:

1. Llorca-Torrallba M, et al. Chemogenetic silencing of the locus coeruleus-basolateral amygdala pathway abolishes pain-induced anxiety and enhanced aversive learning in rats. *Biol Psychiatr.* 2019.

P-149 EFECTOS ANALGÉSICOS Y ANTIDEPRESIVOS DEL TRATAMIENTO CON OLTIPRAZ EN ANIMALES CON DOLOR NEUROPÁTICO

A. F. Díaz, S. Polo, N. Gallardo, S. Leánez, O. Pol
Institut de Recerca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Palabras clave: analgesia, depresión, dolor neuropático, estrés oxidativo, inflamación.

Introducción: El dolor neuropático persistente sensibiliza el sistema nervioso central y periférico, y provoca importantes desórdenes emocionales. Su tratamiento sigue siendo un problema clínico grave debido a la falta de eficacia de las modalidades terapéuticas disponibles. Nuestro

objetivo es buscar nuevos tratamientos capaces de inhibir el dolor crónico y comorbilidades asociadas.

Objetivos: Investigar si el tratamiento con un activador del factor de transcripción Nrf2, oltipraz, con importantes propiedades antioxidantes, anticancerígenas, antidiabéticas y regenerativas en modelos animales y ensayos clínicos (1) puede aliviar los trastornos nociceptivos y emocionales asociados al dolor neuropático persistente. Los efectos del oltipraz sobre la activación microglial y subsiguientes vías de señalización intracelular en sistema nervioso central también serán evaluados.

Material y métodos: En ratones macho C57BL/6J con dolor neuropático inducido por la lesión crónica del nervio ciático (CCI) hemos evaluado los efectos del tratamiento continuado con oltipraz sobre: 1) la alodinia mecánica y térmica, y la hiperalgesia térmica; 2) el comportamiento depresivo; 3) estrés oxidativo, 4) la activación microglial y 5) la expresión de diferentes mediadores bioactivos que facilitan las vías de señalización del dolor en sistema nervioso central. Así, a los 28 días desde la lesión nerviosa evaluamos los efectos del oltipraz sobre la expresión de CD11b/c (un marcador microglial), fosfoinositida 3-quinasa (PI3K), proteína quinasa B (Akt), factor de transcripción NF- κ B (p-I κ B α) y proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) en médula espinal, hipocampo y corteza prefrontal. Las propiedades antioxidativas del oltipraz también han sido evaluadas. La alodinia mecánica y térmica se valoraron mediante los filamentos de von Frey y el test de la placa fría, y la hiperalgesia térmica en el plantar test. La conducta depresiva fue evaluada con el test de suspensión por la cola y los niveles proteicos determinados por western blot.

Resultados: Nuestros resultados muestran que el tratamiento con oltipraz inhibe la alodinia e hiperalgesia inducidas por una lesión nerviosa crónica y evita la conducta depresiva asociada a un dolor neuropático persistente. Este fármaco también reduce la activación microglial y la sobreexpresión de PI3K/p-Akt, p-I κ B α y MAPK (p-JNK, p-ERK1/2 y p-P38) inducidos por la lesión nerviosa en médula espinal. Oltipraz normaliza y/o potencia la expresión de proteínas antioxidantes como el factor de transcripción Nrf2 y las enzimas hemoxygenasa 1 (HO-1) y NAD(P)H:quinona oxidoreductasa-1 (NQO1) a nivel espinal. La administración sistémica de oltipraz también es capaz de inhibir la activación microglial provocada por una lesión nerviosa periférica en hipocampo y/o corteza prefrontal e inducir la activación supraespinal de Nrf2/HO-1/NQO1 en animales con dolor neuropático.

Discusión: Este estudio muestra, por primera vez, las propiedades analgésicas del tratamiento repetido con oltipraz durante el dolor neuropático, consecuencia en parte de la capacidad de este fármaco de inhibir el estrés oxidativo y la respuesta pronociceptiva inducida por la activación microglial en médula espinal. Por otra parte, nuestros datos tam-