

Figura 1. Protocolo experimental

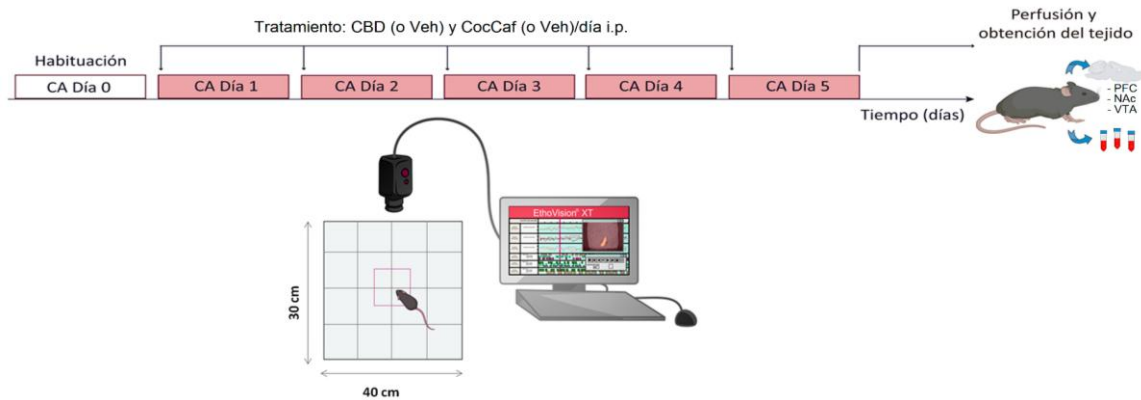
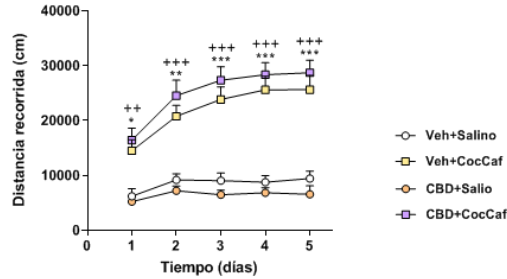


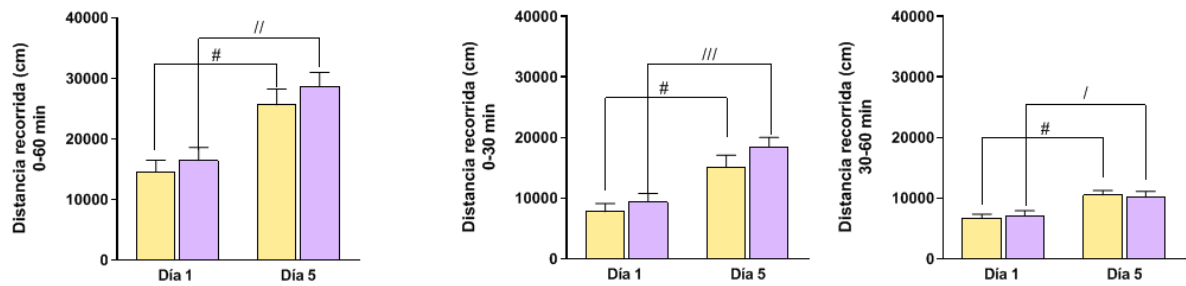
Figura 1: se muestra el tratamiento repetido de cocaína 5 mg y cafeína 2.5 mg (CocCaf) para la inducción del fenómeno de sensibilización locomotora en ratones y la co-administración de Cannabidiol 20 mg/kg (CBD). Los animales fueron pretratados durante 5 días con CBD o su vehículo, y 30 minutos después fueron tratados con CocCaf o su vehículo, y se evaluó la actividad locomotora en un campo abierto (CA) por un período de 60 minutos, durante todos los días, mediante el uso del software de video seguimiento Ethovision XT17. Posteriormente, se dividieron en dos grupos experimentales: 1) para perfusión y evaluación de Iba-1 por inmunofluorescencia; 2) evaluación de citoquinas plasmáticas.

