

Revista Adicción y Ciencia

www.adiccionyciencia.info

Bullying y adicción a drogas: estudio en modelos animales.

Sandra Montagud Romero, M^a Carmen Blanco-Gandía, Marta Rodríguez-Arias

Becaria FPI en la Unidad de Investigación en Drogodependencias de la Universidad de Valencia (España)

Recibido: 17/08/2016. Aceptado:
7/10/2016

Citar este artículo: Montagud-Romero, S.,
Blanco-Gandía, M.C., Rodríguez-Arias,
M. (2016). Bullying y adicción a drogas:
estudios en modelos animales. *Revista
Adicción y Ciencia*, 4 (3)

Resumen: La adolescencia es un estadio del

desarrollo humano en el cual se producen cambios a nivel fisiológico, cognitivo, conductual y psicosocial. El ambiente social nos expone a una serie de situaciones que pueden alterar nuestra homeostasis, activando la respuesta de

estrés. En el presente trabajo hemos sintetizado y trazado el perfil conductual y neurobiológico de las consecuencias a largo plazo que produce el estrés social cuando se experimenta durante la adolescencia, utilizando para ello los estudios realizados con modelos animales. El modelo de derrota social repetida (DSR) es considerado de relevancia etológica, imitando situaciones de la propia vida. Tras la exposición a este paradigma en la adolescencia, hemos observado que a largo plazo, los animales derrotados muestran un perfil social comparable al de los sujetos deprimidos, mostrando conductas de subordinación y una menor interacción social con sus iguales. Presentan también una mayor sensibilidad a los efectos reforzantes del alcohol y la cocaína, siendo más vulnerables a la reinstauración del consumo de este psicoestimulante. A nivel neurobiológico afecta al funcionamiento de la barrera hematoencefálica, incrementando su permeabilidad. Igualmente hemos observado cambios en

Bullying y adicción a drogas: estudio en modelos animales.
Montagud-Romero, S., Blanco-Gandía, M.C., Rodríguez-Arias, M.

diferentes sistemas de neurotransmisión como el dopaminérgico o el del estrés. En resumen, el estrés social experimentado durante la adolescencia produce importantes cambios a nivel neurobiológico que incrementarán los efectos reforzantes de las drogas y modificarán la conducta en la edad adulta.

Palabras clave: adolescencia, estrés social, bullying, cocaína, alcohol.

Abstract: Adolescence is a developmental period in which changes occur at physiological, cognitive, behavioral and psychosocial levels in humans. Our social environment exposes us to different situations that can disrupt our homeostasis, activating the stress response. In this work, we have employed animal models to synthesize and described the profile of long-term behavioral and neurobiological consequences of exposure to social stress during adolescence. The repeated social defeat (DSR) paradigm is considered a relevant ethologic model that closely mimics real life situations. Adolescent rodents exposed to this paradigm exhibited a long-lasting social profile comparable to that of depressed subjects, displaying subordinate behavior and less social interaction with peers. They also exhibited increased sensitivity to the reinforcing effects of alcohol and cocaine, proving to be more vulnerable to the reinstatement of said psychostimulant. At the neurobiological level, an alteration in the functioning of the blood brain barrier was detected, increasing its permeability. We also observed changes in different neurotransmission systems, including the dopaminergic and stress systems. To summarize, our results suggest that social stress experienced during adolescence produces significant neurobiological changes that increase the reinforcing effects of drugs, modifying behavior in adulthood.

Keywords: adolescence, social stress, bullying, cocaine, alcohol.

1-Introducción

La adolescencia es un período de transición gradual de la niñez a la edad adulta, durante el cual se experimentan cambios a nivel fisiológico, cognitivo, conductual y psicosocial (1). Esta es una etapa en la que existe un mayor riesgo para el inicio en el consumo de sustancias (2), en gran medida debido a la gran plasticidad que muestra el cerebro adolescente. Al encontrarse en pleno desarrollo, áreas como el hipocampo o la corteza prefrontal pueden sufrir modificaciones más profundas debido a estresores del entorno. Numerosos estudios indican que el estrés social durante la adolescencia, como el *bullying* escolar, producen una baja autoestima, sentimientos de soledad, y puede incrementar el riesgo de desarrollar trastornos psicológicos como la depresión o la ansiedad en la edad adulta, y aumentar la vulnerabilidad por el consumo de drogas (3).

