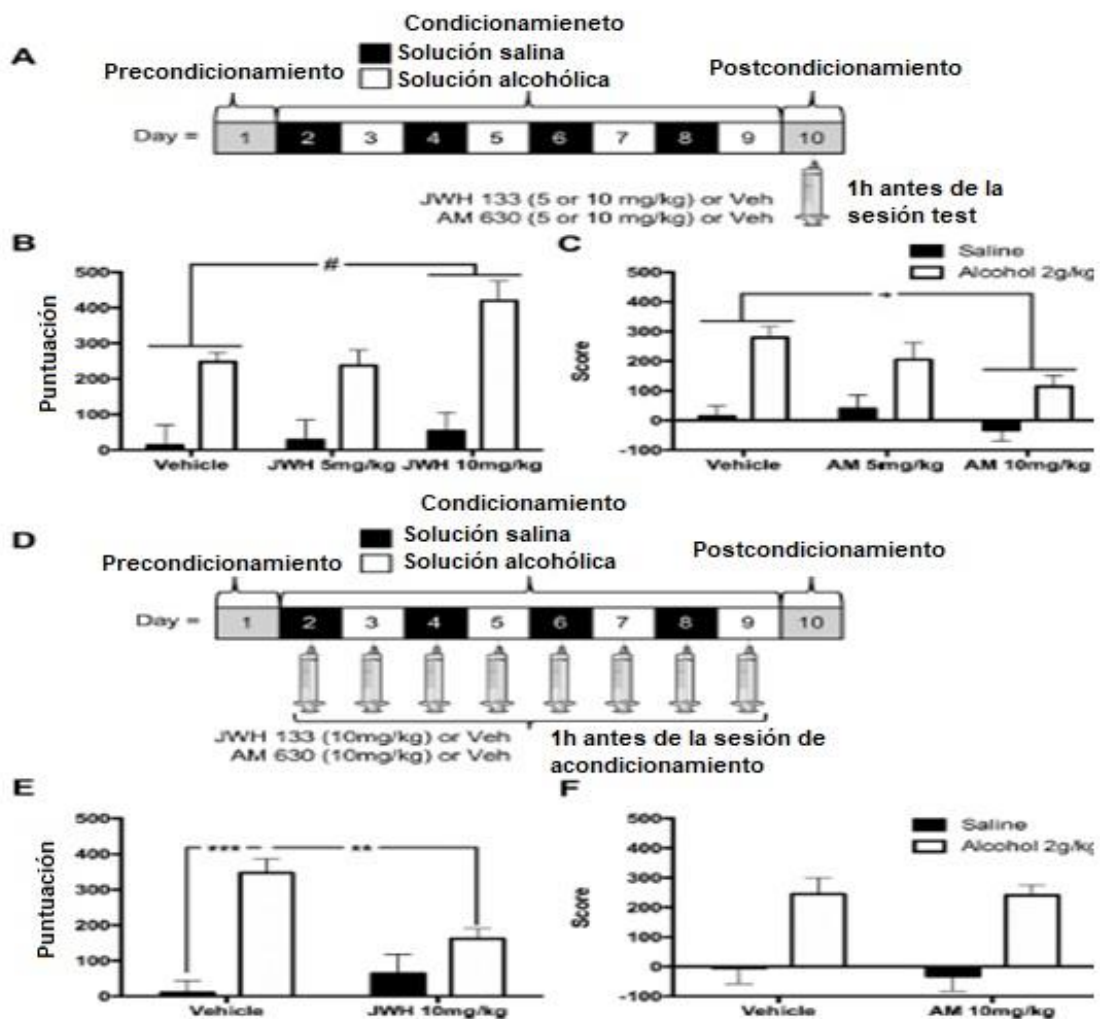


con el **JWH133** (ver *Figura 14*, paneles D, E y F). Por el contrario, con 10 mg/kg (i.p.) de **AM630** se aprecia una disminución del tiempo pasado en el comportamiento condicionado si su administración se produce el día de evaluación del condicionamiento, mientras que no cuando se realiza durante las sesiones de condicionamiento. Estas diferencias dependientes del momento de la administración del fármaco sugieren que la manipulación farmacológica, con agonistas y antagonistas, del rCB₂ podría modular tanto la adquisición como la expresión de CPL incluso de forma opuesta ⁶⁶.

Figura 14. Efecto de la administración de JWH133 y AM630 el día que se evalúa la preferencia por el comportamiento condicionado (A, B y C) y cuando se administra repetidamente una hora antes de las sesiones de condicionamiento a etanol (D, E y F). Imagen extraída de "Martín-Sánchez y cols" ⁶⁶



Todos estos hallazgos resultan coherentes con los observados en ratones modificados genéticamente (CB₂KO). La estimulación del rCB₂ con agonistas parece ser una posible vía para la disminución de los efectos reforzantes del alcohol y, por lo tanto, resulta factible su consideración como posible candidato para el desarrollo farmacológico terapéutico del TUA. Por otro lado, las discrepancias sobre los efectos de la regulación farmacológica del rCB₂ sobre la preferencia y motivación por el consumo de alcohol, observadas anteriormente en distintos ensayos con animales, se atribuyen a diversas circunstancias experimentales como: el empleo de diferentes cepas de ratón, el uso de distintos paradigmas experimentales, dosis de fármaco administradas, vías de administración e incluso pautas empleadas.



6. DISCUSIÓN

Los resultados recopilados corroboran la participación del sistema endocannabinoide en la regulación del sistema de recompensa dopaminérgico mesolímbico-mesocortical, común a todas las drogas de abuso incluido el alcohol. Esto favorece el estudio exhaustivo de los elementos que forman parte de este sistema para la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas que permitan mejorar el tratamiento farmacológico del TUA.

Por un lado, se observó tanto en modelos animales como en tejido post mórtem humano que, tras la exposición aguda y crónica de alcohol, se produce una disminución de la densidad y funcionalidad del rCB₁ en el NAc. Esto lleva al planteamiento posterior de estudios de manipulación genética con el fin de comprobar la implicación del rCB₁ en los efectos reforzantes y motivacionales del alcohol. Cuando se elimina dicho receptor en roedores (CB₁KO), disminuye la liberación de dopamina asociada al refuerzo positivo del consumo. Este efecto se ve replicado cuando se administra un antagonista/agonista inverso del receptor CB₁, siendo el SR141716A (rimonabant) el fármaco más empleado en este tipo de ensayos. El hecho de que se observen efectos contrarios sobre el refuerzo que produce el alcohol cuando se administra una agonista (CP-55,940 o WIN-55,221) o a un antagonista (rimonabant) del rCB₁ en ratones, revela la implicación directa de este receptor reflejada en el comportamiento de preferencia o aversión por el consumo de alcohol en roedores respectivamente. De forma conjunta, estos datos sugieren que la eliminación genética o el bloqueo farmacológico del rCB₁ reduce las propiedades reforzantes del alcohol.

Después de la gran cantidad de estudios con modelos animales en diversos paradigmas experimentales, resulta acertado llevar a cabo ensayos clínicos en pacientes con TUA para valorar la eficacia del rimonabant en el periodo de deshabitación. Desafortunadamente, estos ensayos no mostraron resultados favorables respecto a la eficacia del fármaco y, aunque el número de ensayos fue escaso (solo 2), se abandonó esta estrategia terapéutica a causa de la aparición de efectos adversos graves cuando el rimonabant (Acomplia®) fue empleado para el tratamiento de la obesidad.

A pesar de renunciar al empleo de antagonistas del rCB₁ para el tratamiento farmacológico del TUA por los motivos mencionados anteriormente, también se consideró al rCB₂ como una nueva diana terapéutica tras estudiar su implicación funcional en los efectos de drogas de abuso como el alcohol. El descubrimiento de la presencia del rCB₂ en áreas cerebrales que forman parte del sistema de recompensa, su implicación en la liberación de dopamina en el NAc, y la disminución de la expresión de este receptor en ratones (con preferencia elevada por el consumo de etanol), sustentan la hipótesis anterior. Por lo tanto, se optó por la manipulación genética y farmacológica del rCB₂ con el fin de conocer el papel que podría desempeñar en la regulación de diferentes rasgos conductuales relacionados con el proceso adictivo como el refuerzo, la motivación, la recaída, los efectos psicomotores y los síntomas asociados al síndrome de abstinencia.

En roedores carentes del rCB₂ (CB₂KO) se observó una mayor vulnerabilidad por el consumo de alcohol que los WT, así como un aumento en la expresión basal de receptor mu (μ)-opioide en el NAc y del gen TH bajo la administración aguda y crónica de etanol. De estos resultados se podría inferir que el rCB₂ normalmente inhibe la activación neuronal dopaminérgica en la vía mesolímbica resultando en una reducción de los efectos gratificantes asociados en respuesta al alcohol. Esta hipótesis adquirió más fuerza con la publicación de varios estudios que evaluaban de manera específica la modulación de la liberación de dopamina mediada por el rCB₂ mediante aproximaciones genéticas y farmacológicas. Por tanto, se sugirió que el uso de agonistas del receptor mencionado podría resultar adecuado para el tratamiento del TUA.

No obstante, existen discrepancias entre los resultados obtenidos sobre la modulación farmacológica del rCB₂. Algunos ensayos con roedores afirman que el tratamiento con agonistas disminuye la motivación y consumo de etanol, mientras que los antagonistas producen el efecto contrario. Sin embargo, también existen ensayos en los que la administración de ambos no presenta efectos significativos, e incluso que la activación del rCB₂ puede producir efectos opuestos.

En conclusión, se puede recalcar que, a pesar de los avances logrados en los últimos años, todavía es necesario estudiar causas adicionales que ayuden a mejorar el conocimiento sobre la implicación del rCB₂ en el TUA. Por ejemplo, se conoce que dicho receptor está íntimamente ligado a la regulación del estrés y la ansiedad, factores que a su vez se correlacionan con una mayor tendencia a desarrollar TUA. Asimismo, se ha descrito que el efecto de la manipulación farmacológica del rCB₂, con agonistas o antagonistas en modelos de consumo de alcohol estaría influido por la presencia de factores estresantes. Desde el punto de vista farmacológico, son necesarios los diseños que valoren mayores rangos de dosis, teniendo en cuenta que los efectos de los compuestos agonistas y antagonistas del rCB₂ disponibles actualmente pueden verse alterados dependiendo principalmente de la dosis que se administre, hecho que condiciona aspectos críticos como la selectividad, la afinidad o el tipo de efecto farmacológico. Además, sería interesante emplear otros paradigmas experimentales que evalúen el papel del rCB₂ de forma específica sobre rasgos asociados a la recaída, la abstinencia o la sensibilización psicomotora, dado que desde un punto de vista traslacional son aspectos clave en el tratamiento de deshabitación de un paciente con TUA. Otros aspectos interesantes que hasta el momento no se han explorado son: 1) el efecto dependiente del género, incluyendo para ello roedores hembras que tienen una mayor vulnerabilidad por el consumo de alcohol y que probablemente van a responder de forma diferente; 2) la administración concomitante de fármacos ya empleados en la clínica del TUA con el objetivo de evaluar posibles efectos sinérgicos; y 3) el diseño de moduladores alostéricos que permitan incrementar el efecto mediado por los ligandos cannabinoides endógenos, especialmente el 2-AG.

7. CONCLUSIONES

- Una de las limitaciones del tratamiento farmacológico disponible actualmente para el TUA es el considerado porcentaje de fracasos terapéuticos que presenta.
- El sistema endocannabinoide está totalmente involucrado en la regulación del sistema de recompensa dopaminérgico mesolímbico-mesocortical y, por lo tanto, su modulación farmacológica resulta prometedora en su futura aplicación en el tratamiento del TUA.
- La eliminación del receptor CB₁ (CB₁KO) mediante manipulación genética y la modulación farmacológica del mismo con la administración de antagonistas reduce la preferencia y motivación por el consumo de etanol en roedores.
- El antagonista del receptor CB₁, rimonabant, resulta ineficaz cuando se traslada a la práctica clínica en pacientes con TUA y, por lo tanto, se abandona esta estrategia terapéutica.
- El receptor CB₂ participa en la función reguladora del sistema de recompensa dopaminérgico mesolímbico-mesocortical, modulando la liberación de dopamina tras el consumo de alcohol.
- La eliminación del receptor CB₂, mediante manipulación genética, produce un aumento de la liberación de dopamina tras el consumo de etanol y, en general, la activación del receptor CB₂ mediante el uso de agonistas reduce el consumo de etanol y la motivación por la adquisición de este en roedores.
- La modulación farmacológica del receptor CB₂ resulta prometedora para ser evaluada como posible estrategia terapéutica en el tratamiento de TUA. No obstante, es necesario llevar a cabo mayor cantidad y tipos de ensayos que esclarezcan el rol de dicho receptor en los efectos conductuales y neurobiológicos del alcohol.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. López, A., et al., *ORIGEN Y EVOLUCIÓN DEL TÉRMINO " ALCOHOL "*. Cuaderno de Economía, 2003: p. 81-84.
2. García Gutiérrez, E., et al., *Alcoholismo y sociedad, tendencias actuales*. Revista Cubana de Medicina Militar, 2004. **33**: p. 0-0.
3. *Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España (Resumen ejecutivo)*. 2018, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Gobierno de España.
4. Parada, M., et al., *Definición del concepto de consumo intensivo de alcohol adolescente (binge drinking)*. 2011, 2011. **23**(1): p. 11.
5. Contreras, A., et al., *Age-Dependent Effects of Acute Alcohol Administration in the Hippocampal Phosphoproteome*. Chem Res Toxicol, 2017. **30**(12): p. 2165-2173.
6. Valero, M.J.R., *Abuso de drogas en adolescentes y jóvenes y vulnerabilidad familiar*. 2013, Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC).
7. *Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España 2018*, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Gobierno de España.
8. *Global status report on alcohol and health 2018*. 2018, World Health Organization.
9. Association, A.P., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* Vol. IV. 1952.
10. Association, A.P., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Vol. V. 2013.
11. Heilig, M., et al., *Pharmacogenetic approaches to the treatment of alcohol addiction*. Nat Rev Neurosci, 2011. **12**(11): p. 670-84.
12. Saíz-Martínez P.A., G.-G.-P.M.P., Bobes-García, J., *Abordaje terapéutico de los alcoholismos* Trastornos Adictivos, 2000. **2** (3).
13. Marusi , S., V. Thaller, and N. Javornik, *Psicofarmacoterapia en el tratamiento de los trastornos relacionados con el alcohol*. The European journal of psychiatry (edición en español), 2004. **18**: p. 249-258.
14. Ponce, G., M. Jiménez-Arriero, and G. Rubio, *Tratamiento farmacológico de la dependencia alcohólica*. Trastornos Adictivos, 2003. **5**(1): p. 27-32.
15. