

# Líneas maestras del futuro de la investigación en trastornos adictivos



Consuelo Guerri y Emilio Fernández-Espejo

## BIOGRAFÍAS PROFESIONALES

**Consuelo Guerri Sivera** (Valencia, 1949) es doctora en Biología y Bioquímica por la Universidad de Valencia y jefa del Laboratorio de Patología Celular del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia. Fue profesora asociada de los Dptos. de Bioquímica y Farmacología de la Universidad de Kansas. En la actualidad es miembro de la directiva de la International Society for Biomedical Research on Alcoholism.

**Emilio Fernández-Espejo** (San Roque, Cádiz, 1960) es catedrático de Fisiología y doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla. Dirige el grupo de investigación "Biomedicina de la neurodegeneración y de la adicción" de la citada Universidad y es vocal de la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides. Fue *visiting scientist* del Dpto. de Neurociencia y Psiquiatría de la Universidad Tufts de Boston y del Laboratorio de Adicciones (Unidad 25) del CNRS-Université de Bordeaux.

Con el desarrollo de la neurobiología y de un mejor conocimiento del cerebro hoy sabemos que la adicción es una enfermedad que afecta tanto al cerebro como al comportamiento. Hemos identificado muchos de los factores biológicos y ambientales y estamos comenzando a conocer las bases moleculares de la adicción y las variaciones genéticas que contribuyen al desarrollo y progreso de esta enfermedad. Asimismo, empezamos a entender los mecanismos por los que las drogas de abuso cambian el cerebro para fomentar su abuso compulsivo.

El futuro de la investigación básica y clínica en trastornos adictivos se centra en profundizar en las bases neurobiológicas de la adicción, en factores que puedan predisponer o proteger, en la susceptibilidad de los jóvenes/adolescentes, en el papel de los opioides endógenos y endocannabinoides en la predisposición al consumo, en las variaciones genéticas y epigenéticas involucradas en la persistencia a largo plazo de la adicción y en el estudio de nuevas dianas farmacológicas con potencial terapéutico. También los mecanismos psicobiológicos que subyacen a dichos efectos y su asociación con los trastornos mentales, así como la comorbilidad asociada, incluyendo las alteraciones cerebrales que ocasiona, son líneas de futuro en nuestra Red de Trastornos Adictivos (RTA).

## Factores predisponentes al abuso

La investigación de los factores que puedan predisponer al consumo de drogas sigue siendo una línea importante de trabajo en el campo de la adicción. Así, nuevas pruebas clínicas y experimentales indican que el inicio del consumo durante el período juvenil/adolescencia es un factor importante que predispone al abuso. Varios grupos de la RTA están investigando las

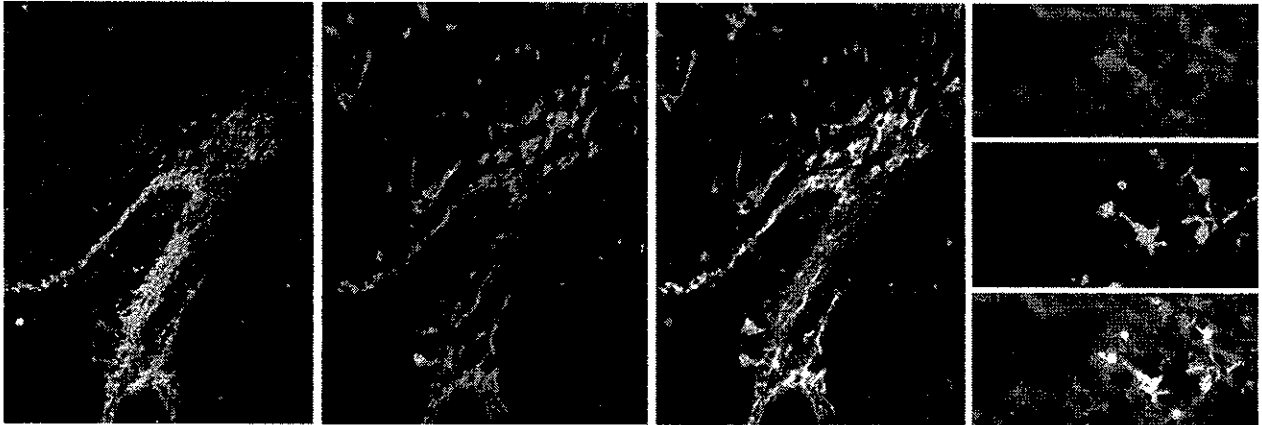
bases neurobiológicas de esta predisposición; las posibles alteraciones que ocurren en el cerebro adolescente por el abuso del alcohol o del cannabis en el desarrollo de neurotoxicidad o esquizofrenia; las consecuencias del policonsumo, y los factores genéticos o epigenéticos que pueden mediar en el desarrollo del posterior abuso y la adicción. Al mismo tiempo, el papel del estrés en el inicio del consumo y en las recaídas, y los mecanismos involucrados en estos procesos es y será en las próximas décadas otro de los temas candentes en la investigación de la adicción. Los niveles de opioides endógenos y el sistema endocannabinoide en la predisposición y en los mecanismos responsables de la neuroadaptación que induce la adicción es otra de las líneas para los próximos años.

