



**LA ADICCIÓN A LA NICOTINA:  
EL SISTEMA CANNABINOIDE  
COMO NUEVA DIANA TERAPEUTICA**

Rafael Maldonado  
Laboratorio e Neurofarmacología  
Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida  
Universidad Pompeu Fabra  
Barcelona

La adicción al tabaco representa una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados y constituye en el momento actual un problema sanitario de dimensiones dramáticas en los países en vías de desarrollo. Más de 4000 compuestos activos han podido ser identificados en el humo del tabaco. Entre ellos, la nicotina es el principal responsable de los procesos adictivos inducidos por su consumo. Actualmente, se está llevando a cabo una intensa investigación para conocer los mecanismos y sistemas de neurotransmisión implicados en estos procesos adictivos. Hasta la fecha, numerosos candidatos como el GABA, el glutamato, la noradrenalina, la serotonina, el factor liberador de corticotrofina, la dopamina y los péptidos opioides endógenos han sido propuestos (1). Otro candidato que ha adquirido un interés de particular relevancia para el tratamiento de la adicción a la nicotina es el sistema cannabinoide endógeno.

## **NICOTINA: MECANISMO DE ACCIÓN**

Los efectos farmacológicos inducidos por la nicotina tienen lugar a través de la activación de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs). Estos receptores se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central (SNC) y también en la periferia, y pertenecen a la familia de receptores acoplados a canales iónicos que se activan mediante la unión de un ligando. Estructuralmente, los nAChRs están compuestos por cinco subunidades proteicas. En el SNC, están constituidos por subunidades tipo a (a2-a10) y b (b2-b4), las cuales se combinan de

manera homomérica (p.e.  $\alpha 7$ ) o heteromérica (p.e.  $\alpha 4/\beta 2$ ) para generar una gran diversidad de subtipos de nAChRs con propiedades funcionales y farmacológicas diferentes.

A nivel central, la activación de los nAChRs produce efectos de tipo excitador sobre la transmisión sináptica. Estos receptores se encuentran principalmente ubicados en terminales de fibras presinápticas y su activación resulta en una facilitación de la liberación de neurotransmisores. Mediante la estimulación de los nAChRs centrales la nicotina es capaz de afectar una gran variedad de procesos fisiológicos y fisiopatológicos entre los que cabe destacar la transmisión del dolor, el control del movimiento, los procesos de aprendizaje y memoria, las respuestas emocionales y también la inducción de fenómenos de adicción.

## SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Los diferentes cannabinoides, sean naturales, sintéticos o endógenos inducen sus acciones farmacológicas mediante la activación de receptores específicos. En la actualidad se conocen dos tipos de receptores cannabinoides: los receptores CB1 y los receptores CB2. Los receptores CB1 se encuentran localizados de manera predominante en el SNC, aunque también podemos encontrarlos en tejidos periféricos. Los receptores CB2 se encuentran principalmente distribuidos en las células del sistema inmunitario. Existen datos que demuestran la existencia de un tercer tipo de receptor cannabinoide que todavía no ha sido clonado. Por otra parte, se han identificado diversas moléculas endógenas de carácter lipídico que son capaces de activar de una manera selectiva dichos receptores cannabinoides. Estas moléculas se denominan endocannabinoides y los dos más importantes son la anandamida y el 2-araquidonilglicerol.

En el SNC los receptores CB1 participan en la modulación de funciones similares a las descritas para los nAChRs, tales como la transmisión nociceptiva, la motricidad, las respuestas emocionales y los procesos de aprendizaje y memoria. Estos receptores son los principales responsables de las propiedades adictivas de los compuestos cannabinoides (2). Los receptores CB1 han sido igualmente relacionados con las propiedades adictivas de otras drogas de abuso como los opiáceos (2), el alcohol, la cocaína (3) y la MDMA, lo que sugiere que el sistema canna-

binoide podría ser un sustrato neurobiológico común para las propiedades adictivas de las drogas de abuso.