Las relaciones sociales son un proceso crucial en el desarrollo del ser humano, y también en otras especies que viven en jerarquías sociales complejas. El entorno y ambiente en el que se desarrolla un individuo es fundamental, ya que tendrá un gran impacto sobre su bienestar, el mantenimiento de la salud y su supervivencia (4).

La respuesta al estrés es un factor clave en el mantenimiento de la homeostasis y la salud del individuo. Esta depende de la interacción con el entorno y la actividad de ciertos sistemas regulatorios del organismo, como son el sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) (5). Diferentes tipos de estrés (psicológico o físico) pueden provocar patrones de comportamiento y respuestas fisiológicas cualitativamente distintas. En los últimos años se han comenzado a realizar estudios centrados en la comprensión del fenómeno del estrés psicológico o social, así como de sus consecuencias. Hoy en día, muchos niños y adolescentes experimentan estrés social a diario, tanto en el

colegio como en casa, produciendo consecuencias psicológicas y comportamentales negativas, tanto inmediatas como a largo plazo.

El acoso escolar, también llamado *bullying*, es un problema crucial a día de hoy en nuestro país y el número de casos se incrementa cada día. El *bullying* es una forma de acoso y violencia entre iguales que se da con frecuencia en el ambiente escolar, siendo una o más personas las que ejercen una conducta dañina, de forma intencionada y recurrente contra uno o varios individuos. Se caracteriza principalmente por el abuso sistemático del poder y por la presencia de ataques de tipo tanto físico como psicológico, verbal y social (6).

Las consecuencias del *bullying* no solo afectan al individuo que es atacado, sino también al entorno que le rodea. Tanto los factores individuales como ambientales pueden convertirse en factores de riesgo o de protección en el entorno de la víctima. En los últimos años, esta forma de violencia juvenil se ha relacionado con el consumo y abuso de drogas, así como con la aparición de trastornos afectivos y de ansiedad (3). Tanto el abuso de drogas como el *bullying* son problemas frecuentes durante los años escolares ocasionando consecuencias a largo plazo (7).

2-Estrés y adicción

La adicción es una enfermedad crónica y multifactorial que se caracteriza por la pérdida de control en el consumo de sustancias y por la recaída en el consumo, incluso tras un periodo prolongado de abstinencia (8). Los adictos siguen siendo vulnerables a reinstaurar el consumo si se exponen a ciertos estímulos relacionados de forma directa o indirecta con la droga. Esto se debe a que las drogas

de abuso provocan modificaciones en el cerebro de forma permanente, alterando incluso la expresión genética a nivel de ADN (9).

Entre los principales factores de riesgo implicados en el consumo de sustancias podemos destacar el estrés. Este no sólo tiene un papel fundamental en la recaída en el consumo de drogas, sino también en el inicio, la escalada y el mantenimiento del patrón de consumo. Dada la estrecha relación entre los sistemas cerebrales implicados en la adicción y el estrés, los estresores ambientales pueden provocar cambios a largo plazo en la función del sistema cerebral de recompensa, favoreciendo fenómenos como el de la recaída.

Partiendo de la hipótesis de la automedicación, el consumo de drogas se puede utilizar como forma de afrontamiento a la tensión y el estrés que generan ciertas situaciones del entorno. También se puede consumir con el fin de reducir los síntomas de ansiedad, irritabilidad o depresión que surgen de una experiencia traumática. Por ello, los adolescentes pueden optar por el consumo abusivo de drogas como una estrategia de *coping* o afrontamiento, con el fin de disminuir el estrés social que experimentan. En general, los estudios sobre el estrés evalúan las consecuencias neurobiológicas y fisiológicas a corto o medio plazo y pocos de ellos se centran en las consecuencias a largo plazo y en cómo esas neuroadaptaciones pueden influir en el posterior consumo de drogas.