## Nuevos fármacos y genes

En los últimos años se han desarrollado estrategias farmacológicas en el tratamiento de las drogodependencias. La introducción de estas nuevas alternativas, algunas de ellas ya disponibles en la clínica asistencial, como los denominados fármacos "anti-craving", está en continuo crecimiento.

Otra línea en actual desarrollo y con resultados esperanzadores es el de la inmunización contra la droga. Un reciente estudio publicado en *Archives of General Psychiatry* revela que la inmunización con una vacuna experimental anti-cocaína reduce el uso de esta droga en un 38%. Además, los autores afirman que el método de inmunización es mejorable. Esta línea de investigación basada en la inmunoterapia promete resultados importantes en un futuro próximo.

El estudio genético puede responder a una pregunta clave: ¿por qué algunas personas se convierten en adictas y otras no? Estudios con gemelos univitelinos



indican que más de la mitad del riesgo de un individuo a ser adicto a la nicotina, el alcohol u otras drogas depende de sus genes.

Una línea de trabajo futuro es el análisis completo del genoma del individuo, lo que permitiría detectar pequeñas variaciones en el ADN, llamadas polimorfismos de un solo nucleótido (SNP en inglés). Si un tipo de SNP aparece más a menudo en unos individuos con determinada adicción se presume que está localizado en o cerca de un gen que promueve la susceptibilidad a la adicción. Otra línea emergente es la farmacogenómica, que facilitará que la información genética mejore los tratamientos de la adicción.

Algunos grupos de la RTA han identificado genes que se relacionan con la respuesta a la metadona en heroinómanos, como el gen de BDNF, MYOCD, GRM6 –receptor de glutamato– y OPRM1. Los genes CRF1 –relacionados con la producción de TNF-alfa– también podrían estar relacionados. Otros grupos han participado en la identificación del gen de CaMK4 como sitio de vulnerabilidad a la cocaína. La ausencia de este gen incrementa la sensibilidad a este psicoestimulante y se puede considerar como un gen protector contra esta droga.

Por su parte, en Estados Unidos, el grupo de Saccone demostró que una variante en el gen del receptor nicotínico dobla el riesgo de adicción a la nicotina. Además, en alcohólicos tratados con naltrexona se ha identificado una variante en un receptor opioide, el Asp40, que induce una menor incidencia de recaída (26,1%) que en pacientes con la variante Asn40 (47,9%). Finalmente, algunos polimorfismos del gen cannabinoide CNR1 se

acompañan de una mejor respuesta al tratamiento antipsicótico. Todos estos estudios realzan el papel de la genética en la susceptibilidad a la adicción y en la eficacia del tratamiento farmacológico.

## Ambiente sobre naturaleza

En resumen, los estudios genéticos sugieren que el dilema “naturaleza o ambiente” no es tal, sino más bien que es la relación “ambiente sobre naturaleza” la que convierte a un individuo susceptible a la adicción. A este respecto, los genes relacionados con la neurotransmisión dopaminérgica son objeto de intensos estudios. El gen del receptor D2 o DRD2 es un primer candidato para explicar las susceptibilidades poblacionales a la adicción, y hay asociación entre el genotipo DRD2 y una elevada vulnerabilidad al abuso de sustancias. Otros genes dopaminérgicos también están siendo estudiados.

Algunas drogas de abuso, como el éxtasis y el alcohol, son neurotóxicas y pueden causar neurodegeneración. Datos de varios grupos de la Red han demostrado que tanto el éxtasis como el alcohol activan a las células gliales liberando citoquinas y mediadores inflamatorios que causan neurotoxicidad. En el caso del alcohol se ha demostrado que el etanol es capaz de interactuar con los principales receptores del sistema innato inmune en el cerebro, los receptores TLR (*toll-like receptors*) en células gliales (microglía y astroglía). La estimulación de estos receptores promueve vías de señalización que conducen a la liberación de mediadores inflamatorios y daño neural.