Figura 2. Resultados de sensibilización locomotora

A



B



C

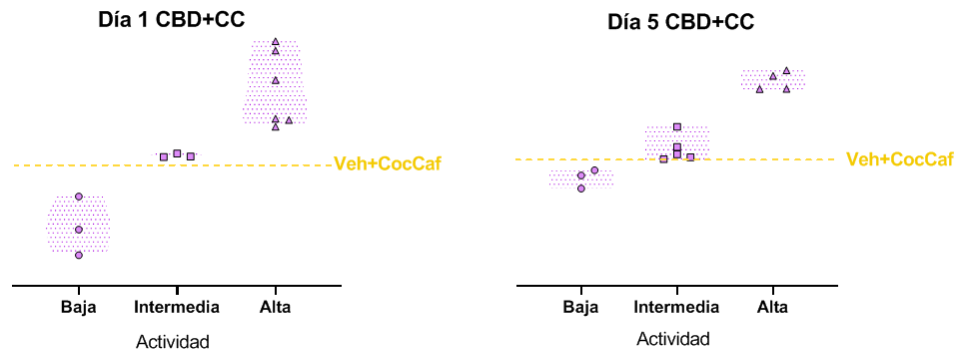


Figura 2: Efecto de CocCaf y CBD en la actividad locomotora. CocCaf incrementa significativamente la actividad locomotora de ratones durante los cinco días de tratamiento respecto al grupo control, indicando la sensibilización locomotora (A y B). El co-tratamiento con CBD no atenuó el efecto de CocCaf a lo largo de los días (A), ni específicamente cuando se comparan el día 1 vs día 5; (B). Sin embargo, se identificaron 3 tipos de respuestas al CBD en combinación con CocCaf (C): 1) actividad disminuída, 2) sin efecto, 3) actividad aumentada. Datos expresados como media $\pm$ EEM. ANOVA de dos vías seguido de Newman-Keuls. * = Veh+CocCaf vs Veh+Sal; # = CBD+CocCaf vs Veh+Sal. *; +; /; # = $p \leq 0.05$; **, ++; ### = $p \leq 0.01$ ***, ///; #### = $p \leq 0.001$. N = 8-12 por grupo experimental.

Figura 3. Resultados de reactividad glial en grupo CocCaf.