## **INTERACCIÓN ENTRE EL SISTEMA CANNABINOIDE Y LOS EFECTOS AGUDOS DE LA NICOTINA.**

Diversos estudios farmacológicos recientes han descrito la existencia de una interacción entre los efectos agudos que inducen los cannabinoides y la nicotina. Un primer estudio ha observado que la nicotina facilita la analgesia, hipolocomoción, bradicardia, hipotermia y los efectos ansiolíticos que induce la administración aguda del agonista cannabinoide D9-tetrahidrocannabinol (THC) (4). Esta acción facilitadora ejercida por la nicotina sobre los efectos del THC se observa también a nivel bioquímico. Así la co-administración de nicotina y THC aumenta la expresión de genes pertenecientes a la familia Fos, en varias estructuras cerebrales que están altamente inervadas por terminales dopaminérgicos (4). Este dato sugiere que la interacción entre la nicotina y los cannabinoides podría ocurrir a través de la activación del sistema dopaminérgico mesolímbico y mesocortical.

Por otro lado, mediante la utilización de ratones modificados genéticamente que carecen de los receptores cannabinoides CB1 (CB1 knockout), se ha estudiado la posible implicación de dichos receptores cannabinoides en los efectos farmacológicos inducidos por la administración aguda de nicotina. Mediante esta técnica se ha podido demostrar que la supresión de los receptores CB1 produce un aumento del efecto analgésico de la nicotina en un paradigma experimental que implica principalmente respuestas de tipo espinal (5), sugiriendo la posible existencia de una interacción entre la nicotina y los cannabinoides a dicho nivel.

## **PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA CANNABINOIDE EN LOS EFECTOS REFORZANTES DE LA NICOTINA**

Un aspecto importante para el inicio del proceso adictivo es la capacidad que tiene una droga para producir efectos reforzantes. La nicotina, al igual que otras drogas de abuso, induce efectos reforzantes en el animal de experimentación. Estos efectos se han puesto de manifiesto en diversos modelos comportamentales,

tales como el paradigma del condicionamiento espacial, la auto-administración intravenosa y la auto-estimulación intracraneal. Recientemente, los paradigmas de condicionamiento espacial y de auto-administración intravenosa han servido para estudiar la participación del sistema cannabinoide en los efectos reforzantes de la nicotina. El paradigma de condicionamiento espacial mide un proceso de aprendizaje en el que el animal muestra una preferencia por un contexto debido a la asociación contingente de la droga con dicho contexto. El procedimiento de auto-administración intravenosa es un modelo que revela el aprendizaje de un comportamiento operante en el animal que asemeja el consumo de una droga en humanos y representa una medida directa de las propiedades reforzantes de las drogas de abuso.

Mediante el paradigma de condicionamiento espacial se ha demostrado que la co-administración de dosis sub-efectivas de THC y nicotina induce efectos reforzantes (4), lo que sugiere una capacidad sinérgica de ambas drogas para inducir efectos adictivos. Estudios realizados en ratones knockout también han investigado la participación de los receptores cannabinoide CB1 en los efectos reforzantes de la nicotina. Así, se ha descrito una supresión de la preferencia espacial inducida por nicotina en los ratones mutantes (5), lo que indica que el receptor CB1 es esencial para la manifestación de los efectos reforzantes de la nicotina. En contraste con estos resultados, los ratones sin el receptor cannabinoide CB1 son capaces de auto-administrarse nicotina mediante un paradigma de auto-administración aguda. Posteriores estudios farmacológicos han corroborado el papel crucial de los receptores cannabinoide CB1 para la manifestación de los efectos gratificantes de la nicotina. En este sentido, se ha descrito que el bloqueo farmacológico de los receptores CB1 con el antagonista selectivo rimonabant suprime la respuesta de condicionamiento espacial inducida por nicotina, además de disminuir de manera importante la auto-administración de dicha droga en ratas (6).

Las propiedades gratificantes de la nicotina resultan de su interacción con los circuitos centrales responsables del refuerzo. Estos circuitos se originan en un grupo de neuronas dopaminérgicas localizadas en el área tegmental ventral cuyos axones proyectan hacia diversas estructuras del sistema límbico, incluido el núcleo accumbens, y que constituyen el denominado sistema dopaminérgico mesolímbico. De manera similar a otras drogas de abuso, la nicotina es capaz de incrementar la transmisión dopaminérgica mesolímbica, una respuesta neuroquímica que se ha relacionado con los efectos reforzantes de las drogas de abuso. El efecto facilitador de la nicotina sobre la actividad del circuito dopaminérgico mesolímbico

depende de una modificación en el balance funcional entre las aferencias excitatorias e inhibitorias que reciben las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, así como también del efecto directo de la nicotina sobre las propias neuronas dopaminérgicas. Estudios neuroquímicos de microdiálisis in vivo en el roedor han demostrado que el antagonista de los receptores CB1, rimonabant bloquea la liberación de dopamina en el núcleo accumbens inducida por la administración aguda de nicotina en ratas (6). Este resultado demuestra el mecanismo neuroquímico por el cual el antagonista cannabinoide es capaz de disminuir los efectos reforzantes de la nicotina. La liberación de dopamina en estructuras del sistema límbico también se ha relacionado con las respuestas condicionadas asociadas al consumo de las drogas de abuso. Estas respuestas son importantes para los procesos de recaída que se producen con gran frecuencia tras el cese del consumo de nicotina y otras drogas de abuso. En este sentido, se ha demostrado recientemente que el bloqueo farmacológico del receptor CB1 con rimonabant inhibe el re-establecimiento de un comportamiento de auto-administración de nicotina en ratas cuando se presentan estímulos previamente asociados con la obtención de la droga (7). Este resultado sugiere que el bloqueo de los receptores cannabinoides CB1 puede resultar una herramienta farmacológica de utilidad para evitar los fenómenos de recaída al consumo de tabaco.

El papel importante que desempeñan los receptores CB1 en los efectos reforzantes y las propiedades adictivas de la nicotina se ha confirmado también en el humano. Así, datos preliminares procedentes del estudio clínico en fase III STRATUS-US (“smoking cessation in smokers motivated to quit”) han demostrado que el tratamiento crónico con el antagonista rimonabant aumenta de una manera significativa la probabilidad de abandono de la adicción al tabaco (8). Este conjunto de datos preclínicos y clínicos sugiere que los antagonistas de los receptores cannabinoides CB1 representan una nueva estrategia farmacológica de gran utilidad para el tratamiento de la adicción al tabaco. La posibilidad de poder disponer de fármacos que actúen sobre este mecanismo de acción novedoso abre unas perspectivas terapéuticas de gran interés.

## **PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA CANNABINOIDE EN LA DEPENDENCIA FÍSICA DE NICOTINA**

El consumo repetido de nicotina induce un estado de dependencia física en el hombre que se revela por la aparición de un síndrome de abstinencia en aque-

llas personas que interrumpen dicho consumo al abandonar la adicción al tabaco (1). En humanos, el síndrome de abstinencia de nicotina comprende tanto síntomas de tipo físico como afectivos. La sintomatología física más representativa incluye bradicardia, malestar gastrointestinal y un aumento considerable del apetito. Dichos síntomas se acompañan de un estado de ansiedad, irritabilidad, disforia y dificultad en la concentración. En el animal de experimentación, el síndrome de abstinencia de nicotina puede aparecer espontáneamente después de finalizar un tratamiento crónico con nicotina o puede precipitarse de forma brusca mediante la administración de antagonistas nicotínicos tales como la mecamilamina y la dihidro-b-eritroidina. Análogamente al síndrome de abstinencia en humanos, el descrito en roedores se caracteriza por la aparición de signos físicos y manifestaciones afectivas. En la actualidad, disponemos de modelos de experimentación en animales que reproducen tanto los aspectos físicos como las manifestaciones emocionales del síndrome de abstinencia de nicotina. Los signos físicos más representativos de la abstinencia de nicotina en roedores incluyen constricciones abdominales, contracciones de los músculos faciales, movimientos compulsivos de rascado, intentos de escape, lameteo de los genitales, temblores y sacudidas de cabeza y tronco. Por otro lado, la sintomatología emocional de tipo disfórico asociada a la abstinencia de nicotina se ha puesto de manifiesto en roedores mediante modelos de auto-estimulación intracraneal y de condicionamiento espacial. En este sentido, el síndrome de abstinencia de nicotina produce un aumento del umbral requerido para producir refuerzo mediante estimulación eléctrica intracraneal, así como una aversión espacial en ratas. A nivel bioquímico, la abstinencia de nicotina en roedores se ha asociado con una disminución de la liberación de dopamina, un aumento de la actividad adenilato ciclasa y un aumento de la expresión del gen precoz c-Fos principalmente en determinadas áreas del sistema límbico como la amígdala y el núcleo accumbens. Estos cambios neuroquímicos en el sistema límbico estarían relacionados con las manifestaciones emocionales de la abstinencia de nicotina (1).

