

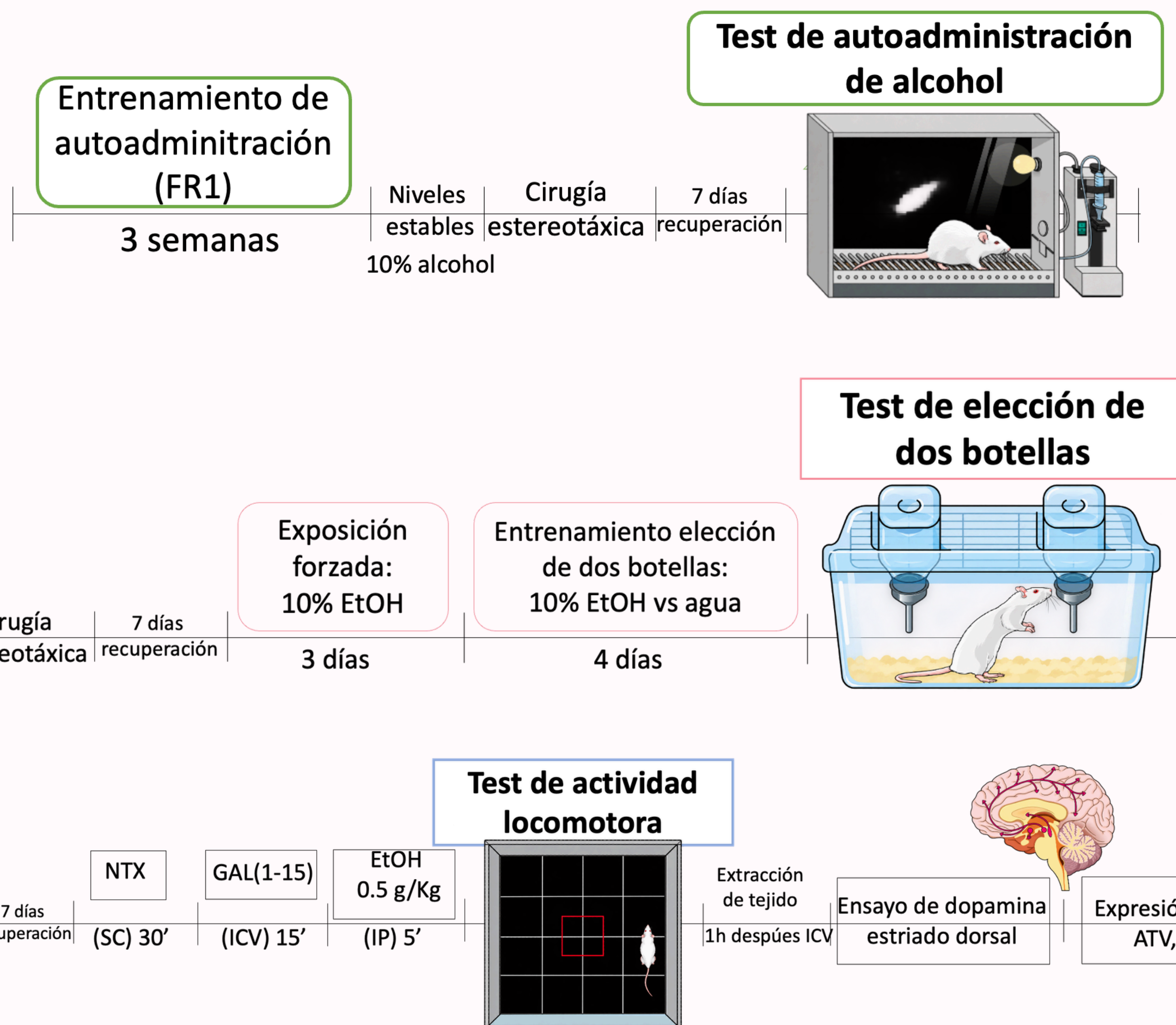
¹Universidad de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Facultad de Medicina, Dpto. Fisiología Humana, Málaga, España. **Marta.fg28@uma.es**

