

Adicción a los cannabinoides: modelos de comportamiento y correlaciones neurales

Rafael Maldonado¹; Fernando Rodríguez de Fonseca²

¹ Laboratorio de Neurofarmacología, Facultat de Ciències de la Salut y de la Vida, Universitat Pompeu Fabra, 08003 Barcelona, España

² Fundación Hospital Carlos Haya, Unidad de Investigación, 29010 Málaga, España

El uso de preparaciones de Cannabis Sativa como drogas pasatiempo se remonta a las primeras civilizaciones. Sin embargo, los modelos animales de adicción a cannabinoides que permiten la exploración de las correlaciones neurales del uso de cannabinoides se han desarrollado solo recientemente. Nosotros revisamos estos modelos y el papel del receptor cannabinoide CB1, la diana principal de los cannabinoides naturales, y su interacción con la transmisión de opioides y dopamina en los circuitos de recompensa.

Están disponibles extensas revisiones sobre las bases moleculares de la acción cannabinoide (Piomelli y col., 2000; Schlicker y Kathmann, 2001).

Estudios neuropsicofarmacológicos han clarificado la controversia social acerca de la propensión al abuso de cannabinoides demostrando que estas drogas cumplen la mayoría de las características comunes atribuidos a los compuestos con propiedades de refuerzo (Tabla 1). Había diversas razones para el retraso de tales modelos. (1) La estructura y producción de etanol, cocaína, opiáceos y nicotina se identificaron precozmente, mientras los cannabinoides psicoactivos que se producen naturalmente no se aislaron y sintetizaron hasta finales de la década de 1960. (Mechoulam, 1970). (2) Los cannabinoides son sustancias hidrofóbicas que se redistribuyen en depósitos grasos con una baja tasa de excreción. Esta característica y propiedades farmacocinéticas adicionales hicieron difícil descifrar un receptor cannabinoide e imposibilitó la identificación de las neuro adaptaciones asociadas con el inicio de la dependencia y la abstinencia. (3) Estudios iniciales del refuerzo inducido por los cannabinoides usaron altas dosis no relacionadas con aquellas que inducen efectos subjetivos en humanos. Hallazgos mucho más precoces señalaron un perfil aversivo para los cannabinoides (Elsmore y Fletcher, 1972).

Tras la identificación de nuevos cannabinoides sintéticos, a finales de los 80 se identificó y clonó un receptor cannabinoide (Matsuda y col., 1990) (Fig. 1). Empleando un acercamiento más racional se han estudiado los efectos subjetivos de los cannabinoides con paradigmas clásicos en modelos animales tales como la discriminación de drogas. Las propiedades motivacionales y las medidas indirectas de refuerzo se identificaron mediante auto estimulación intracraneal (ICSS) y paradigmas de condicionamiento preferencial al sitio (CPPs) Las propiedades de refuerzo directo de los cannabinoides se demostraron recientemente mediante auto administración intravenosa (ISA) (Gardner y Vorel, 1998). Adicionalmente, se ha verificado la inducción de tolerancia y dependencia y la identificación de un síndrome de abstinencia de cannabinoides. Estudios bioquímicos y electrofisiológicos también han clarificado los efectos de los cannabinoides sobre los circuitos cerebrales responsables de las propiedades adictivas de las drogas. Estos incluyen el análisis de las acciones agudas y crónicas de los cannabinoides sobre las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (DA), la modulación cannabinoide de la transmisión de GABA y glutamato en los circuitos de recompensa y las interacciones cannabinoides con los neuropéptidos relevantes para el proceso de la motivación tales como los péptidos opiáceos y el factor liberador de corticotropina (CRF). Más recientemente, se generaron y emplearon el receptor cannabinoide CB1 (CB1R) y otros ratones knock-out deficientes en diferentes componentes de los sistemas opioides endógenos para comprender la contribución de estos sistemas endógenos en la dependencia cannabinoide (Ledent y col., 1999; Valverde y col., 2000; Zimmer y col., 1999, 2001; Ghosland y col., 2002).

Artículo publicado en la revista "Journal of Neuroscience", 2002.