La adicción puede afectar a la creación de nuevas neuronas en el cerebro. Estas células responsables de la neurogénesis cerebral pueden verse afectadas por los principios activos del cannabis.  
Cortesía del Dr. J. Suárez.

La eliminación de los TLR protege contra el daño que induce el alcohol en el cerebro.

## Neurotoxicidad

Otros grupos de la RTA han demostrado que la activación de los receptores cannabinoides CB<sub>2</sub> o la administración de cannabis protegen contra la gliosis, producción de citoquinas y neurotoxicidad causada por el éxtasis en animales. Por tanto, el papel de la glía en la adicción y en la neurodegeneración es otra de las líneas de futuro en los trastornos adictivos.

Dentro de la familia glial se está demostrando que los astrocitos juegan un papel crucial en el proceso adictivo y diversas sustancias de origen astrocitario participan en fenómenos como la sensibilización adictiva e incluso el aprendizaje al consumo. Grupos de la RTA están estudiando estos factores y han demostrado el papel de moléculas como la D-serina y miembros de la familia FGF. Los astrocitos también interactúan con las neuronas gracias a su sistema cannabinoide, y liberan factores "inflamatorios" como TNF-alfa e interleucinas cuyo papel en la adicción está cada día más consolidado.

Los receptores nucleares PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*) participan en la sensibilización a opiáceos y modulan los factores de transcripción NFκB y AP1 y la producción de factores inflamatorios. Todas estas moléculas y receptores constituyen futuras dianas de tratamiento de gran interés.

El descubrimiento de que el desequilibrio neurotrófico en las regiones del circuito de recompensa es importante en el desarrollo de la adicción ha dado y da lugar a diversos estudios sobre el papel de las sustancias neurotróficas en la adicción. No hay que olvidar el importante papel del factor BDNF, cuyo aumento en el cerebro es crítico en la sensibilización a la cocaína.

El déficit de GDNF y el alza de neurotrofinas como NT-3 en el tegmento ventral se asocian a fenómenos de sensibilización a numerosas drogas. Los opiáceos también alteran los niveles de IGF-1 en diversas regiones cerebrales. Grupos de la Red han demostrado el papel de factores de la familia FGF-1 del tegmento ventral en la adicción a opiáceos.

Los cambios neurotróficos también se relacionan con fenómenos de neuroplasticidad, que es otra línea de trabajo de gran importancia para comprender

cómo se desarrolla la adicción a nivel cerebral. Así, se han identificado cambios morfológicos y neuroplásticos en los circuitos de recompensa cerebral. Por ejemplo, los opiáceos reducen el tamaño de las neuronas dopaminérgicas y alteran los niveles de enzimas sintetizadoras de dopamina. La cocaína altera fenómenos de potenciación que subyacen al aprendizaje –también asociados al sistema endocannabinoide–, y modifica la morfología de las dendritas y el esqueleto proteico de las neuronas. Las neuronas establecen nuevas conexiones entre sí tras el abuso de diversas drogas. El cannabis produce disminución de la sustancia gris cerebral y del tamaño de los ventrículos cerebrales. Sin duda, en el futuro se observarán nuevos cambios morfológicos.

La incidencia de la patología psiquiátrica en la adicción es una línea de trabajo de creciente importancia que ha dado lugar al estudio de la Patología Dual, definida como la existencia simultánea de un trastorno adictivo y uno mental en una misma persona. No olvidemos el papel "psicótico" que se ha relacionado tradicionalmente a drogas de abuso como los psicoestimulantes y alucinógenos. En la actualidad se estudia con intensidad la posible relación entre el consumo de cannabis y la aparición posterior de psicosis. Los estudios epidemiológicos llevados a cabo entre 2002 y 2004 en diversos países han confirmado que el riesgo de presentar síntomas psicóticos, psicosis y/o trastornos esquizofrénicos es mayor (OR entre 1,6 y 1,8) entre los consumidores que se inician en la adolescencia, con consumo moderado-alto, independientemente del consumo de otros tóxicos.

También se estudia la posible existencia de psicosis cannábica, apoyada por varios grupos de la RTA. Se ha definido una predisposición genética a esta psicosis basada en el gen COMT que produce una enzima que regula los niveles de dopamina cerebral. COMT presenta dos formas, llamadas G y A (con Val o Met en la proteína, respectivamente), y se sabe que los adolescentes consumidores de cannabis con una o dos copias de Val –homocigotos Val/Val o heterocigotos Val/Met– tienen mayor riesgo de sufrir esquizofrenia en el futuro.

Finalmente, y respecto a otra patología psiquiátrica como es la depresión, se sabe que los psicoestimulantes incrementan los niveles de BDNF cerebral, y este factor trófico se asocia al desarrollo de la depresión. ■