El trastorno por uso de alcohol (TUA) constituye un importante problema de salud pública. El fragmento N-terminal de la galanina, **GAL(1-15)**, está implicado en numerosas funciones fisiológicas, así como en los **efectos de las drogas de abuso y la adicción**. Estudios previos de nuestro grupo han demostrado que **GAL(1-15) reduce el consumo y la búsqueda de alcohol mediante la modulación del sistema de recompensa mesolímbico** en modelos animales. Entre los tratamientos farmacológicos disponibles para el TUA, **la naltrexona (NTX)**, antagonista de los receptores μ -opioides, reduce el consumo de alcohol, aunque presenta una **eficacia moderada**. Partiendo de estos hallazgos, el objetivo de este estudio fue evaluar los efectos de la **combinación GAL(1-15) + NTX sobre el consumo y la conducta de búsqueda de alcohol en ratas**, así como su implicación en la **función dopaminérgica mesolímbica**, mediante la evaluación de la actividad locomotora, los niveles de dopamina y los cambios moleculares asociados al sistema de recompensa.

En un primer bloque, se evaluó la conducta de búsqueda de alcohol mediante un paradigma de autoadministración (EtOH 10%, FR1). Grupos de ratas (n=5-9) recibieron NTX 0.3 mg/Kg (SC, 30 min) y GAL (1-15) 0.3 nmol (ICV, 15 min) antes de la prueba. Se registraron el número de refuerzos obtenidos y las pulsaciones de la palanca activa

En un segundo bloque, se evaluó el consumo voluntario de alcohol mediante la prueba de elección de dos botellas (EtOH 10% vs. agua). Tras el entrenamiento, los animales se distribuyeron en grupos experimentales (n=6-9) y recibieron NTX 1 mg/Kg (SC, 30 min) y GAL(1-15) 1 nmol (ICV, 15 min) antes de la prueba. Se registraron el consumo y la preferencia por el alcohol, así como el consumo de agua

En un tercer bloque, se evaluaron la actividad locomotora inducida por alcohol y la función del sistema dopaminérgico mesolímbico. Los animales se distribuyeron en grupos experimentales (n=5-7) y recibieron NTX 0.3 mg/Kg (SC, 30 min), GAL(1-15) 0.3 nmol (ICV, 15 min) y EtOH 0.5 g/Kg (IP, 5 min) antes de la prueba. Se evaluaron los parámetros locomotores mediante el Open Field Test (OFT), los niveles de dopamina estriatal mediante ELISA y la expresión de C-FOS y MOR mediante RT-qPCR



