

València, 23 setembre 13

Investigadors de la Universitat suggereixen noves vies terapèutiques per a l'addicció a la nicotina

- Científics de la Unitat de Psicobiologia de les Drogodependències han participat en l'estudi on descobreixen que els receptors cannabinoïdals CB2 estan implicats en els efectes plaents del tabac.

Un grup d'investigadors de la Unitat de Psicobiologia de les Drogodependències de la Facultat de Psicologia de la Universitat de València han col·laborat, juntament amb la Universitat Miguel Hernández-CSIC (Jorge Manzanares) i la Universitat Pompeu Fabra (Rafael Maldonado), en el treball que demostra per primera vegada la implicació dels receptors cannabinoïdals CB2 - presents en tots els mamífers- en els efectes plaents del tabac. Els resultats d'aquest estudi publicat en la revista *Neuropsychopharmacology* suggereixen noves vies terapèutiques per al tractament de l'addicció a la nicotina.

“Hem observat que els animals (ratolins) que no tenen aquest receptor, o és bloquejat mitjançant fàrmacs, presenten una disminució de l'efecte reforçant i motivacional de la nicotina”, argumenta el catedràtic de Psicobiologia de la Universitat de València José Miñarro, director de la Unitat d'Investigació. A més, “hem pogut comprovar que l'administració d'un fàrmac (AM630) que bloqueja aquest receptor disminueix els símptomes de la síndrome d'abstinència associats a la retirada de nicotina. Per tant, s'obrin noves eines farmacològiques per al tractament d'aquesta addicció”, agrega Miñarro.

En el marc de la Xarxa Temàtica d'Investigació Cooperativa en Salut, en concret de la Xarxa de Trastorns Addictius (RTA) de l'Institut Carlos III, el propòsit d'aquest estudi ha sigut examinar el paper dels receptors cannabinoïdals CB2 sobre l'efecte gratificant de la nicotina mitjançant les tècniques experimentals d'autoadministració i condicionament de la preferència de lloc, així com el seu paper en la síndrome d'abstinència de la nicotina. Per a fer-ho possible s'han utilitzat ratolins modificats genèticament que no presenten aquest receptor i antagonistes dels receptors CB2. A més, s'han avaluat en temps real canvis en l'expressió del gen de la tirosina-hidroxilasa i de receptors d'acetilcolina en l'àrea

tegmental ventral (ATV), una estructura que està molt implicada en el desenvolupament dels efectes reforçants de les drogues. Alhora, s'ha pogut observar l'existència de receptors cannabinoïdals CB2 juntament amb els d'acetilcolina, en els cossos cel·lulars i en els terminals del sistema mesolímbic, especialment implicat en el desenvolupament dels efectes plaents de la nicotina.

Miñarro explica que la supressió dels receptors cannabinoïdals CB2 “provoca la disminució dels efectes gratificants de la nicotina en el condicionament de la preferència de lloc i en l'autoadministració de nicotina”. D'altra banda, “animals dependents de la nicotina sense aquest receptor (o als quals se'ls havia administrat AM630) presentaven una significativa disminució dels signes somàtics quan se'ls retirava la droga (netedat corporal, espetec de dents, tremolors, etc.) en comparació d'aquells dependents normals”, afirma el professor.

NOVES VIES TERAPÈUTIQUES

El consum de tabac ha estat identificat com un problema de salut pública i és una de les causes de l'aparició de diferents malalties i la mort. Les últimes enquestes indiquen una prevalença en el consum de tabac d'un 28% en homes i d'un 20% en dones, i és més elevada en edats primerenques com ara l'adolescència amb una prevalença d'un 36%.

Els efectes psicofarmacològics de la nicotina estan en la base de la generació de l'addicció. La nicotina és el principal component psicoactiu del tabac que juga un paper important en el desenvolupament de la dependència. Després del cessament del consum de nicotina apareix una síndrome d'abstinència, la qual mostra un conjunt de símptomes tals com a irritabilitat, tremolors, bradicàrdia i ansietat elevada.