Los modelos animales han sido ampliamente utilizados para el estudio de las bases neurobiológicas del estrés y de sus consecuencias a largo plazo (10). Los estresores emocionales y sociales son los principales activadores de la respuesta de estrés en seres humanos, lo que explica la importancia translacional del estudio del estrés social. Dentro de los modelos animales, la derrota social o estrés por subordinación es considerada un estresor con relevancia etológica que imita las situaciones

de la vida real (11). Para simular el estrés social en el laboratorio, se ha utilizado como modelo de derrota social repetida (DSR), el paradigma intruso – residente (12), donde se utiliza la diada por la que se establece un sujeto dominante y un sujeto subordinado. En cada una de las sesiones los animales experimentales se exponen a encuentros con un oponente agresivo, produciéndose conductas tanto de amenaza como de ataque por parte del mismo. El animal experimental, ante la experiencia repetida de estos encuentros presentará conductas de huida, defensa o sumisión. Por tanto, los animales sociales desarrollan jerarquías basadas en la dominancia a través de este tipo de interacciones agonísticas (13).

Este paradigma ha sido utilizado en múltiples ocasiones con roedores de laboratorio, con el fin de estudiar los cambios fisiológicos, conductuales o neurobiológicos causados por experiencias sociales de estrés, tanto agudas como crónicas (14, 15). Algunos de los cambios conductuales que puede producir la derrota social, tales como una disminución de la interacción social (16) o un aumento de la anhedonia (17), pueden extrapolarse e interpretarse como indicadores de ciertas patologías que se observan en los seres humanos, como es el caso de la depresión.

3-Efectos del estrés social en sujetos adultos.

Estudios preclínicos indican que el estrés aumenta el refuerzo asociado a los psicoestimulantes, a través de un proceso similar al de la sensibilización (18, 19). Mediante este proceso, los animales estresados se vuelven más vulnerables a los efectos de las drogas. En modelos animales, la relación entre el estrés y la adicción a psicoestimulantes se ha evaluado principalmente por medio del paradigma de la autoadministración (AA). La AA es un modelo experimental que evalúa el efecto reforzante primario de las drogas mediante el esfuerzo que realiza el animal para conseguirla. De esta forma, el animal conseguirá la sustancia (el refuerzo) realizando una respuesta operante, como es el pulsar una

palanca. El estrés puede provocar alteraciones en la adquisición de la AA de una sustancia. Utilizando este modelo se ha constatado que los roedores derrotados socialmente se autoadministran mayores cantidades de cocaína (20, 21) e incrementan su consumo cuando se les da un acceso ilimitado (22).

El modelo del condicionamiento de preferencia de lugar (CPL) es un método para evaluar la recompensa condicionada (23). En este modelo las propiedades motivacionales primarias de un estímulo (la droga) se utilizan como un estímulo incondicionado (EI). El emparejamiento repetido del EI con un conjunto de claves ambientales (inicialmente neutras) hace que estas adquieran propiedades motivacionales secundarias, que pueden actuar como estímulo condicionado (EC) (24). Cuando el animal es expuesto nuevamente al lugar donde se le administró la sustancia, en función de las propiedades motivacionales de la misma, se observará un acercamiento y por lo tanto aumento del tiempo en el compartimento asociado (si el estímulo es apetitivo), o un alejamiento (si el estímulo es aversivo).

Los resultados en este paradigma muestran que los ratones derrotados socialmente presentan un mayor CPL inducido por cocaína (25, 26, 27), así como de otras sustancias, como el éxtasis o MDMA (28) y el etanol (29).

4-Efectos a largo plazo del estrés social en adolescentes.