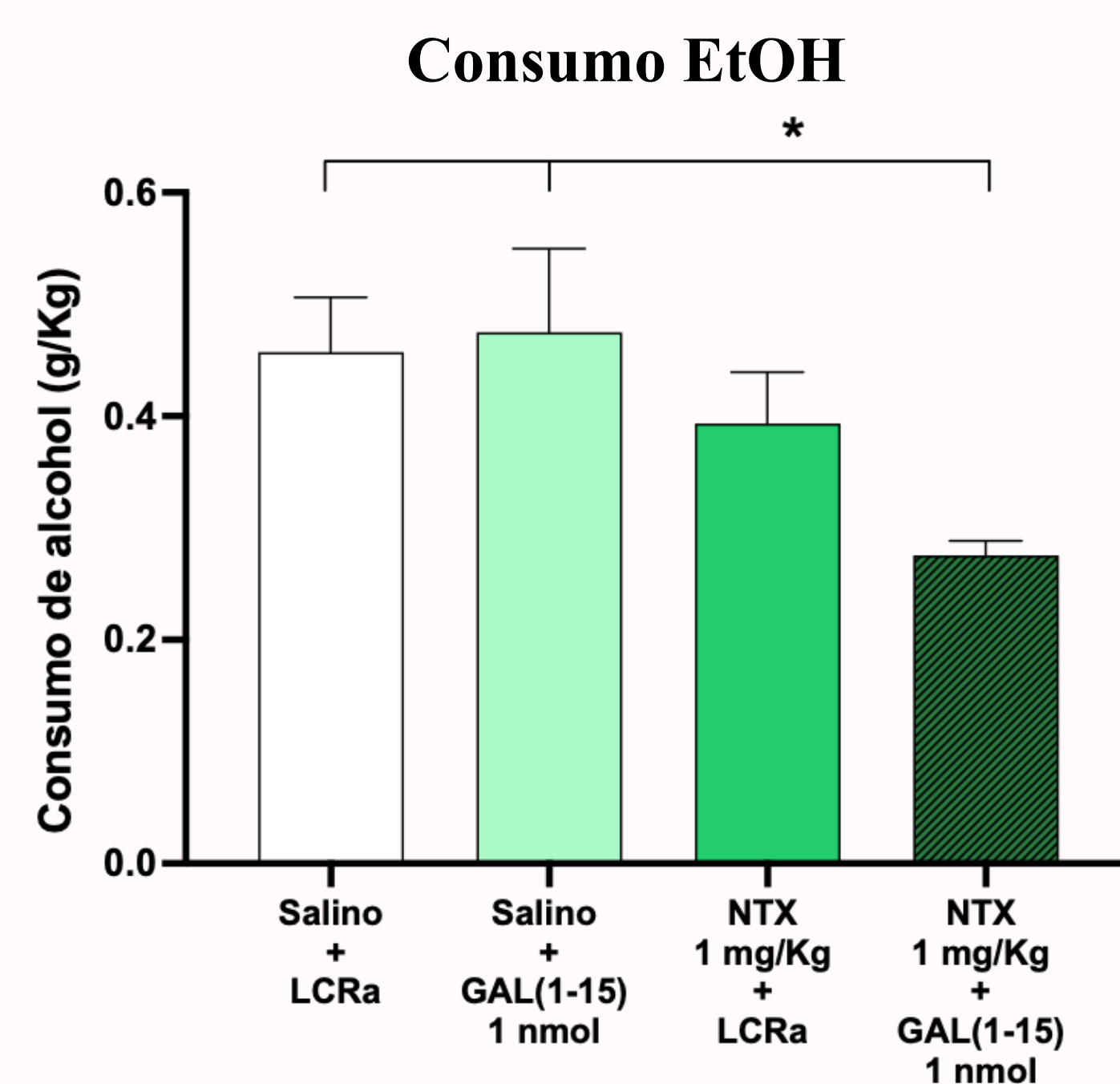
Nº de refuerzos EtOH

Group	Nº de refuerzos EtOH
Salino + LCRa	~16
Salino + GAL(1-15) 0.3 nmol	~15.5
NTX 0.3 mg/Kg + LCRa	~17.5
NTX 0.3 mg/Kg + GAL(1-15) 0.3 nmol	~7.5

