



MODULACIÓN DEL EFECTO ANTINOCICEPTIVO Y ADICTÓGENO DE MORFINA POR EL NUEVO AGONISTA CB₂, PM289B, EN UN MODELO ANIMAL DE ARTROSIS.

R. Girón Moreno^{1,2}, M.A. Martínez García^{1,2}, C. Rodríguez Rivera^{1,2}, E.M. Herradón Pliego^{1,2}, E.M. Sánchez-Robles^{1,2}, N. Jagerovic^{2,3}, N.A. Paniagua Lora^{1,2}

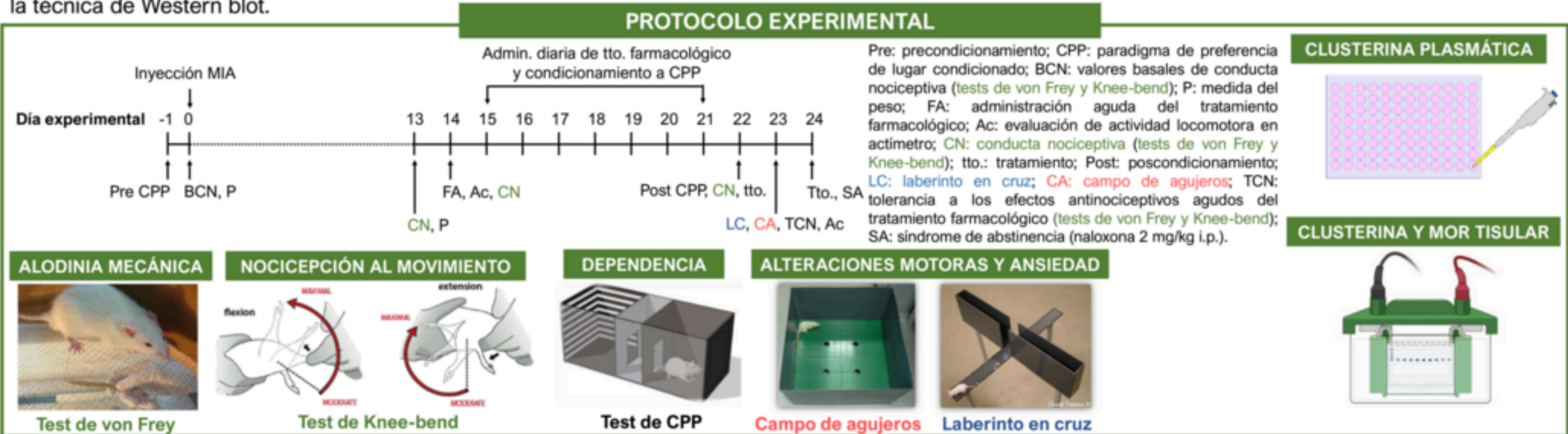
1: Área de Farmacología, Nutrición y Bromatología, Dpto. CC. Básicas de la Salud, Fac. CC. de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos. Campus de Alcorcón, Madrid. Grupo de investigación de Alto Rendimiento en Farmacología Experimental de la URJC (PHARMAKOM). 2: Unidad Asociada I+D+i al IQM (CSIC)-URJC. 3: Instituto de Química Médica (IQM), Consejo Superior de Investigaciones Científicas. c/ Juan de la Cierva, 3. Madrid. Contacto: rocio.giron@urjc.es

INTRODUCCIÓN:

En la búsqueda de estrategias terapéuticas que mejoren el uso de los opioides, nuestros resultados previos demostraron, en un modelo animal de dolor crónico inducido por artrosis de rodilla en ratas macho, la eficacia de combinar crónicamente el nuevo agonista CB₂, PM289B¹ con morfina, para mejorar la tolerancia al efecto antinociceptivo del opioide y la dependencia psíquica generada por el mismo.

OBJETIVO: Evaluar diferencias debidas al dimorfismo sexual en los efectos de la combinación crónica del compuesto PM289B con morfina: en signos nociceptivos, generación de efectos adversos opioides, LC, expresión tisular de clusterina y del MOR.

MATERIAL Y MÉTODOS: Utilizamos ratas Wistar macho y hembra (edad: 9±2 semanas) para administrar crónicamente el compuesto PM289B 1 mg/kg con morfina 5 mg/kg i.p. (PM+MF) y evaluar en el modelo de dolor por artrosis, inducido por inyección i.a. de iodoacetato monosódico, usando un protocolo de 24 días: alodinia táctil y nocicepción al movimiento (tests de von Frey y Knee-bend); dependencia (CPP); tolerancia farmacológica; síndrome de abstinencia precipitado (naloxona 2 mg/kg i.p.), alteraciones motoras (actímetro) y ansiogénesis (tests de laberinto en cruz y campo de agujeros). Determinación plasmática de clusterina: técnica de ELISA (Kit ELISA ER-CLU Invitrogen-Thermoscientific). Expresión tisular de MOR (Anti-MOR: MAB6866, R&D Sytems) y clusterina (Anti-clusterina: sc-166831 Santa Cruz Biotechnology) en: núcleo accumbens, área tegmental ventral y corteza prefrontal mediante la técnica de Western blot.