A pesar de que la adolescencia es una etapa en la que se es más vulnerable a la victimización (30), actualmente existen escasos estudios con roedores adolescentes que hayan evaluado los efectos conductuales a largo plazo del estrés social repetido. Algunos estudios apuntan a que los adolescentes responden conductualmente de forma diferente a los adultos, por lo cual investigar sus consecuencias a largo plazo resulta de gran importancia (31, 32).

En respuesta a estresores sociales, los roedores adolescentes muestran una menor respuesta fisiológica, con unos niveles de corticosterona que sólo se elevan de forma significativa después de derrotas repetidas, a diferencia de lo que se observa en animales adultos (27, 28). En roedores adolescentes, el juego agresivo se confunde con las derrotas, no experimentando estas como lo que realmente son. En esta etapa el organismo y las hormonas aún están en pleno desarrollo, y la agresión entre machos no se experimenta de la misma manera que durante la madurez, lo cual les lleva a una menor competitividad por la territorialidad. Dada la gran plasticidad cerebral que experimenta el adolescente, los efectos a largo plazo que induce este tipo de estrés pueden ser marcadamente diferentes a los de los sujetos adultos. Algunos estudios han observado un incremento en los niveles de ansiedad y depresión junto a déficits en la memoria de trabajo en roedores jóvenes o adultos que habían sufrido repetidas derrotas sociales (33, 34). Sin embargo, estudios recientes de nuestro laboratorio, han demostrado que, a largo plazo, los ratones que han sido derrotados durante la adolescencia no presentan un nivel de ansiedad elevado durante la edad adulta, ni déficits de memoria o aprendizaje (35), a diferencia de lo descrito con los animales estresados socialmente en la edad adulta. Puede que la extraordinaria plasticidad cerebral característica de este momento evolutivo, así como la menor respuesta al estrés jueguen un papel importante en la recuperación de los adolescentes tras experimentar el estrés.

Sin embargo esto no significa que el estrés social no produzca efectos permanentes cuando se experimenta durante la adolescencia. A nivel social, se ha observado que los roedores adolescentes derrotados muestran en la edad adulta un perfil social comparable al de los sujetos deprimidos, mostrando conductas de subordinación, huida y mucha menos interacción social con sus iguales. Cabe

destacar que estas conductas se observan incluso en ausencia de estímulos amenazantes que las desencadenen (35).

La derrota social durante la adolescencia induce modificaciones en el sistema de recompensa cerebral, principal lugar de acción de las drogas de abuso (33; 36). Los animales derrotados desarrollan una preferencia mayor por las claves contextuales que han sido asociadas a los efectos placenteros de la amfetamina (37) y a otros psicoestimulantes como es el caso de la MDMA (28). Esta sensibilidad se observa cuando se utilizan dosis subumbrales en el CPL, que no son efectivas en animales no estresados. En general, los animales que han experimentado la derrota social repetida durante la adolescencia son más sensibles al refuerzo producido por la cocaína, presentan una mayor susceptibilidad a la recaída en el consumo y necesitando más tiempo para extinguir la memoria de ese refuerzo (38).

En cuanto al paradigma de AA, también se ha observado un incremento de la misma en ratones adultos derrotados durante la adolescencia (15). Estudios realizados en nuestro laboratorio sin embargo indican un retraso en el proceso de aprendizaje en la adquisición de la AA de cocaína cuando se administra una dosis pequeña de esta droga (38). Este resultado podría deberse a la incrementada sensibilidad a los efectos reforzantes de la cocaína que les haría percibir como efectiva una pequeña dosis no necesitando administrarse tanta cantidad como los animales controles no estresados. Por lo tanto, la derrota social durante la adolescencia incrementa en la edad adulta la sensibilidad a los efectos reforzantes de la cocaína, el tiempo que se requiere para olvidar dicho efectos y la facilidad para recordarlos.

Hemos obtenido resultados similares con el alcohol (35). Los ratones derrotados durante la adolescencia mostraron en la edad adulta una mayor ingesta de alcohol, realizando un mayor número

de respuestas efectivas (accionando la palanca activa un mayor número de veces), y mostraron un incremento en la motivación para conseguir el alcohol. Cuando se le exige un trabajo cada vez mayor para conseguir el alcohol (por ejemplo, cada vez tienen que apretar la palanca más veces), los animales estresados durante la adolescencia se muestran mucho más persistentes que los controles.

Todos estos resultados apuntan al hecho de que la derrota social durante la adolescencia produce cambios específicos en el sistema dopaminérgico, eje central de la adicción a drogas, que persisten durante mucho tiempo hasta la edad adulta.

5-¿Qué ocurre en el cerebro estresado?

Durante la adolescencia el desarrollo de neuroadaptaciones como consecuencia de las experiencias sufridas se produce con mucha más facilidad (39). Por ejemplo, se ha observado una disminución de la neurogénesis en el hipocampo de ratones adolescentes expuestos a derrota social (40). Las neuronas dopaminérgicas están críticamente implicadas en las modificaciones que subyacen a una variedad de cambios adaptativos y comportamientos patológicos, incluidos los trastornos mentales y el desarrollo y mantenimiento de la adicción (41). Los estresores de tipo social modifican el sistema cerebral de refuerzo, produciendo cambios tanto a nivel de los neurotransmisores como de sus receptores (14, 18, 21). Por ejemplo, hemos observado que los animales derrotados en la adolescencia muestran un aumento de la tirosina-hidroxilasa (enzima limitante en la síntesis de dopamina) en el Área Tegmental Ventral, una disminución del receptor opioide μ en el Núcleo Accumbens y un aumento del factor liberador de corticotrofina (CRF) en el Núcleo Paraventricular del hipotálamo (35). Estas alteraciones se podrían relacionar con los cambios en la respuesta al alcohol y la cocaína observados en

ratones derrotados, ya que pueden alterar el funcionamiento del sistema dopaminérgico y del sistema de estrés, al alterar el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal.

En los últimos años numerosos estudios han relacionado el sistema inmunitario y su señalización con disfunciones neuropsiquiátricas relacionadas con el estrés, como la depresión o la ansiedad, observándose que estas patologías inducen activación de la microglia y producción de citocinas inflamatorias (42). Numerosos trabajos han demostrado que el estrés induce una desregulación inmune promoviendo neuroinflamación, la cual puede subyacer a sus efectos a largo plazo, siendo la interleuquina 1 β la más relacionada (43). Desde un punto de vista conductual, se ha observado que la ansiedad inducida por la DSR se asocia con una activación de la microglia, un incremento de los monocitos circulantes, un reclutamiento de macrófagos en el cerebro y una elevada producción de citocinas proinflamatorias (44, 45).

La barrera hematoencefalica (BHE) es una interfase neuroanatómica compuesta por el endotelio de los capilares cerebrales y células gliales especializadas (astrocitos) cuya función principal es el mantenimiento de la homeostasis en el sistema nervioso central. Un incremento en la permeabilidad de la misma se ha asociado a varias alteraciones neurológicas como los infartos isquémicos o las enfermedades neurodegenerativas. Este fallo en la BHE generalmente se acompaña de un proceso de neuroinflamación con activación del sistema inmune y elevados niveles de citoquinas. Estos mediadores inflamatorios pueden alterar el funcionamiento de la BHE e inducir un incremento en su permeabilidad, por ejemplo incrementando el estrés oxidativo. En un estudio reciente se ha constatado el daño que el estrés social experimentado durante la adolescencia induce en la BHE. Se ha observado una marcada reducción en la expresión de la proteína de unión claudina-5 y un aumento en la degradación de

laminina basal. Al mismo tiempo, existe un aumento de la extravasación de inmunoglobulina G (Ig), lo que se traduce en que este tipo de estrés aumenta la permeabilidad de la BHE, probablemente a través de alteraciones en las proteínas estructurales (38). Cabe señalar que el efecto del estrés sobre la disrupción de la BHE se produce en regiones como el N Acc o el hipocampo. La cocaína produce un efecto similar en la integridad de la BHE, que se ve potenciado en presencia de estrés social. Todo esto apuntaría a que el cerebro de un sujeto que se ha expuesto a un fuerte estrés social durante la adolescencia permanece alterado y está menos protegido ante elementos externos.