En l'actualitat, el tractament més utilitzat per a deixar de fumar és la teràpia de reemplaçament de nicotina que atenua parcialment els símptomes d'abstinència i les ànsies de nicotina. Altres teràpies per a deixar de fumar són el bupropiòn, un antidepressiu atípic que actua com un antagonista no competitiu dels diferents receptors d'acetilcolina específics i la inhibició de la recaptació de catecolamines. També s'utilitza la vareniclina, un agonista de diversos receptors d'acetilcolina. “Cal assenyalar que aquests poden presentar efectes secundaris no desitjables, per exemple depressió, per la qual cosa és aconsellable la recerca de noves eines terapèutiques per a minimitzar en tant que sigui possible aquests efectes no desitjats”, apunta Miñarro, qui recorda que hi ha resultats

d'estudis recents que indiquen que el sistema endocannabinoide s'està convertint en una peça fonamental en la mediació dels efectes reforçants de les drogues i en la recaiguda en el consum de nicotina.

És evident que es necessiten més estudis sobre la implicació del sistema endocannabinoide en els efectes plaents i reforçants de les drogues. Igualment, cal aprofundir en el paper que tenen aquests receptors CB2 en la dependència a la nicotina. Els resultats que aporta aquest estudi ens aproximen a considerar en futurs estudis noves dianes terapèutiques en què aquests receptors exercisquen un important paper en el tractament d'aquesta addicció.

El professor José Miñarro dirigeix la Unitat d'Investigació Psicobiologia de les Drogodependències (<http://www.uv.es/psidroga/>) i estudia els mecanismes neurobiològics implicats en la conducta addictiva. Entre els seus objectius es troba l'estudi del paper de diferents sistemes de neurotransmissió (dopaminèrgic, serotoninèrgic, glutamatèrgic, opioide i cannabinoide) en el desenvolupament de l'addicció a diferents drogues com també l'anàlisi dels possibles efectes neurotòxics a mitjà i llarg termini produït per diferents drogues. Actualment Minarro dirigeix el Màster Oficial de Postgrau Investigació, Tractament i Patologies Associades en Drogodependències (<http://www.uv.es/mastdrog>)

Aquest estudi està publicat primer *on-line* en la revista *Neuropsychopharmacology* amb un factor d'impacte de 8,67 (*Neuropsychopharmacology*. 2013 Jul 2. doi: 10.1038/npp.2013.157.)

Role of CB2 Cannabinoid Receptors in the Rewarding, Reinforcing, and Physical Effects of Nicotine.

Navarrete F, Rodríguez-Arias M, Martín-García E, Navarro D, García-Gutiérrez MS, Aguilar MA, Aracil-Fernández A, Berbel P, Miñarro J, Maldonado R, Manzanares J.

Investigadores de la Universitat sugieren nuevas vías terapéuticas para la adicción a la nicotina

- Científicos de la Unidad de Psicobiología de las Drogodependencias han participado en el estudio donde descubren que los receptores

cannabinoideos CB2 están implicados en los efectos placenteros del tabaco.

Un grupo de investigadores de la Unidad de Psicobiología de las Drogodependencias de la Facultat de Psicologia de la Universitat de València han colaborado, junto con la Universidad Miguel Hernández-CSIC (Jorge Manzanares) y la Universitat Pompeu Fabra (Rafael Maldonado), en el trabajo que demuestra por vez primera la implicación de los receptores cannabinoideos CB2 -presentes en todos los mamíferos- en los efectos placenteros del tabaco. Los resultados de este estudio publicado en la revista *Neuropsychopharmacology* sugiere nuevas vías terapéuticas para el tratamiento de la adicción a la nicotina.

“Hemos observado como los animales (ratones) que no tienen este receptor, o es bloqueado mediante fármacos, presentan una disminución del efecto reforzante y motivacional de la nicotina”, argumenta el catedrático de Psicobiología de la Universitat de València José Miñarro, director de la Unidad de Investigación. Además, “hemos podido comprobar cómo la administración de un fármaco (AM630) que bloquea este receptor disminuye los síntomas del síndrome de abstinencia asociados a la retirada de nicotina, por lo tanto, se abren nuevas herramientas farmacológicas para el tratamiento de esta adicción”, agrega Miñarro.

En el marco de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud, en concreto de la Red de Trastornos Adictivos (RTA) del Instituto Carlos III, el propósito de este estudio fue examinar el papel de los receptores cannabinoideos CB2 sobre el efecto gratificante de la nicotina mediante las técnicas experimentales de autoadministración y condicionamiento de la preferencia de lugar, así como su papel en el síndrome de abstinencia de la nicotina. Para ello se utilizaron ratones modificados genéticamente que no presentan este receptor y antagonistas de los receptores CB2. Además se evaluaron en tiempo real cambios en la expresión del gen de la tirosina hidroxilasa y de receptores de acetilcolina en el área tegmental ventral (ATV), una estructura que está muy implicada en el desarrollo de los efectos reforzantes de las drogas. Al mismo tiempo, se pudo observar la existencia de receptores cannabinoideos CB2 junto con los de acetilcolina, en los cuerpos celulares y en las terminales del sistema mesolímbico, especialmente implicado en el desarrollo de los efectos placenteros de la nicotina.