MODELOS DE COMPORTAMIENTO PARA EL ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES MOTIVACIONALES Y DE REFUERZO DE LOS CANNABINOIDES

Discriminación de drogas

Estudios anteriores identificaron las propiedades estimulantes discriminatorias del Δ^9 - tetrahidrocannabinol (THC), el principal componente psicoactivo del cannabis. Dado que los animales no se auto administran cannabinoides fácilmente, los estudios iniciales analizaron las propiedades subjetivas de los cannabinoides con esta tarea. Los animales asocian fácilmente las propiedades farmacológicas de bajas dosis de THC (0,20 mg/kg) con una correcta respuesta por una recompensa (es decir, comida) en una tarea de discriminación de drogas mediante dos palancas (Jarbe y col., 1976). Los efectos estimulantes discriminatorios del THC son farmacológicamente selectivos. Generalmente las drogas no cannabinoides no se sustituyen por THC mientras que las drogas miméticas a los cannabinoides se sustituyen completamente por THC en palomas, ratas y monos (Wiley y col., 1995). Un componente GABAérgico puede estar implicado en la discriminación de drogas cannabinoides, como desveló la sustitución parcial obtenida con diazepam (Wiley y Martin 1999). Los efectos discriminatorios de los cannabinoides se previenen con pretratamiento con el antagonista SR141716A del CB1R (Wiley y col., 1995). La anandamida y análogos estables de este endocannabinoide no se sustituyen completamente por THC, indicando un perfil farmacológico diferente para los cannabinoides sintéticos y los endocannabinoides (Wiley, 1999).

Paradigmas de condicionamiento preferencial al sitio y condicionamiento aversivo gustativo

Estudios iniciales con THC mostraron que este canabinoide obtenía respuestas aversivas tanto en el procedimiento CPP como en el procedimiento de condicionamiento aversivo gustativo (CTA) (Elsmore y Fletcher, 1972). El racional de estos test Pavlovianos es establecer asociaciones condicionadas entre ciertos entornos o ciertos gustos y las acciones motivacionales de la droga testada. Los efectos positivos de la recom-

pensa se asocian con sitios preferentes. Sin embargo, diversas drogas de abuso producen CTA cuando se emparejan con un cierto sabor. El THC y otros agonistas cannabinoides inducen CTA y aversión de sitio. Estos efectos aversivos son dependientes de dos variables: altas dosis inducen fuerte aversión mientras que dosis bajas inducen aversión solo cuando se prueban en animales elementales (Gardner y Vorel, 1998). De hecho, la preexposición a cannabinoides previo al condicionamiento elimina el componente aversivo de los efectos cannabinoides, ocasionando el desarrollo de CPP (Valjent y Maldonado, 2000). Estos efectos aversivos parecen estar mediados por CB1Rs (Chaperon y col., 1998) y ser dependientes de la transmisión endógena de dinorfina (Zimmer y col., 2001) mediante la activación de los receptores opioides κ (KORs) (Ghozland y col., 2002). El CPP inducido por agonistas cannabinoides se puede prevenir también bloqueando el CB1R (Navarro y col., 2001) y los sistemas endógenos opioides participantes en esta respuesta. En concordancia, el CPP inducido por THC fue suprimido en ratones KO deficientes en receptores opioides m (MORs) (Fig. 2) pero no se afectó en ratones que carecían de receptores opioides d (DORs) o KORs, sugiriendo una implicación selectiva de MORs en esta respuesta a THC (Ghozland y col., 2002). Esta interacción entre los sistemas cannabinoides y opioides parece ser bidireccional dado que los efectos de recompensa de la morfina en el paradigma CPP están bloqueados en ratones CB1R KO (Martin y col., 2000). Además, el antagonista SR141716A del CB1R bloquea la adquisición de CPP por morfina, así como los efectos de recompensa de otras drogas de abuso (Chaperón y col., 1998).

Auto estimulación intracraneal

Este paradigma de comportamiento permite la monitorización in vivo de los efectos de las drogas sobre los circuitos cerebrales de recompensa evaluando la auto descarga de estimulación eléctrica de recompensa de la rama medial del cerebro anterior. Las drogas capaces de activar los circuitos de recompensa facilitan la ICSS. Bajas dosis de THC mejoran la ICSS disminuyendo los umbrales de recompensa (Gardner y col., 1988). Este efecto varía en diferentes cepas de ratas. Las ratas de Lewis, que son muy sensibles a los refuer-

Tabla 1. Efectos de los cannabinoides psicoactivos sobre los paradigmas de comportamiento y neuroquímicos de la adicción a drogas

