



# Bioquímica de las adicciones

Consuelo Guerri

**D**efine la Organización Mundial de la Salud la *adicción* como una enfermedad crónica del cerebro que se caracteriza por la búsqueda y el uso compulsivo de sustancias adictivas, a pesar de las consecuencias nocivas. Las adicciones al tabaco y al alcohol son muy frecuentes, mientras que otras que tuvieron carácter epidémico (adicción a heroína) han perdido en gran parte el protagonismo, cedido hoy a la cocaína, el cannabis y el éxtasis. De cocaína, cannabis, éxtasis y alcohol nos ocuparemos en este dossier. Están presentes de forma importante en nuestra sociedad, y seguirán estándolo. No hay duda que su consumo y su abuso conduce a patologías, accidentes, daño personal y coste económico a toda la sociedad. Bajo el consumo abusivo de todas ellas subyacen mecanismos de gratificación que tienen una clara base neurológica sustentada en complejos procesos moleculares. Los autores del presente dossier, expertos sobre las acciones y la toxicidad de las drogas, trabajan en la frontera entre la psicología, la farmacología y la bioquímica y biología molecular. El Dr. José Miñarro, de la Universidad de Valencia, se ocupa de la adicción a la cocaína, mientras que el profesor de la Universidad Complutense de Madrid e investigador del Instituto IBIMA, Dr. Fernando Rodríguez de Fonseca, se ocupa de los cannabinoides (los componentes activos de la marihuana y el hachís) y la Dra. Isabel Colado, también de la Universidad Complutense de Madrid, de las consecuencias del con-

sumo de éxtasis. Finalmente, yo misma revisaré las bases del alcoholismo. Además, en este mismo artículo trataré de dar unas pinceladas sobre rasgos comunes y preguntas básicas que pueden hacerse para todas o muchas de las adicciones.

## ► Drogas naturales y de síntesis

De acuerdo con el carácter nuclear de los procesos de recompensa para la psicología del ser humano, el consumo de sustancias psicoactivas y el abuso de las mismas está ligado a nuestra historia desde muy antiguo. Existen evidencias de uso del opio (fuente de la morfina) y de la hoja de la coca (fuente de la cocaína) desde hace al menos 6000 años, mientras que el cáñamo (*Cannabis sativa*, marihuana, hachís) se ha consumido desde hace al menos 5500 años, y en el Nuevo Mundo se ha utilizado el peyote (hongo alucinógeno fuente de la mescalina) y el tabaco desde hace al menos 3000 y 2000 años, respectivamente, existiendo indicios de un uso mucho más antiguo (quizá remontándose a la prehistoria del Viejo Mundo) de bebidas alcohólicas obtenidas mediante fermentación de jugos o granos.

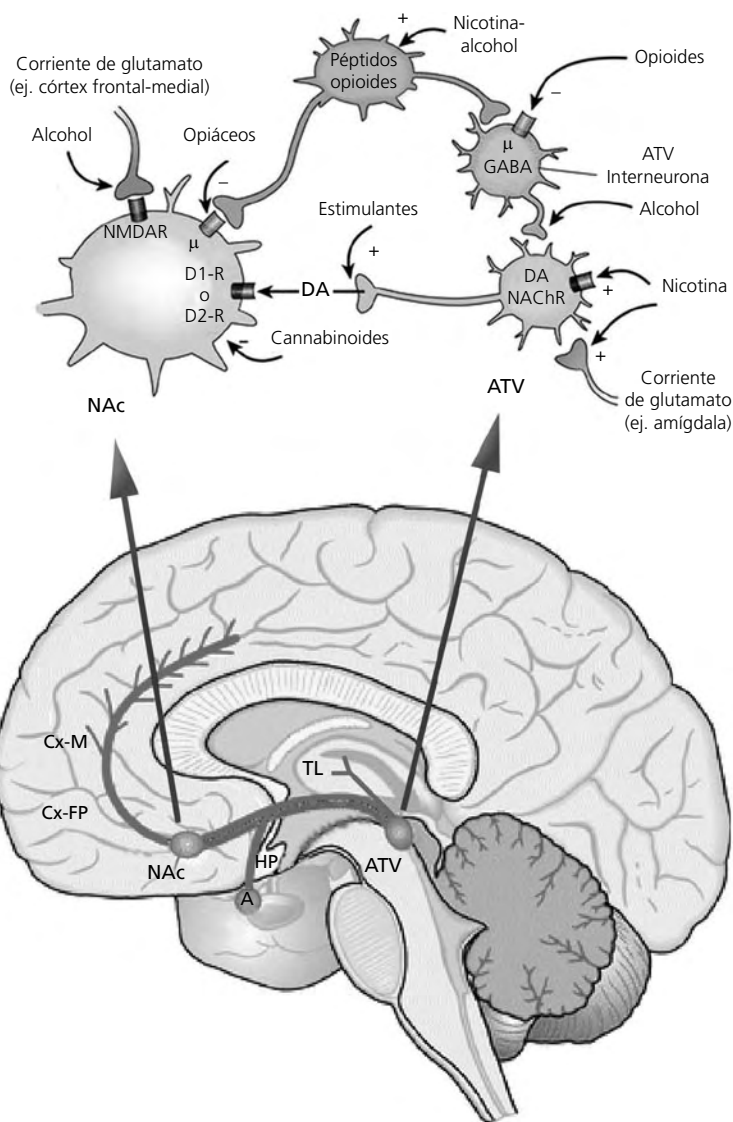
En el siglo XX se abrió un nuevo capítulo en la historia de las sustancias adictivas, con la síntesis química de nuevas sustancias psicotrópicas, de la que el LSD (dietilamida del ácido lisérgico), que preparó Hofmann en 1943, es el ejemplo paradigmático. La nómina de drogas de síntesis se ha ampliado de manera espectacular particularmente desde la década

de 1960, principalmente a partir de derivados anfetamínicos, de los que el más conocido es el éxtasis (3,4-metilendioxi-metanfetamina o MDMA) pero entre los que también se cuentan el *MDEA o EVA* (3,4-metilendioxi-etilanfetamina) y el *speed* (clorhidrato de metanfetamina), más rápidos que el éxtasis; el *MDA o píldora del amor*, que combina efectos de anfetamina y mescalina; y la *feniciclina o polvo de ángel*, que disminuye la capacidad de concentración y altera el estado de ánimo.

Los seres humanos utilizan las drogas por sus efectos psicotrópicos. Aunque los efectos con frecuencia combinan varios tipos de acciones, el alcohol y los opiáceos tienen un carácter principalmente *depressor*, causando relajación, sedación y somnolencia, mientras que las anfetaminas y sus análogos, la cocaína, y, con menor potencia, la nicotina, son *estimulantes*, produciendo euforia e incluso irritabilidad, y el LSD, la mescalina y, con menor potencia, el cannabis *perturban la percepción* e inducen alucinaciones. A pesar de la diversidad de estos efectos, todas ellas parecen inducir conductas adictivas mediante mecanismos similares, que implican procesos de recompensa.

## ► Drogas y recompensa

Los mecanismos psicológicos y de conducta ligados a la recompensa son claves para la supervivencia. Desempeñan papeles importantes en el estímulo para la alimentación, la reproducción y el apren-



**Figura 1.** Circuito de recompensa en cerebro y acciones de las diferentes drogas de abuso

dizaje. La recompensa o gratificación dispone de su propio circuito neuronal, muy antiguo filogenéticamente. Las drogas de abuso activan este circuito de forma anormalmente intensa, induciendo el aprendizaje de conductas de consumo de droga y reforzando los estímulos que desencadenan dicho consumo.

La base física del circuito de recompensa son neuronas y proyecciones de las mismas que utilizan la dopamina como neurotransmisor (neuronas dopaminérgicas). Estas neuronas se encuentran en la parte profunda del cerebro (área tegmental ventral o ATV) y establecen conexiones con sistemas cerebrales muy importantes para la recompensa, las emociones y el aprendizaje (núcleo *accumbens* y sistema límbico) (fig. 1). Particularmente importante es la conexión entre las neuronas del ATV y las del núcleo *accumbens*.<sup>1</sup> Las drogas de abuso producen aumentos de dopamina en este núcleo de dos a diez veces superiores a los causados por las recompensas naturales. La importancia de este circuito para las adicciones se demuestra por la observación de que animales a los que se les lesiona no vuelven a mostrar interés por las sustancias adictivas.

En esta visión del cerebro (corte anteroposterior por la línea media) se señala la vía dopaminérgica que se extiende desde el área tegmental ventral (ATV) con proyecciones al núcleo *accumbens* (NAc) y otras áreas del sistema límbico [amígdala (A), córtex prefrontal (Cx-FP), córtex medial (Cx-M), tálamo (TL), hipocampo (HP)]. La parte superior de la figura detalla en forma esquemática algunas acciones de las diferentes drogas sobre componentes de este circuito, y sobre la modulación por los diferentes sistemas de neurotransmisión de la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. Por ejemplo, los estimulantes, como la cocaína, aumentan la dopamina (DA) en este núcleo al inhibir el transportador de dopamina (DAT), mientras que la nicotina actúa en este circuito interaccionando en el área tegmental ventral con los receptores colinérgicos de tipo nicotínico (NACHR), causando liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. Los opiáceos causan liberación de DA en este núcleo mediante inhibición de las interneuronas GABAérgicas e interacción con sus receptores  $\mu$  tanto en el área tegmental ventral como en el núcleo *accumbens*. El alcohol induce un aumento de DA en el núcleo *accumbens*, mediante diferentes mecanismos incluyendo la liberación de opiáceos endógenos y su interacción con los receptores  $\mu$ .

Fuente: Modificada de Hyman *et al.*<sup>1</sup>

### ► Además de la dopamina, otros neurotransmisores son importantes

Aunque la dopamina es un neurotransmisor clave para los efectos adictivos de

las drogas, el sistema es mucho más complejo.<sup>2</sup> Otros neurotransmisores como el glutamato, GABA, serotonina, y los sistemas opioide y cannabinoide (como los que se reflejan en la figura 1) también desempeñan un papel impor-

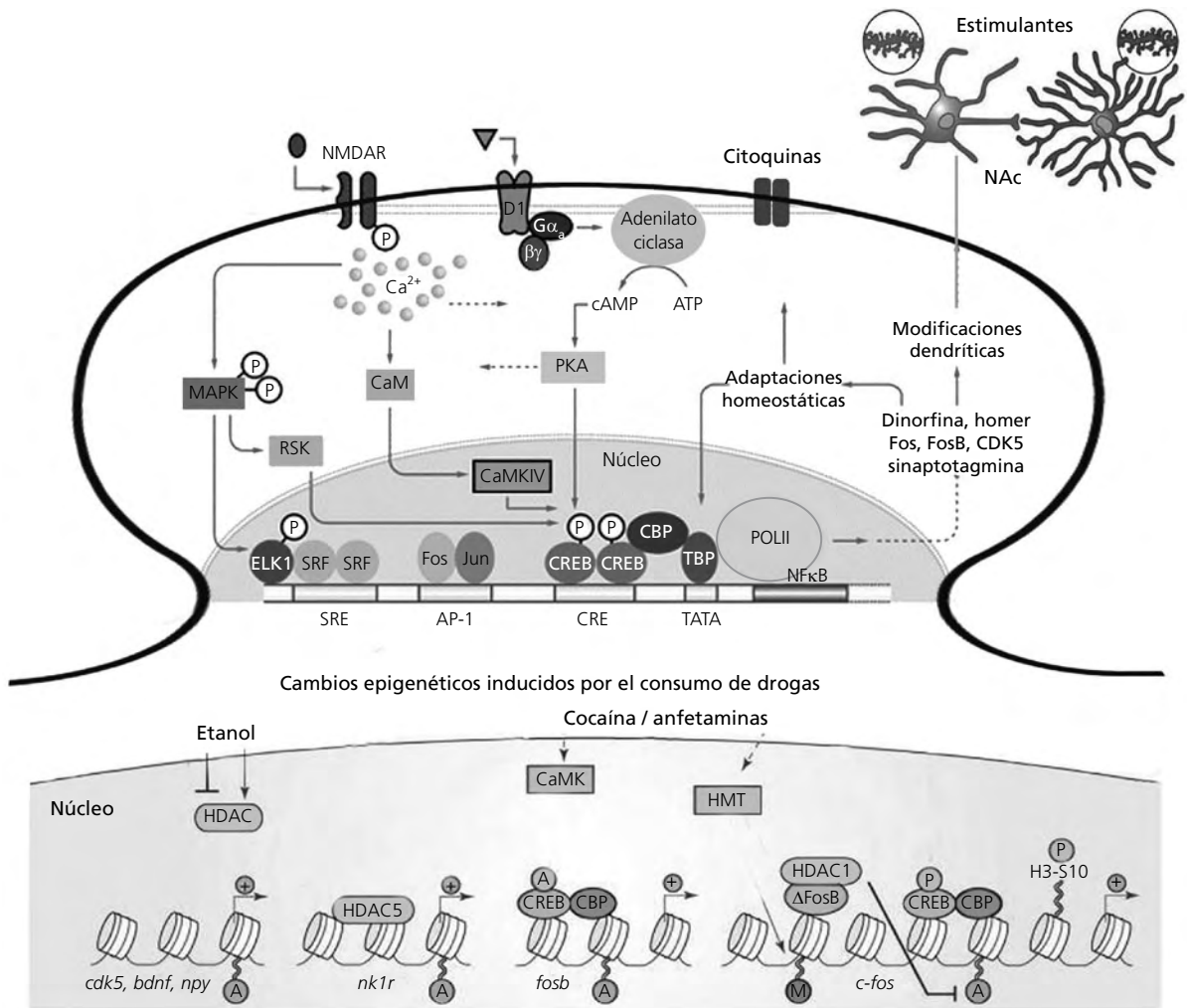
ante en las manifestaciones de la adicción, aparentemente modulando el sistema dopaminérgico. Por ejemplo, alteraciones en los niveles de glutamato en la corteza cerebral reactivas a la elevación persistente de la dopamina pare-