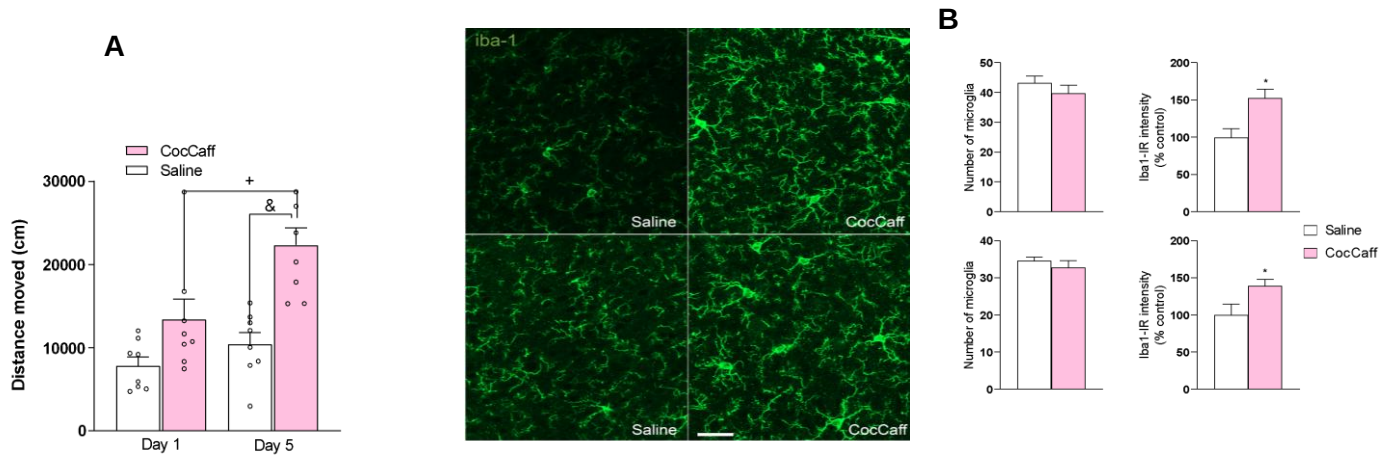
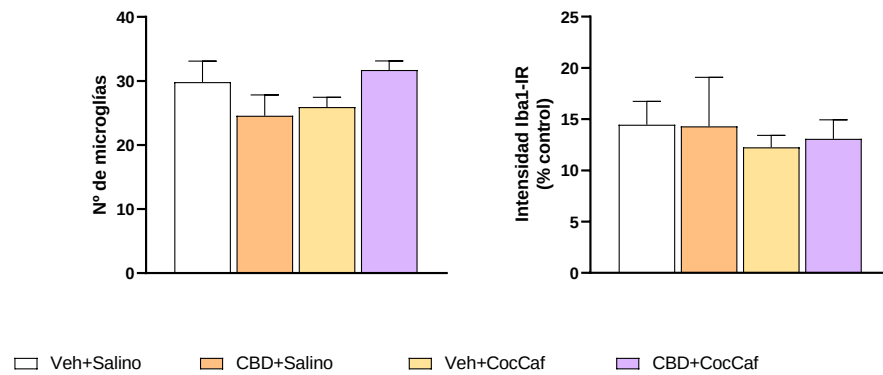


Figura 3. Efecto de CocCaf (5 y 2.5 mg/kg, respectivamente) sobre la actividad locomotora (A) y sobre la reactividad microglial (immunoreactividad para Iba-1) en el núcleo accumbens core y shell (B) en ratones. Datos expresados como media $\pm$ EEM para el número de células Iba-1, y % respecto a la media del control para la intensidad de fluorescencia de Iba-1. Student *t*-test. * = vs Saline. $p \leq 0.05$; N = 4 por grupo experimental.

Figura 4. Resultados de reactividad glial: Iba-1 y efecto de CBD

A

NAc core



B

NAc shell

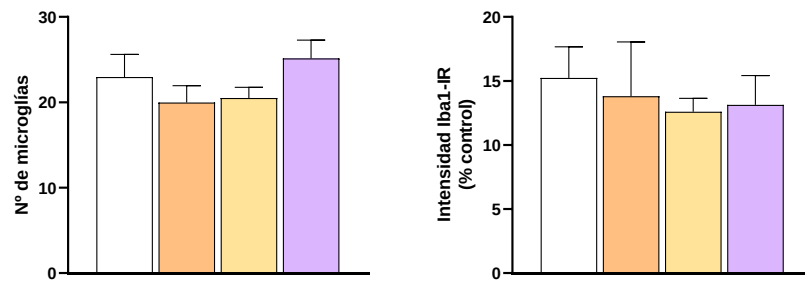


Figura 4. Efecto de CocCaf y CBD sobre la reactividad microglial (inmunoreactividad para Iba-1) en el núcleo accumbens core (A) y shell (B) en ratones. Datos expresados como media $\pm$ EEM para el número de células Iba-1, y % respecto a la media del control para la intensidad de fluorescencia de Iba-1. No hubo cambios significativos. N = 3-4 por grupo experimental.