Diversos estudios han evaluado la posible participación del sistema cannabinoide en los fenómenos de dependencia de nicotina. Los ratones knockout deficientes en el receptor cannabinoide CB1 presentan un síndrome de abstinencia de nicotina similar a los ratones normales (5). En acuerdo con estos resultados, estudios farmacológicos posteriores han mostrado que el bloqueo selectivo de los receptores CB1 mediante rimonabant no es capaz de precipitar la aparición signos físicos de abstinencia en animales tratados crónicamente con nicotina (9), lo que

sugiere que los receptores CB1 no están directamente implicados en las manifestaciones somáticas de la abstinencia nicotínica. Estudios bioquímicos también apoyan estos hallazgos. En este sentido no se han observado cambios adaptativos que afecten la densidad y funcionalidad de los receptores CB1 después de un tratamiento crónico con nicotina en ratones (9). Resultados similares han sido descritos en estudios de densidad de receptores CB1 en ratas que han recibido nicotina en crónico (10). No obstante, la administración crónica de nicotina produce un incremento de los niveles del endocannabinoide anandamida que afecta de una manera selectiva a determinadas estructuras límbicas como el núcleo accumbens (10). Dicho incremento podría participar en la consolidación del proceso adictivo inducido por la nicotina así como en las alteraciones de la ingesta alimentaria que aparecen tras el cese del consumo de tabaco. La posibilidad de utilizar un antagonista cannabinoide para el tratamiento de la adicción al tabaco resultaría también de utilidad para combatir aquellas manifestaciones que se pudieran asociar al incremento de la actividad cannabinoide a nivel del sistema límbico.

Aunque la supresión genética o el bloqueo farmacológico del receptor CB1 no parece alterar el desarrollo y la expresión de la dependencia física de nicotina, la activación farmacológica de estos receptores cannabinoideos modifica la severidad de la abstinencia nicotínica. En efecto, la administración aguda de THC atenúa las manifestaciones somáticas de la abstinencia de nicotina en ratones, así como los aspectos motivacionales aversivos asociados a la abstinencia (9).

Este conjunto de resultados sugieren que la actividad tónica del sistema endocannabinoide en aquellas estructuras responsables de la dependencia física de nicotina no es lo suficientemente elevada como para participar en el desarrollo de dicho componente físico. Sin embargo la activación de los receptores cannabinoideos mediante agonistas exógenos es capaz de atenuar el conjunto de manifestaciones asociadas al síndrome de abstinencia nicotínico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kenny PJ, Markou A. Neurobiology of the nicotine withdrawal syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;70:531-549.

2. Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitet F, Aubert JF, Beslot F et al. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999;283:401-404.

3. Soria G, Mendizábal V, Touriño C, Robledo P, Ledent C, Parmentier M et al. Lack of CB1 Cannabinoid Receptor Impairs Cocaine Self-Administration. *Neuropsychopharmacology* 2005 (En prensa).

4. Valjent E, Mitchell JM, Besson MJ, Caboche J, Maldonado R. Behavioral and biochemical evidence for interactions between Delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *Br J Pharmacol* 2002;135:564-578.

5. Castañé A, Valjent E, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. Lack of CB1 cannabinoid receptors modifies nicotine behavioural responses, but not nicotine abstinence. *Neuropharmacology* 2002;43:857-867.

6. Cohen C, Perrault G, Voltz C, Steinberg R, Soubrie P. SR141716, a central cannabinoid (CB(1)) receptor antagonist, blocks the motivational and DA-releasing effects of nicotine in rats. *Behav Pharmacol* 2002;13:451-463.

7. Cohen C, Perrault G, Griebel G, Soubrie P. Nicotine-associated cues maintain nicotine-seeking behavior in rats several weeks after nicotine withdrawal: reversal by the cannabinoid (CB1) receptor antagonist, rimonabant (SR141716). *Neuropsychopharmacology* 2005;30:145-155.

8. Anthenelli RM, Despres JP. Effects of Rimonabant in the reduction of major cardiovascular risk factors. Results from the STRATUS-US trial (smoking ces-

sation in smokers motivated to quit), in American College of C-ardiology 2004 53rd Annual Scientific Session. New Orleans, LA.

9. Balerio GN, Aso E, Berrendero F, Murtra P, Maldonado R. Delta9-tetrahydrocannabinol decreases somatic and motivational manifestations of nicotine withdrawal in mice. *Eur J Neurosci* 2004;20:2737-2748.

10. González S, Cascio MG, Fernández-Ruiz J, Fezza F, Di Marzo V, Ramos JA. Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chronic-ally exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Brain Res* 2002;954:73-81.