Miñarro explica que la supresión de los receptores cannabinoideos CB2 “provoca la disminución de los efectos gratificantes de la nicotina en el condicionamiento de la preferencia de lugar y en la autoadministración de nicotina”. Por otra parte, “animales dependientes de la nicotina carentes de este receptor (o a los que se les había administrado AM630) presentaban una significativa disminución de los signos somáticos cuando se le retiraba la droga (aseo corporal, castaño de dientes, temblores, etc) en comparación con aquellos dependientes normales”, afirma el profesor.

NUEVAS VIAS TERAPÉUTICAS

El consumo de tabaco ha sido identificado como un problema de salud pública y una de las causas de la aparición de diferentes enfermedades y la muerte. Las últimas encuestas indican una prevalencia en el consumo de tabaco de un 28% en hombres y de un 20% en mujeres, y es más mayor en edades tempranas como en la adolescencia, con una prevalencia de un 36%.

Los efectos psicofarmacológicos de la nicotina están en la base de la generación de la adicción. La nicotina es el principal componente psicoactivo del tabaco que juega un papel importante en el desarrollo de la dependencia. Tras el cese del consumo de nicotina aparece un síndrome de abstinencia, mostrando un conjunto de síntomas tales como irritabilidad, temblores, bradicardia y ansiedad elevada.

En la actualidad, el tratamiento más utilizado para dejar de fumar es la terapia de reemplazo de nicotina que atenúa parcialmente los síntomas de abstinencia y las ansias de nicotina. Otras terapias para dejar de fumar son el bupropión, un antidepresivo atípico que actúa como un antagonista no competitivo de los distintos receptores de acetilcolina específicos y la inhibición de la recaptación de catecolaminas. También se utiliza la vareniclina, un agonista de varios receptores de acetilcolina. “Hay que señalar que estos pueden presentar efectos secundarios no desables, por ejemplo depresión, por lo que es aconsejable la búsqueda de nuevas herramientas terapéuticas para minimizar en lo posible estos efectos no deseados”, apunta Miñarro, quien recuerda que resultados de estudios recientes indican que el sistema endocannabinoide se está convirtiendo en una pieza fundamental en la mediación de los efectos reforzantes de las drogas y en la recaída en el consumo de nicotina.

Es evidente que se necesitan más estudios acerca de la implicación del sistema endocannabionide en los efectos placenteros y reforzantes de las

drogas. Igualmente hay que profundizar en el papel que juegan estos receptores CB2 en la dependencia a la nicotina. Los resultados que aporta este estudio nos aproximan a considerar en futuros estudios nuevas dianas terapéuticas en el que estos receptores desempeñen un importante papel en el tratamiento de esta adicción.

El profesor José Miñarro dirige la Unidad de Investigación Psicobiología de las Drogodependencias (<http://www.uv.es/~psidroga/>) y estudia los mecanismos neurobiológicos implicados en la conducta adictiva. Entre sus objetivos se encuentra el estudio del papel de diferentes sistemas de neurotransmisión (dopaminérgico, serotoninérgico, glutamatérgico, opioide y cannabinoide) en el desarrollo de la adicción a diferentes drogas como también el análisis de los posibles efectos neurotóxicos a medio y largo plazo producido por diferentes drogas. Actualmente Minarro dirige el Máster Oficial de Postgrado Investigación, Tratamiento y Patologías Asociadas en Drogodependencias (<http://www.uv.es/~mastdrog>)

Este estudio está publicado primero on-line en la revista Neuropsychopharmacology con un factor de impacto de 8,67 (Neuropsychopharmacology. 2013 Jul 2. doi: 10.1038/npp.2013.157.)

Role of CB2 Cannabinoid Receptors in the Rewarding, Reinforcing, and Physical Effects of Nicotine.

Navarrete F, Rodríguez-Arias M, Martín-García E, Navarro D, García-Gutiérrez MS, Aguilar MA, Aracil-Fernández A, Berbel P, Miñarro J, Maldonado R, Manzanares J.