Figura 5. Resultados de citoquinas plasmáticas

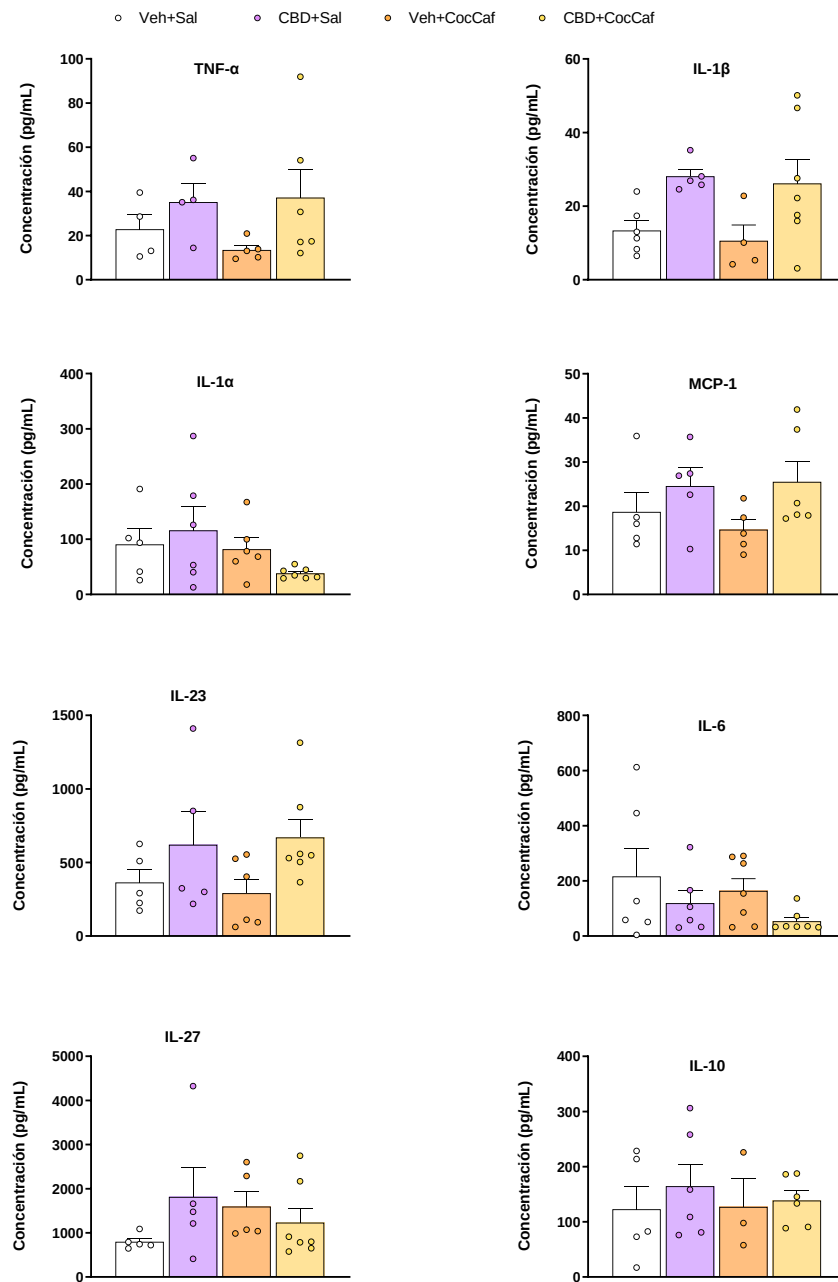


Figura 5: Efecto de CocCaf y CBD sobre las citoquinas plasmáticas pro- (TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , MCP-1, IL-23, IL-6 IL-27 y anti-inflamatoria IL-10. Si bien no hubo cambios significativos con CocCaf y la combinación con CBD, CBD parece inducir cambios en los niveles plasmáticos de citoquinas pro-inflamatorias y la citoquina anti-inflamatoria IL-10. Los resultados se muestran como Media $\pm$ EEM. N = 4-7.