cen estar en la base del deterioro cognitivo y de la pérdida del autocontrol que puede darse en las adicciones a algunas drogas psicoactivas como la cocaína y el alcohol. En la última década se ha puesto de manifiesto que la activación de los sistemas de estrés en cerebro y el aumento del factor liberador de la corticotropina son particularmente relevantes para el desarrollo de la ansiedad por el consumo (*craving*) durante la fase de abstinencia de la droga.

► **¿Por qué se produce la tolerancia a la droga?**

La administración de una primera dosis de sustancia adictiva induce cambios en la actividad de canales de  $Ca^{2+}$  y  $K^+$ , de receptores para glutamato (NMDA),  $GABA_A$ , dopamina (tipo D1) y de otras proteínas de membrana, alterando la actividad de diferentes vías de señalización y de factores de transcripción (por ejemplo, CREB, AP-1, SRE, NFκB) que

controlan la expresión de genes que codifican proteínas importantes en adicción, como ciertos miembros de la familia de las proteínas Fos (c-fos, FosB, fra-1 y fra-2)<sup>1</sup> (fig. 2). Cuando el consumo de la droga se hace continuado la activación persistente de factores de transcripción como CREB, AP-1 y NFκB conlleva la sobreexpresión de ciertos genes, incluyendo los que codifican proteínas que participan en la remodelación de las dendritas (sinaptotagmina, CDK5, homer)<sup>3</sup> y de la



**Figura 2.** Vías de transducción y mecanismos epigenéticos que se activan por las drogas de abuso y su relevancia en la neuroplasticidad y en los mecanismos de adicción

Las drogas de abuso interactúan con diversas proteínas de membrana incluyendo canales iónicos y receptores, como los de glutamato NMDA y los de dopamina D1. La respuesta de esos receptores se asocia con la activación de varias vías de señalización, incluyendo las MAP quininas (MAPK), la  $Ca^{2+}$ /calmodulina quinasa (CaM, CaMKII, CaMKIV) y factores de transcripción, como SRE (*serum response elements*), AP-1 (*activator protein-1*) y CREB (*cAMP response elements*). Tras un consumo crónico se producen neuroadaptaciones en el núcleo *accumbens* que se asocian con la supresión y/o expresión de determinados genes que codifican proteínas que participan tanto en la neuroplasticidad/alteración dendrítica (véase en la figura cómo los estimulantes aumentan el número de dendritas), como en los mecanismos epigenéticos. Por ejemplo, la cocaína –a través de la activación de la CaMK– fosforila al CREB y a las histona deacilasa (HDAC5), y da lugar a un incremento en la acetilación de histonas en los promotores de ciertos genes diana como *cdk5*, *bdnf* y *npy*. El consumo agudo de alcohol incrementa la actividad HDAC, mientras que en la privación tras un consumo crónico reduce la actividad HDAC y aumenta la acetilación de histonas.

Fuente: Modificada de Hyman *et al.*<sup>1</sup> y de Renthall y Nestler.<sup>4</sup>

cromatina (HAT, HDAC, HMT y HDM)<sup>4,5</sup> (fig. 2). Además, y por mecanismos complejos, se da una disminución en los niveles de los receptores de dopamina, principalmente el tipo D2, que hace que los efectos placenteros de la droga disminuyan paulatinamente con la cronicidad de su uso, creándose la necesidad de tomar una cantidad mayor de droga para obtener el mismo efecto, lo que constituye una de las bases del fenómeno de *tolerancia*, tan característico en las drogadicciones.

### ► ¿Por qué es tan fácil recaer en la drogadicción?

Otra característica de las drogadicciones es su tendencia a persistir como inclinación aún mucho tiempo después de que se haya producido con éxito un proceso de deshabituación. Por ejemplo, se recomienda a los exalcohólicos que nunca consuman ninguna cantidad de alcohol por el grave peligro de recaída. ¿Por qué persiste la tendencia al hábito adictivo? Aunque hay evidencias crecientes de factores genéticos, incluso demostrados para el alcohol en humanos y animales experimentales, la exposición continuada a la droga es un factor clave en aumentar la tendencia a la recaída tras la deshabituación. Una hipótesis actual sobre el mecanismo subyacente para algunas drogas tiene que ver con la neuroplasticidad, el fenómeno por el que se establecen nuevas conexiones interneuronales. Así, se ha observado, por ejemplo, para la cocaína y el alcohol un aumento en las espinas dendríticas y en las conexiones interneuronales en el núcleo *accumbens* y la corteza prefrontal. Esta remodelación anómala se acompaña de aumentos en proteínas relacionadas con la arquitectura dendrítica, como sinaptotagmina, actina y CDK5.<sup>3</sup> Se ha postulado un papel clave para la presencia observada en el consumo de cocaína de  $\Delta$ FosB fosforilada, una forma truncada de FosB (un componente del factor de transcripción AP-1), cuya fosforilación la hace muy

estable, y que, por inducción de la expresión de factores neurotróficos y de proteínas de arquitectura dendrítica, participaría en la generación de las nuevas espinas dendríticas observadas con el uso continuado de la droga. Dicha remodelación dendrítica como la expresión de  $\Delta$ FosB parece mantenerse durante largos períodos tras la interrupción de la droga.<sup>4</sup>

### ► La epigenética tiene también un papel en la adicción

Los cambios epigenéticos también parecen tener un papel importante en los procesos asociados a la drogadicción.<sup>4,5</sup> Aunque tales cambios se han descrito para alcohol, anfetaminas y cocaína, los mejor caracterizados son los relacionados con esta última droga (fig. 2). Por ejemplo, el consumo de cocaína reduce los niveles de metilación de histonas en el núcleo *accumbens*, debido a represión de la expresión de la histona metiltransferasa G9a. Se ha probado que estos efectos son esenciales para el desarrollo de la neuroplasticidad asociada al consumo de cocaína. Asimismo, la motivación y mecanismo de refuerzo para el consumo de cocaína se han relacionado con alteraciones en la acetilación de la histona H3 en el núcleo *accumbens* y con hipometilación del DNA atribuida a una reducción en los niveles de DNA metiltransferasa en la corteza prefrontal. Otras drogas de abuso, como el alcohol, también inducen modificaciones en la estructura de la cromatina y en los niveles de acetilación y metilación de las histonas.

### ► Muchas preguntas por contestar

Los artículos de este dossier prueban que ya hemos comenzado a entender los mecanismos de los trastornos adictivos, pero que todavía quedan muchas cuestiones para las que la respuesta aún es parcial o para la que carecemos de respuesta. Una de estas cuestiones es por qué unos y no

otros caen con mayor facilidad en la drogadicción. La respuesta clásica lo atribuía al ambiente, pero hoy sabemos que los factores genéticos tienen un peso muy elevado, quizá del 40 % de la tendencia en ciertas drogas como el alcohol; pero en gran medida queda por determinar qué genes son responsables y cómo median esta tendencia a la recaída.

Otra cuestión no contestada completamente es qué hace a los adolescentes más vulnerables y por qué cuanto más temprano se comienza a consumir drogas (incluyendo la exposición prenatal o posnatal, o el consumo en la adolescencia) mayor es la probabilidad de progresar a la adicción en la fase adulta. Aquí las apuestas van por un origen epigenético, pero falta mucho para concretar los mecanismos. Esperemos que las respuestas a las preguntas pendientes no se hagan esperar, y que vengan preñadas de posibilidades preventivas y terapéuticas. #

.....  
**Consuelo Guerri**

INVESTIGADORA DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRÍNCIPE FELIPE VALENCIA

### ► Bibliografía

- Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. «Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory». *Annu Rev Neurosci* 2006; 29: 565-98.
- Koop GF, Volkow ND. «Neurocircuitry of addiction». *Neuropharmacology* 2010; 35: 217-38.
- Russo SC, Dietz DM, Dumitriu D, Malenka RC, Nestler E. «The addictive synapse: mechanisms of synaptic and structural plasticity in nucleus accumbens». *Trends Neurosci* 2010; 33: 267-327.
- Renthal W, Nestler EJ. «Histone acetylation in drug addiction». *Semin Cell Dev Biol* 2009; 20: 387-94.
- Robinson AJ, Nestler EJ. «Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction». *Nature Rev Neurosci* 2011; 12: 623-37.