6-Conclusión

En el presente trabajo se han sintetizado las consecuencias a largo plazo del estrés social experimentado durante la adolescencia, trazando un perfil conductual y neurobiológico de los sujetos expuestos a derrota social repetida. Cuando son adultos, estos sujetos presentan una sintomatología similar a la depresión (disminuyendo la interacción social). Asimismo, muestran una sensibilidad incrementada a los efectos reforzantes de la cocaína, y una persistencia de las memorias asociadas a su consumo. Igualmente consumen más alcohol y muestran más motivación por su consumo. Por tanto, son sujetos altamente predispuestos al uso de drogas y a la pérdida del control sobre su consumo. Numerosos factores neurobiológicos son los responsables de estos cambios, involucrando diferentes sistemas de neurotransmisión como el dopaminérgico, el opiáceo endógeno o el sistema del estrés. Alteraciones en la BHE y probablemente una respuesta neuroinflamatoria incrementada también pueden contribuir a los efectos observados.

Referencias

1. Spear, L. P. (2000). Neurobehavioral changes in adolescence. *Current directions in psychological science*, 9(4), 111-114.
2. Chambers, R. A., Taylor, J. R., Potenza, M. N. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *American Journal of Psychiatry*.
3. Ttofi, M. M., Farrington, D. P., Lösel, F., Crago, R. V., & Theodorakis, N. (2015). School Bullying and Drug Use Later in Life: A Meta-Analytic Investigation.
4. Kessler, R. C., McLaughlin, K. A., Green, J. G., Gruber, M. J., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., ... & Benjet, C. (2010). Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *The British Journal of Psychiatry*, 197(5), 378-385.
5. Stratakis, C. A., & Chrousos, G. P. (1995). Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 771(1), 1-18.
6. Valdebenito, S., Ttofi, M., & Eisner, M. (2015). Prevalence rates of drug use among school bullies and victims: A systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Aggression and Violent Behavior*, 23, 137-146.
7. Luk, J. W., Wang, J., Simons-Morton, B. G. (2012). The co-occurrence of substance use and bullying behaviors among US adolescents: Understanding demographic characteristics and social influences. *Journal of adolescence*, 35(5), 1351-1360.
8. Koob, G. F., Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238.

9. Walker, D. M., Cates, H. M., Heller, E. A., & Nestler, E. J. (2015). Regulation of chromatin states by drugs of abuse. *Current opinion in neurobiology*, 30, 112-121.
10. Burke, A. R., Miczek, K. A. (2014). Stress in adolescence and drugs of abuse in rodent models: role of dopamine, CRF, and HPA axis. *Psychopharmacology*, 231(8), 1557-1580.
11. Tornatzky, W., & Miczek, K. A. (1993). Long-term impairment of autonomic circadian rhythms after brief intermittent social stress. *Physiology & behavior*, 53(5), 983-993.
12. Covington, H. E., Miczek, K. A. (2001). Repeated social-defeat stress, cocaine or morphine. *Psychopharmacology*, 158(4), 388-398.
13. Huntingford, F. A., & Turner, A. K. (1987). Animal conflict. *London: Chapman*.
14. Holly, E. N., DeBold, J. F., & Miczek, K. A. (2015). Increased mesocorticolimbic dopamine during acute and repeated social defeat stress: modulation by corticotropin releasing factor receptors in the ventral tegmental area. *Psychopharmacology*, 232(24), 4469-4479.
15. Burke, A. R., Miczek, K. A. (2015). Escalation of cocaine self-administration in adulthood after social defeat of adolescent rats: role of social experience and adaptive coping behavior. *Psychopharmacology*, 232(16), 3067-3079.
16. Meerlo, P., Overkamp, G. J. F., Daan, S., Van Den Hoofdakker, R. H., Koolhaas, J. M. (1996). Changes in behaviour and body weight following a single or double social defeat in rats. *Stress*, 1(1), 21-32.
17. Von Frijtag, J. C., Reijmers, L. G. J. E., Van der Harst, J. E., Leus, I. E., Van den Bos, R., & Spruijt, B. M. (2000). Defeat followed by individual housing results in long-term impaired reward-and cognition-related behaviours in rats. *Behavioural brain research*, 117(1), 137-146.