Efecto	Referencia
<p>Estudios de comportamiento</p> <p>Estímulos discriminativos en palomas, roedores y monos</p> <p>Auto estimulación intracraneal</p> <p>Inducción de condicionamiento preferencial al sitio</p> <p>Auto administración en roedores y monos</p> <p>Sensibilización de comportamiento y sensibilización cruzada con psicoestimulantes y opioides</p> <p>Inducción de dependencia y abstinencia cannabinoide</p> <p>Pérdida de acciones cannabinoideas en ratones knock out receptor cannabinoide CB1</p>	<p>Jarbe y col., 1976; Willey y col., 1995</p> <p>Gardner y col., 1988</p> <p>Valjent y Maldonado, 2000; Navarro y col., 2001</p> <p>Marbellota y col., 1998; Tanda y col., 2000; Fatorre y col., 2001</p> <p>Gorriti y col., 1999; Cadoni y col., 2001; Pontieri y col., 2001</p> <p>Pertwee y col., 1993; Aceto y col., 1996; Rodriguez de Fonseca y col., 1997; Hutcheson y col., 199</p> <p>Ledent y col., 1999; Zimmer y col., 1999</p>
<p>Correlaciones neurales</p> <p>Papel general de los receptores CB1 en el refuerzo y la recaída</p> <p>Activación aguda de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas</p> <p>Descenso de la actividad dopaminérgica tras abstinencia</p> <p>Cooperación con opioides endógenos</p> <p>Modulación del factor de liberación de la corticotropina y reclutamiento de sistemas de estrés durante la abstinencia</p>	<p>Martin y col., 2000; De Vries y col., 2001; Navarro y col., 2001</p> <p>French y col., 1997</p> <p>Diana y col., 1998</p> <p>Tanda y col., 1997; Valverde y col., 2000; Navarro y col., 2001</p> <p>Rodriguez de Fonseca y col., 1997</p>

Fig. 1 Dianas moleculares de las principales drogas de abuso. Los cannabinoides, como los opiáceos, activan un receptor apareado a una proteína G, en este caso el CB1R, que se acopla en los mecanismos de transducción, principalmente la adenilciclasa (AC) y los canales de calcio y potasio por medio de los pequeños receptores CRB1 que fijan las pequeñas proteínas de fijación GTP, $G_{s/olf}$ y $G_{i/o}$ modulando de este modo el potencial de membrana en reposo y las concentraciones intracelulares de AMPc. La consiguiente modificación de la actividad de las protein cinasas específicas, principalmente PKA, pero también las protein cinasas activadas por el mitógeno, ocasionan tanto las respuestas agudas (modulación del liberador del neurotransmisor o pulsos de estimulación) y las adaptaciones a largo plazo asociadas con la dependencia y la abstinencia.

zos positivos, muestran los efectos más robustos (Gardner y Vorel, 1998). El antagonista SR141716A del CB1R disminuye la sensibilidad a la estimulación eléctrica, un efecto observado también tras la retirada del tratamiento con THC (1 mg/kg) (Gardner y Vorel,

1998). Estas observaciones sugieren que la activación del CB1R en los circuitos de recompensa facilita los efectos de los reforzadores positiva, aunque la magnitud de este efecto ha sido cuestionada (Arnold y col., 2001). La naloxona bloquea los efectos facilitatorios

del THC sobre la ICSS, sugiriendo un componente opioide en estos efectos de recompensa inducidos por THC (Gardner y Vorel, 1998).

Auto administración intravenosa

Desde 1970, han fracasado todos los intentos de obtener un procedimiento robusto para la auto administración de THC. Este fracaso ha sido fundamental para reclamar un estatus diferencial para los cannabinoides con respecto a las principales drogas de abuso. La disponibilidad de nuevos compuestos miméticos de los cannabinoides que activan los CB1Rs y tienen propiedades farmacocinéticas diferentes al THC condujo a la primera observación de la administración intravenosa (ISA) de cannabinoides en ratones. Ratones libres de droga se auto administran el amino alkyndole WIN 55,212-2 (Martellotta y col., 1998), el cannabinoide bicíclico CP 55,940 y el derivado del THC, HU-210 (Navarro y col., 2001). Estos compuestos cubren las tres principales clases de compuestos químicos de tipo cannabinoide. Las ratas también muestran ISA (Fattore y col., 2001) de agonistas cannabinoides sintéticos. En todos los casos, se observa una relación de U-invertida entre la dosis cannabinoide y la frecuencia de inyección, para la mayoría de las drogas auto administradas. Aunque el THC es incapaz de mantener la ISA en ratones y ratas la auto administración de compuestos miméticos cannabinoides sintéticos fue contrarrestada por el agonista SR141716A, indicando un rol importante para los CB1Rs. El hecho de que los monos ardilla (Tanda y col., 2000) se auto administren THC, un efecto que puede ser evitado por el antagonismo de CB1R, indica diferencias específicas entre especies en las farmacocinéticas y farmacodinámicas del THC entre primates y roedores que imposibilitan de la auto administración de THC en modelos murinos. En cualquier caso, ambos paradigmas ISA requieren manipulaciones del estado motivacional del animal para alcanzar patrones estables de auto administración. Los roedores deben ser alimentados restringidamente, mientras la auto administración de THC en monos se alcanza tras la adquisición previa