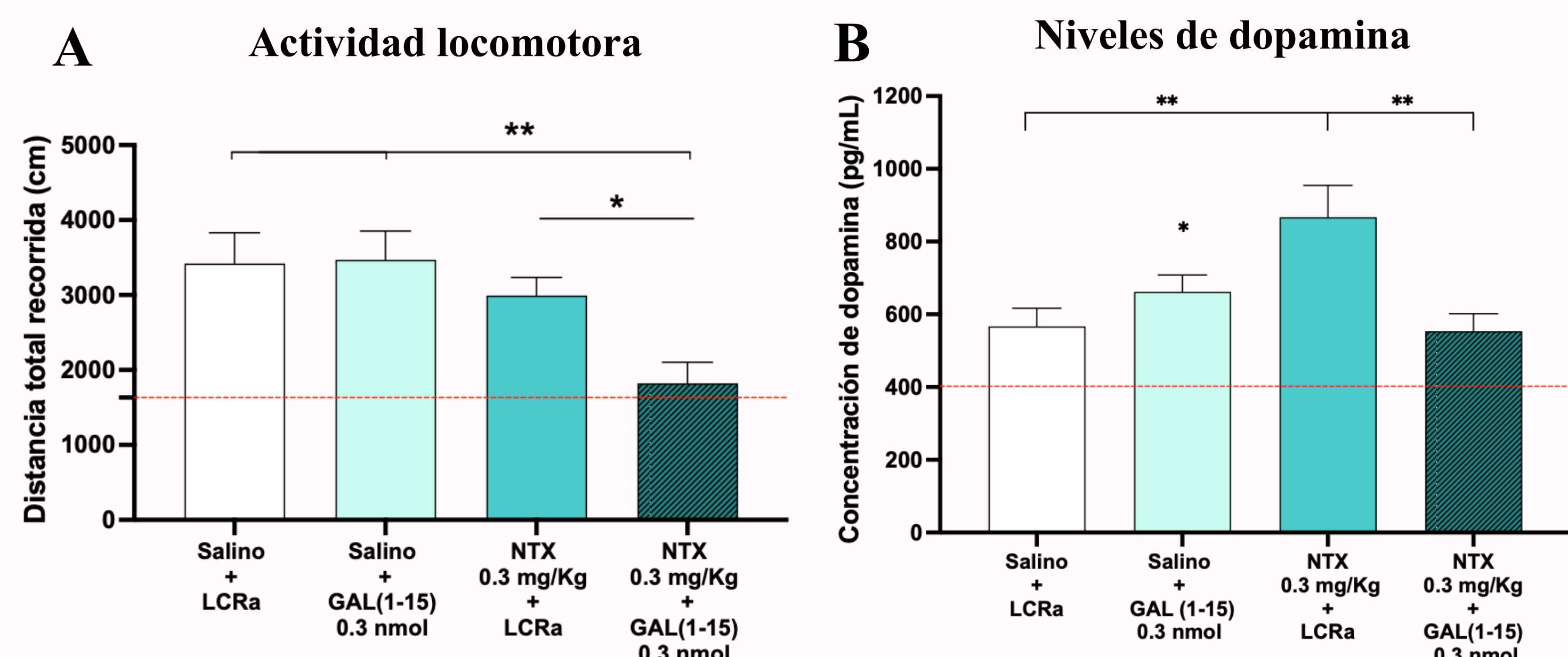
Nº pulsaciones PA

Group	Nº pulsaciones PA
Salino + LCra	~17
Salino + GAL(1-15) 0.3 nmol	~18
NTX 0.3 mg/Kg + LCra	~18.5
NTX 0.3 mg/Kg + GAL(1-15) 0.3 nmol	~8

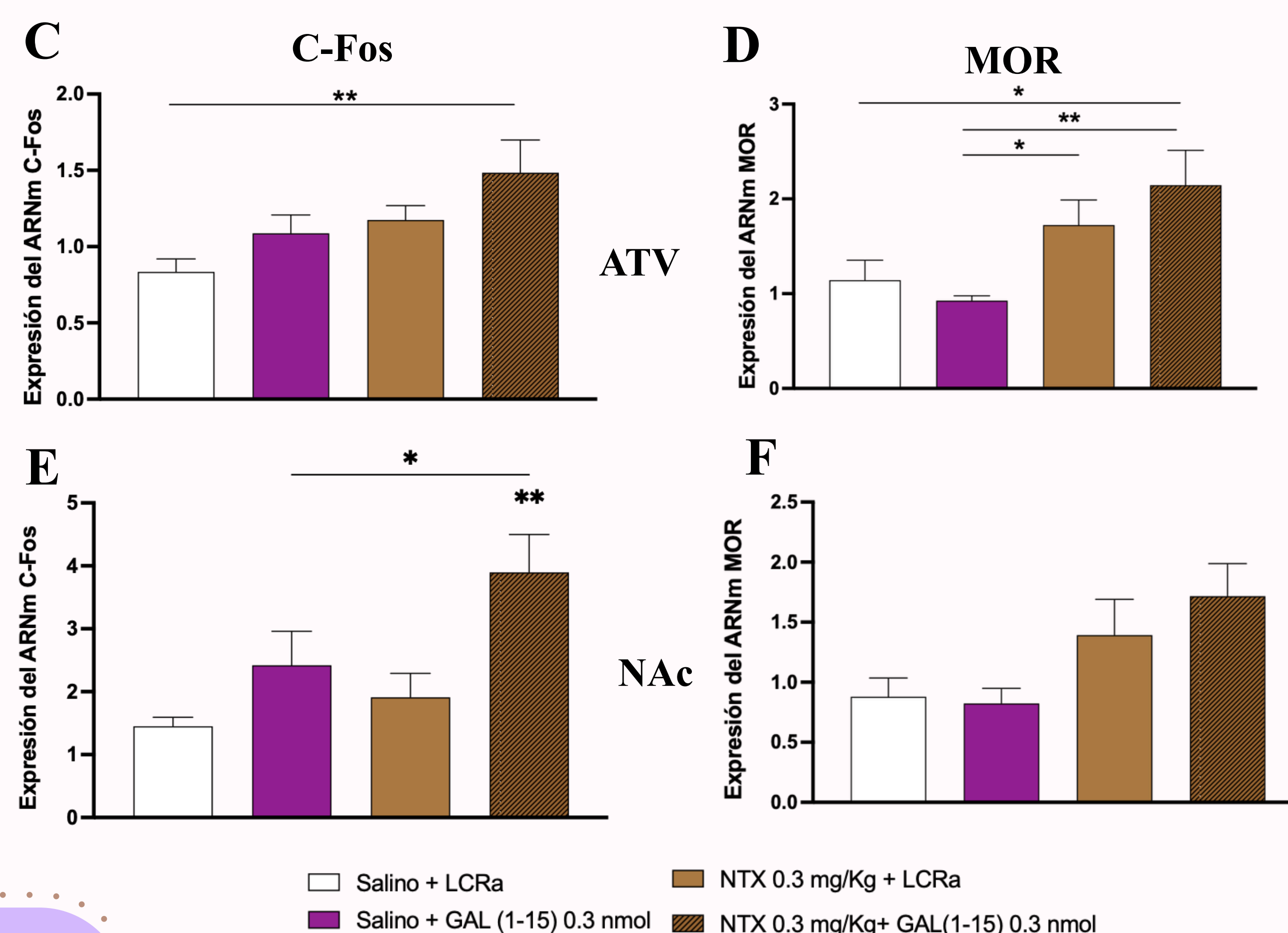
GAL(1-15) y NTX, administradas de forma individual, no produjeron efectos significativos. En cambio, su combinación redujo en más de un 50% el número de refuerzos de alcohol y las pulsaciones de la palanca activa ($p<0.05$)



Dosis subumbrales de GAL(1-15) y NTX, administradas de forma individual, no modificaron el consumo voluntario de alcohol. Sin embargo, su combinación redujo significativamente el consumo de alcohol en la prueba de elección de dos botellas ($p<0.05$).



GAL(1-15) + NTX atenuó la actividad locomotora inducida por alcohol ($p<0.01$; A), acompañada de una reducción de los niveles de dopamina en el estriado dorsal ($p<0.01$; B). Además, la combinación GAL(1-15) + NTX aumentó la expresión de C-Fos y MOR en el ATV ($p<0.01$; C, D) y en el NAc ($p<0.01$; E,F), lo que sugiere una modulación de los sistemas dopaminérgico mesolímbico y opioide



1. GAL(1-15) + NTX redujo la conducta de búsqueda de alcohol en la prueba de autoadministración, así como el consumo voluntario de alcohol en la prueba de elección de dos botellas.
2. La combinación GAL(1-15) + NTX atenuó la actividad locomotora y los niveles de dopamina inducidos por el alcohol, y moduló la expresión de genes relacionados con los sistemas dopaminérgico mesolímbico y opioide.
3. En conjunto, estos resultados sugieren que GAL(1-15) + NTX constituye una estrategia terapéutica prometedora para el TUA, basada en la modulación de los sistemas dopaminérgico mesolímbico y opioide.