18. Piazza, P. V., Le Moal, M. (1998). The role of stress in drug self-administration. *Trends in pharmacological sciences*, 19(2), 67-74.
19. Goeders, N. E. (2002). Stress and cocaine addiction. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 301(3), 785-789.
20. Yap, J. J., Chartoff, E. H., Holly, E. N., Potter, D. N., Carlezon Jr, W. A., & Miczek, K. A. (2015). Social defeat stress-induced sensitization and escalated cocaine self-administration: the role of ERK signaling in the rat ventral tegmental area. *Psychopharmacology*, 232(9), 1555-1569.
21. Han, X., Albrechet-Souza, L., Doyle, M. R., Shimamoto, A., DeBold, J. F., & Miczek, K. A. (2015). Social stress and escalated drug self-administration in mice II. Cocaine and dopamine in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology*, 232(6), 1003-1010.
22. Miczek, K. A., Nikulina, E. M., Shimamoto, A., Covington, H. E. (2011). Escalated or suppressed cocaine reward, tegmental BDNF, and accumbal dopamine caused by episodic versus continuous social stress in rats. *The Journal of Neuroscience*, 31(27), 9848-9857.
23. Tzschentke, T. M. (2007). Review on CPP: Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: update of the last decade. *Addiction biology*, 12(3-4), 227-462.
24. Aguilar, M. A., Rodríguez-Arias, M., Miñarro, J. (2009). Neurobiological mechanisms of the reinstatement of drug-conditioned place preference. *Brain research reviews*, 59(2), 253-277.
25. McLaughlin, J. P., Land, B. B., Li, S., Pintar, J. E., Chavkin, C. (2006). Prior activation of kappa opioid receptors by U50, 488 mimics repeated forced swim stress to potentiate cocaine place preference conditioning. *Neuropsychopharmacology*, 31(4), 787-794.
26. Hymel, K. A., Eans, S. O., Sitchenko, K. L., Gomes, S. M., Lukowsky, A. L., Medina, J. M., McLaughlin, J. P. (2014). Stress-induced increases in depression-like and cocaine place-conditioned

behaviors are reversed by disruption of memories during reconsolidation. *Behavioural pharmacology*, 25(5 and 6), 599-608.

27. Montagud-Romero, S., Aguilar, M. A., Maldonado, C., Manzanedo, C., Miñarro, J., & Rodríguez-Arias, M. (2015). Acute social defeat stress increases the conditioned rewarding effects of cocaine in adult but not in adolescent mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 135, 1-12.

28. García-Pardo, M. P., Blanco-Gandía, M. C., Valiente-Lluch, M., Rodríguez-Arias, M., Miñarro, J., & Aguilar, M. A. (2015). Long-term effects of repeated social stress on the conditioned place preference induced by MDMA in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 63, 98-109.

29. Caldwell, E. E., Riccio, D. C. (2010). Alcohol self-administration in rats: modulation by temporal parameters related to repeated mild social defeat stress. *Alcohol*, 44(3), 265-274.

30. Frisen, A., Jonsson, A. K., Persson, C. (2007). Adolescents' perception of bullying: who is the victim? Who is the bully? What can be done to stop bullying? *Adolescence*, 42(168), 749.

31. Bingham, B., McFadden, K., Zhang, X., Bhatnagar, S., Beck, S., Valentino, R. (2011). Early adolescence as a critical window during which social stress distinctly alters behavior and brain norepinephrine activity. *Neuropsychopharmacology*, 36(4), 896-909.

32. Buwalda, B., Stubbendorff, C., Zickert, N., Koolhaas, J. M. (2013). Adolescent social stress does not necessarily lead to a compromised adaptive capacity during adulthood: a study on the consequences of social stress in rats. *Neuroscience*, 249, 258-270.

33. Novick, A. M., Miller, L. C., Forster, G. L., & Watt, M. J. (2013). Adolescent social defeat decreases spatial working memory performance in adulthood. *Behavioral and Brain Functions*, 9(1), 1.

34. Iñiguez, S. D., Riggs, L. M., Nieto, S. J., Dayrit, G., Zamora, N. N., Shawhan, K. L., ... & Warren, B. L. (2014). Social defeat stress induces a depression-like phenotype in adolescent male c57BL/6 mice. *Stress*, 17(3), 247-255.

35. Rodríguez-Arias, M., Navarrete, F., Blanco-Gandía, M. C., Arenas, M. C., Bartoll-Andrés, A., Aguilar, M. A., Rubio, G., Miñarro, J., Manzanares, J. (2016). Social defeat in adolescent mice increases vulnerability to alcohol consumption. *Addiction biology*.

36. Watt, M. J., Burke, A. R., Renner, K. J., & Forster, G. L. (2009). Adolescent male rats exposed to social defeat exhibit altered anxiety behavior and limbic monoamines as adults. *Behavioral neuroscience*, 123(3), 564.

37. Burke, A. R., Watt, M. J., Forster, G. L. (2011). Adolescent social defeat increases adult amphetamine conditioned place preference and alters D2 dopamine receptor expression. *Neuroscience*, 197, 269-279.

38. Rodríguez-Arias, M., Montagud-Romero, S., Rubio-Araiz, A., Aguilar, M. A., Martín-García, E., Cabrera, R., Maldonado, R., Porcu, F., Colado, M.I., Miñarro, J. (2016). Effects of repeated social defeat on adolescent mice on cocaine-induced CPP and self-administration in adulthood: integrity of the blood–brain barrier. *Addiction biology*.

39. McCormick, C. M. (2010). An animal model of social instability stress in adolescence and risk for drugs of abuse. *Physiology & behavior*, 99(2), 194-203.

40. Kovalenko, I. L., Galyamina, A. G., Smagin, D. A., Michurina, T. V., Kudryavtseva, N. N., & Enikolopov, G. (2014). Extended effect of chronic social defeat stress in childhood on behaviors in adulthood. *PloS one*, 9(3), e91762.

41. Wolf, M. E. (2010). The Bermuda Triangle of cocaine-induced neuroadaptations. *Trends in neurosciences*, 33(9), 391-398.
42. Salim, S., Chugh, G., & Asghar, M. (2012). Inflammation in anxiety. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 88, 1-25.
43. Johnson, J. D., Campisi, J., Sharkey, C. M., Kennedy, S. L., Nickerson, M., Greenwood, B. N., & Fleshner, M. (2005). Catecholamines mediate stress-induced increases in peripheral and central inflammatory cytokines. *Neuroscience*, 135(4), 1295-1307.
44. Wohleb, E. S., Hanke, M. L., Corona, A. W., Powell, N. D., La'Tonia, M. S., Bailey, M. T., Sheridan, J. F. (2011). β -Adrenergic receptor antagonism prevents anxiety-like behavior and microglial reactivity induced by repeated social defeat. *The Journal of neuroscience*, 31(17), 6277-6288.
45. Kinsey, S. G., Bailey, M. T., Sheridan, J. F., Padgett, D. A., & Avitsur, R. (2007). Repeated social defeat causes increased anxiety-like behavior and alters splenocyte function in C57BL/6 and CD-1 mice. *Brain, behavior, and immunity*, 21(4), 458-466.