de auto administración de cocaína. La auto administración de cannabinoides es dependiente no solo de CB1R si no que se observa también un componente opioide; la naloxona bloquea este comportamiento en ratones y ratas (Fattore y col., 2001; Navarro y col., 2001), mientras la naltrexona bloquea la ISA de THC en monos (Tanda y col., 1997, 2000). Esta interacción entre los sistemas cannabinoide y opioide es también bidireccional. La ISA de morfina se suprime en ratones KO CB1R (Ledent y col., 1999).

CORRELACIONES NEURALES DEL REFUERZO POSITIVO CANNABINOIDE

Las neuronas DA de las proyecciones ascendentes mesocorticolímbicas del área tegmental ventral (VTA) muestran una respuesta consistente a las principales drogas de abuso y parece ser un sustrato común para las propiedades de recompensa de las drogas de abuso. La mayoría de las drogas de abuso activan las neuronas DA del VTA, tal como se monitoriza por la liberación de DA en áreas terminales [especialmente el núcleo acumbens (NAc) y córtex prefrontal (PFC) o mediante estimulación de las neuronas DA del VTA. El THC y otras drogas miméticas cannabinoides incrementan el flujo de DA en el NAc y el PFC y aumenta la estimulación de células DA en el VTA (French y col., 1997). Este efecto no está causado por activación directa de neuronas DA porque no expresan CB1Rs. Aunque los efectos sobre la liberación de DA pueden estar bloqueados por el antagonista opioide naloxona (Tanda y col., 1997), no se puede bloquear la estimulación de la estimulación de DA en el VAT (French y col., 1997), sugiriendo un papel diferencial para los sistemas opioides sintéticos como un modulador de acciones cannabinoides en las células DA y los campos terminales. Los efectos cannabinoides pueden implicar también inputs glutamatérgicos y GABAérgicos hacia el NAc y VTA, porque los CB1Rs regulan la liberación de glutamato y GABA en estas áreas (Schlicker y Kathmann, 2001). Se han propuesto mecanismos postsinápticos adicionales implicando interacciones directas entre receptores DA D2 y CB1Rs (Giufreda y col., 1999). En concordancia con estas acciones de los cannabinoides en los circuitos

de recompensa del cerebro, la exposición repetida a los cannabinoides puede inducir sensibilización del comportamiento (Cadoni y col., 2001), similar a otras drogas de abuso. La administración crónica de cannabinoides también produce sensibilización cruzada con los efectos locomotores de los psicoestimulantes (Gorriti y col., 1999) y opioides (Pontieri y col., 2001).

Modelos de comportamiento para el estudio de la tolerancia, la dependencia y la abstinencia de cannabinoides

TOLERANCIA

La administración crónica de agonistas de CB1R conduce a la tolerancia para la mayoría de las respuestas. Por supuesto, diversos estudios han mostrado tolerancia a los efectos cannabinoides sobre la antinocicepción, locomoción, hipotermia, catalepsia, supresión de comportamiento operativo, tránsito gastrointestinal, peso corporal, acciones cardiovasculares, actividad anticonvulsionante, ataxia y liberación de corticosterona. Esta tolerancia se da en roedores, palomas, perros y monos (Abood y Martin, 1992). El desarrollo de tolerancia a cannabinoides es rápido, produciéndose en la segunda administración (Abood y Martin, 1992). La tolerancia es máxima tras un tratamiento cannabinoide a corto plazo (Bass y Martin).

En la tolerancia cannabinoide están implicados diferentes mecanismos farmacocinéticos, incluyendo cambios en la absorción de la droga, distribución, biotransformación y excreción. Sin embargo, el papel de tales mecanismos farmacocinéticos parece menor (Dewey y col., 1972). Por el contrario, los eventos farmacodinámicos juegan un papel crucial en la tolerancia cannabinoide. De hecho, durante la administración crónica de cannabinoides se produce un descenso significativo en bastantes áreas cerebrales del número total de CB1Rs (Rodríguez de la Fonseca y col., 1994) y niveles de RNAm CB1R (Romero y col., 1998). Un descenso extendido en los niveles de RNAm de las proteínas G_i-G_s acompaña al tratamiento crónico con cannabinoides (Rubino y col., 1997). Los cambios en la expresión de la G-proteína se relacionan con la desensibilización de CB1Rs. En las ratas tratadas crónicamente

con cannabinoides se ven en la mayoría de las regiones cerebrales una reducción de la fijación de cannabinoide estimulada por el agonista [35S]GTP_S (Sim y col., 1996).