Figura 6. Resultados de actividad motora con NBTI

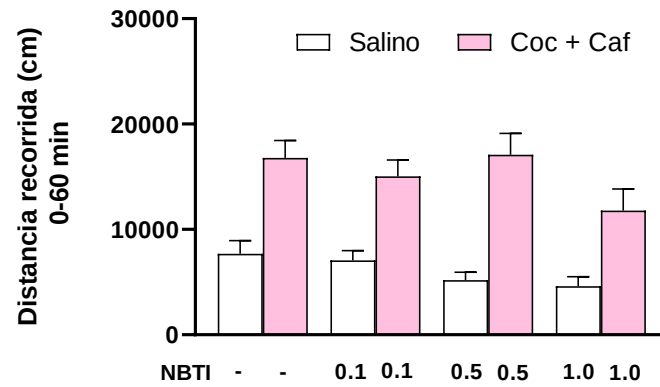
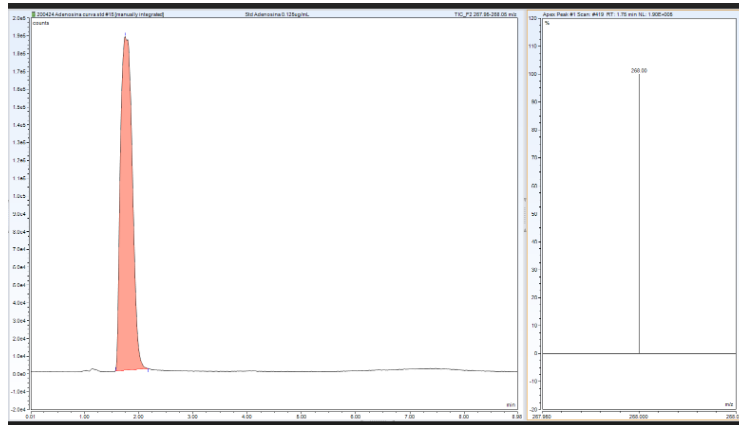


Figura 6: Efecto de Nitrobenzylthioinosine (NBTI; 0.1, 0.5 y 1.0 mg/kg), un inhibidor selectivo de ENT1, sobre la acción estimulante aguda de CocCaf. El resultado indica que ninguna de las dosis ensayadas de NBTI bloqueó dicha acción. N = 3-6.

Figura 7. Cromatogramas representativos de la adenosina

A



B

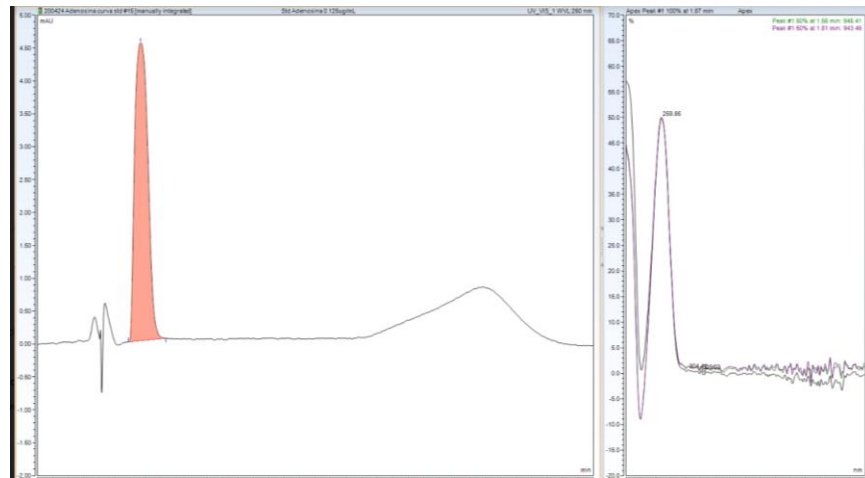


Figura 7: En A muestra representativa de adenosina 0.125 $\mu\text{g/ml}$ en detector masa y en B muestra representativa de adenosina de detector DAD. Se determinaron las condiciones cromatográficas para realizar los experimentos neuroquímicos con adenosina.