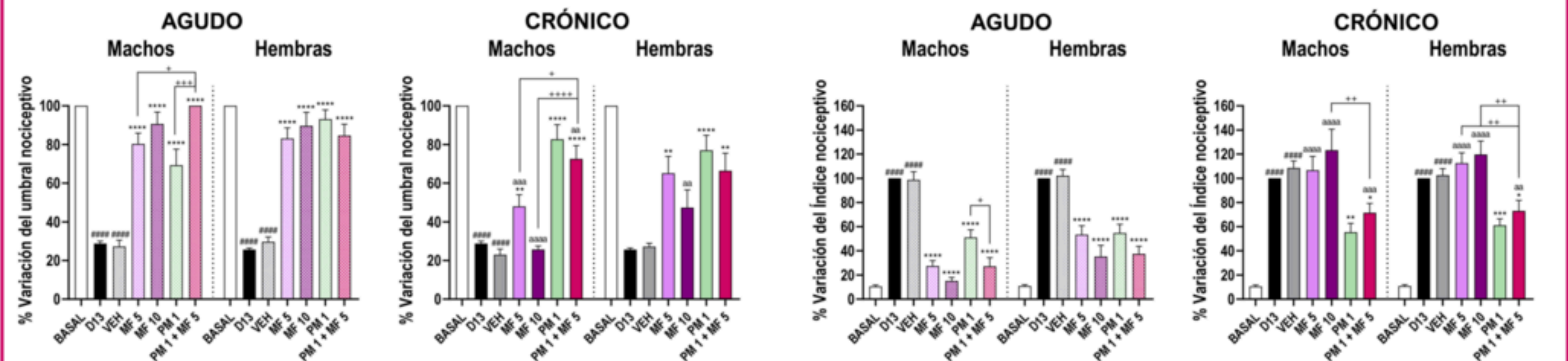


RESULTADOS

EFECTO ANTINOCICEPTIVO

A) Alodinia mecánica

B) Nocicepción al movimiento

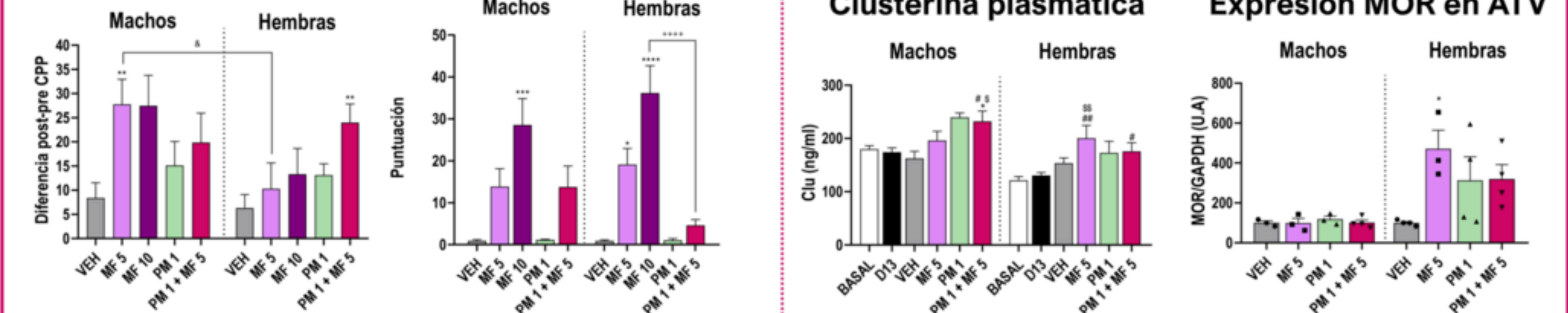


DEPENDENCIA

ABSTINENCIA

Clusterina plasmática

Expresión MOR en ATV



CONCLUSIÓN:

❖ La combinación de un agonista CB₂ con morfina podría constituir una estrategia analgésica interesante en el tratamiento del dolor por artrosis de rodilla, teniendo en cuenta la presencia de dimorfismo sexual.

AGRADECIMIENTOS: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas de España. Ministerio de Sanidad (Proyecto subvencionado: 2020I062).
REFERENCIAS: ¹Morales y col. (2016), Journal of Medicinal Chemistry 59(14): 6753-6771. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00397