Existe tolerancia cruzada entre diferentes agonistas CB1R exógenos en relación con la antinocicepción, hipolocomoción, catalepsia e hipotermia (Pertwee y col., 1993). También es frecuente la tolerancia cruzada entre compuestos opioides y cannabinoides. El THC y la morfina tienen tolerancia cruzada en ratones para la nocicepción y ritmo cardíaco (Hine, 1985). Sin embargo, no se ha reportado modificación (Martin, 1985) o incluso una potenciación (Melvin y col., 1993) de la antinocicepción en ratas dependientes de morfina. Se ha reportado también tolerancia cruzada entre agonistas CB1R y agonistas KOR en la antinocicepción (Rowen y col., 1998). De forma similar, la administración de oligodeoxinucleótidos antisense para bloquear la expresión KOR aumenta el desarrollo de tolerancia a THC (Rowen y col., 1998). El desarrollo de tolerancia a THC está ligeramente modificado en ratones KO KOR pero está inalterada tanto en ratones KO MOR o DOR (Ghozland y col., 2002). Estos resultados concuerdan con el aumento de la liberación del agonista endógeno KOR dinorfina inducida por THC agudo. Sin embargo, no parece haber correlación entre la liberación de dinorfina A inducida por THC y el desarrollo de tolerancia a la antinocicepción por THC (Mason y col., 1999), y esta tolerancia a THC no se modifica en ratones KO con el gen de la prodinorfina (Zimmer y col., 2001). De forma interesante, los ratones KO que carecen del gen de la pre-proencefalina muestran un descenso en el desarrollo de tolerancia a la antinocicepción THC y una ligera atenuación de la tolerancia a la hipolocomoción por THC (Fig. 2), sugiriendo la implicación de péptidos opioides endógenos derivados de este precursor (Valverde y col., 2000).

Dependencia cannabinoide y abstinencia

Diversos estudios han reportado la ausencia de signos somáticos de abstinencia espontánea tras tratamiento crónico con THC en roedores, palomas, perros y monos incluso a dosis extremadamente altas (Diana y col., 1998; Aceto y col., 2001). Sin embargo, un estudio

reciente ha reportado signos somáticos de abstinencia espontánea tras la interrupción brusca del tratamiento crónico con el agonista cannabinoide WIN 55,212-2 (Aceto y col., 2001), quizás debido a las diferentes propiedades farmacocinéticas de THC y WIN 55,212-2. Contrariamente, la administración del agonista SR141716A del CB1R en animales tratados crónicamente con THC pueden precipitar manifestaciones somáticas de abstinencia. En roedores, la abstinencia de cannabinoides se caracteriza por un gran número de signos somáticos y ausencia de manifestaciones vegetativas. Las manifestaciones vegetativas más características en los roedores son sacudidas de perro mojado, temblores de cabeza, enrojecimiento facial, temblores de las patas delanteras, ataxia, temblor corporal, postura encorvada, ptosis, piloerección, hipolocomoción, masticación, relamidos, enrojecimiento y rascado (Aceto y col., 2001; Hutcheson y col., 1998; Ledent y col., 1999). También se producen importantes fallos motores durante la abstinencia de cannabinoides (Hutcheson y col., 1998; Tzavara y col., 2000). Las dosis de THC requeridas para inducir dependencia en roedores son muy altas, y la abstinencia precipitada por SR141716A se ve tras la administración crónica de THC a dosis de 10-100 mg/kg día (Aceto y col., 1996, 2001; Hutcheson y col., 1998; Ledent y col., 1999; Tzavara y col., 2000). El CB1R media las manifestaciones somáticas de la abstinencia de cannabinoides. Por tanto, la administración de SR141716A en ratones KO CB1R que reciben tratamiento crónico con THC fracasa en precipitar cualquier manifestación de abstinencia de cannabinoides (Ledent y col., 1999).

Se han reportado interacciones bidireccionales entre dependencia a cannabinoides y opioides. La administración del antagonista SR141617A del CB1R precipita abstinencia en ratas dependientes de morfina, (Navarro y col., 1998) mientras la naloxona precipitó la abstinencia en ratas dependientes de cannabinoides (Navarro y col., 1998). Sin embargo, estas interacciones no se observan en ratones dependientes de opioides y cannabinoides tras desafío con naloxona y SR141716A (Litchman y col., 2001). Además, la seve-

ridad de la abstinencia cannabinoide no se modifica en ratones KO MOR, DOR o KOR (Ghozland y col., 2002) o en ratones KO prodinorfina (Zimmer y col., 2001) tratados crónicamente con THC. Sin embargo, la severidad de la abstinencia cannabinoide está disminuida en ratones KO dependientes de THC carentes del gen de la pre-proencefalina (Fig. 2) (Valverde y col., 2000) y en ratones KO MOR tratados crónicamente con dosis más altas de THC (Litchman y col., 2000). Por tanto, los péptidos opioides endógenos derivados de la pre-proencefalina son importantes para la expresión somática de la abstinencia cannabinoide actuando sobre los MOR y otros receptores opioides. Contrariamente, la severidad de la abstinencia de morfina está atenuada en ratones KO CB1R (Ledent y col., 1999). El uso combinatorio de ratones KO carentes de dos o tres receptores opioides clarificará estos hallazgos.

CORRELACIONES NEURALES DE LA ABSTINENCIA CANNABINOIDES

Aspectos comunes de los síndromes de abstinencia producidos por diversas drogas de abuso incluyen elevaciones de los niveles extracelulares de CRF en el sistema mesolímbico y una marcada inhibición de la actividad mesolímbica de DA (Koob, 1996). Tales cambios se han reportado durante la abstinencia cannabinoide. Durante el síndrome de abstinencia cannabinoide precipitado por SR141716A se produce en la amígdala central la liberación aumentada del CRF y el incremento de la inmunoreactividad Fos (Rodríguez de Fonseca y col., 1997). Esta alteración de la función CRF del sistema límbico puede mediar los síntomas tipo estrés y los efectos negativos que acompañan la abstinencia cannabinoide. En conformidad con esta hipótesis la estimulación espontánea de las neuronas DA del VTA está reducida durante la abstinencia (Diana y col. 1998) lo que probablemente está relacionado con las consecuencias aversivas y disfóricas de la abstinencia cannabinoide.

De forma similar a los opioides, la abstinencia cannabinoide se asocia con cambios compensatorios en la

vía del AMPc. Inicialmente, la activación aguda de CB1Rs inhibe la actividad adenilciclasa (Fig. 1). Contrariamente, la abstinencia de THC precipitada por SR141716A aumenta la actividad adenilciclasa in vivo (Hutcheson y col., 1998). A pesar de los mecanismos bioquímicos comunes, diferentes estructuras cerebrales están implicadas en las manifestaciones físicas de la abstinencia cannabinoide y opiode. Las estructuras del tronco encefálico, tales como el locus ceruleus son responsables de los signos somáticos de la abstinencia de opiodes (Maldonado y col., 1992) pero el cerebelo juega un papel crucial en la expresión somática de la abstinencia de THC (Hutcheson y col., 1998; Tzavara y col., 2000). Las actividades basal, forskolin y calcio/calmodulin estimuladas por adenilciclasa se incrementaron selectivamente durante la abstinencia cannabinoide en el cerebelo pero no en otras estructuras cerebrales (PFC, hipocampo, estriado y la materia gris

periacueductal) (Hutcheson y col., 1998). Además, la abstinencia cannabinoide está marcadamente reducida cuando la protein cinasa AMPc dependiente está activada en el cerebelo (Tzavara y col., 2000).

Conclusiones

Actualmente se dispone de diferentes modelos animales para evaluar la dependencia cannabinoide y la propensión al abuso. Estas propiedades cannabinoide se revelan en paradigmas similares a aquellos usados para otras drogas de abuso. Sin embargo, se requieren condiciones experimentales particulares para mostrar las propiedades de recompensa en los paradigmas CPP e ISA. De forma similar, la dependencia cannabinoide requiere típicamente altas dosis de agonista y desafío antagonista. Estos modelos han proporcionado una mejor comprensión de los mecanismos neurobiológicos implicados en las acciones del THC y han revelado características

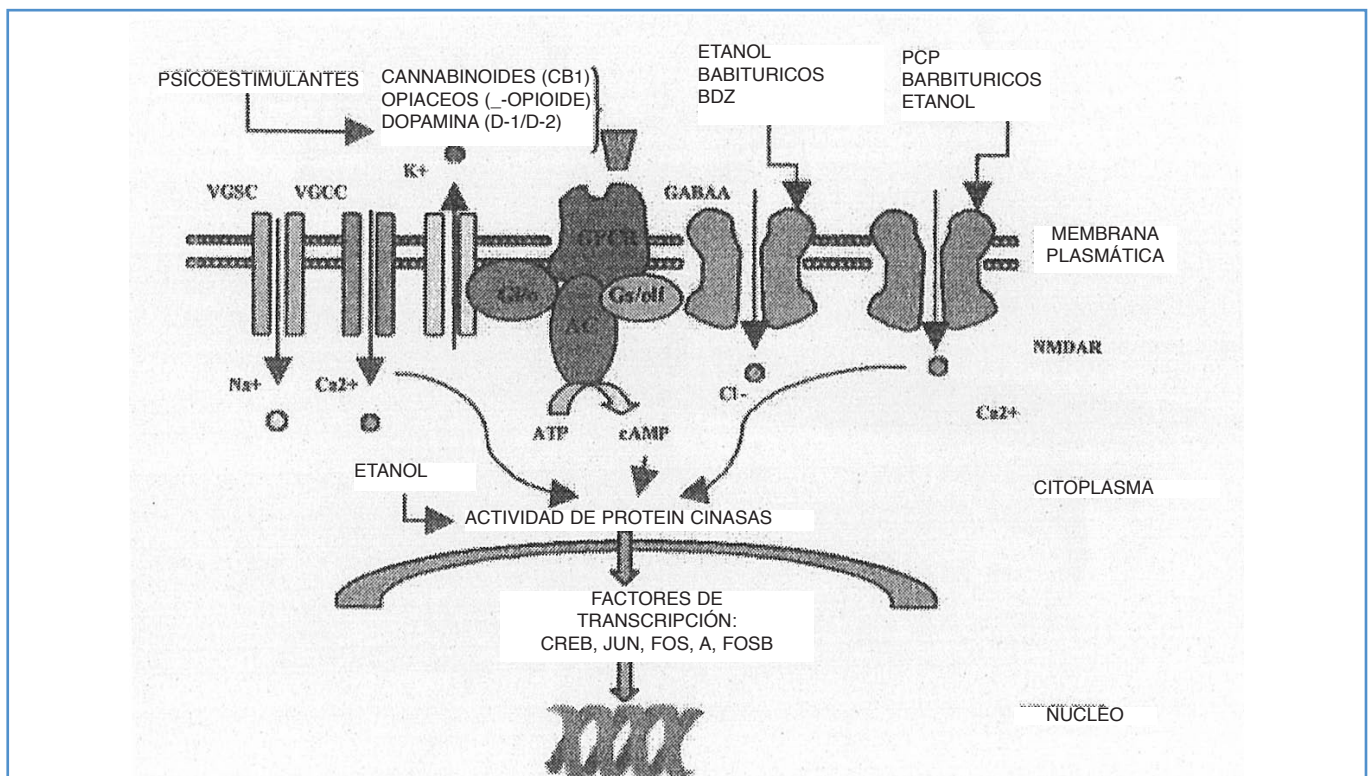


Fig. 1 Dianas moleculares de las principales drogas de abuso. Los cannabinoide, como los opiáceos, activan un receptor apareado a una proteína G, en este caso el CB1R, que se acopla en los mecanismos de transducción, principalmente la adenilciclasa (AC) y los canales de calcio y potasio por medio de las pequeñas proteínas de fijación GTP, Gs/olf y Gio modulando de este modo el potencial de membrana en reposo y las concentraciones intracelulares de AMPc. La consiguiente modificación de la actividad de las protein cinasas específicas, principalmente PKA, pero también las protein cinasas activadas por el mitógeno, ocasionan tanto las respuestas agudas (modulación del liberador del neurotransmisor o pulsos de estimulación) y las adaptaciones a largo plazo asociadas con la dependencia y la abstinencia.

comunes entre los cannabinoides y otras drogas de abuso en relación con los procesos adictivos. Por tanto, el sistema DA mesolímbico está claramente implicado en las propiedades de recompensa de los cannabinoides así como en las consecuencias motivacionales de la abstinencia cannabinoide. Una alteración de la función mesolímbica del CRF también está relacionada con los efectos disfóricos de la abstinencia cannabinoide. Las interacciones bidireccionales entre los sistemas cannabinoides endógenos y opioides son cruciales para las propiedades motivacionales de los cannabinoides y el desarrollo de la tolerancia y dependencia cannabinoide.

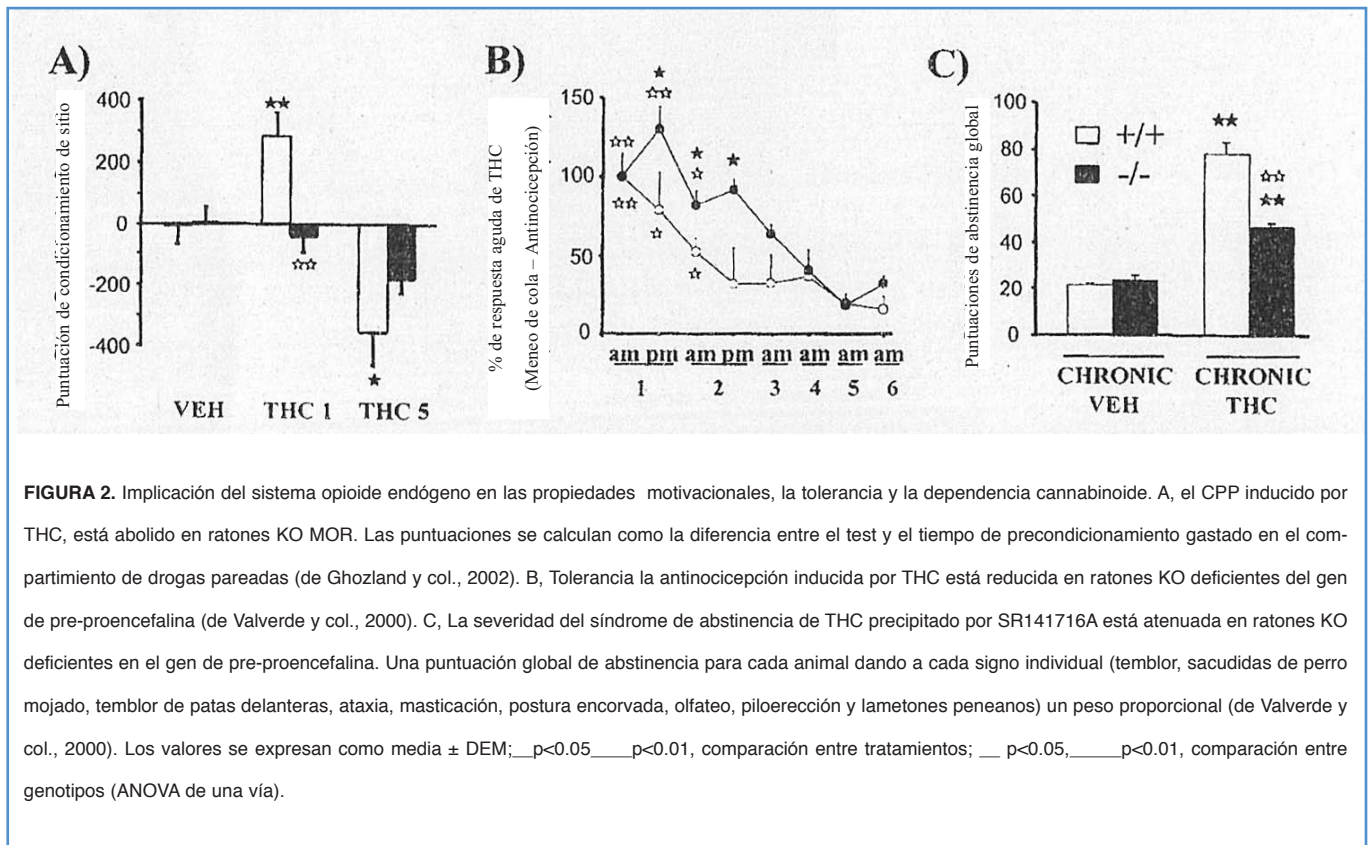


FIGURA 2. Implicación del sistema opioide endógeno en las propiedades motivacionales, la tolerancia y la dependencia cannabinoide. A, el CPP inducido por THC, está abolido en ratones KO MOR. Las puntuaciones se calculan como la diferencia entre el test y el tiempo de precondicionamiento gastado en el compartimiento de drogas pareadas (de Ghozland y col., 2002). B, Tolerancia la antinocicepción inducida por THC está reducida en ratones KO deficientes del gen de pre-proencefalina (de Valverde y col., 2000). C, La severidad del síndrome de abstinencia de THC precipitado por SR141716A está atenuada en ratones KO deficientes en el gen de pre-proencefalina. Una puntuación global de abstinencia para cada animal dando a cada signo individual (temblor, sacudidas de perro mojado, temblor de patas delanteras, ataxia, masticación, postura encorvada, olfateo, piloerección y lametones peneanos) un peso proporcional (de Valverde y col., 2000). Los valores se expresan como media \pm DEM; $^*p < 0.05$, $^{**}p < 0.01$, comparación entre tratamientos; $^*p < 0.05$, $^{**}p < 0.01$, comparación entre genotipos (ANOVA de una vía).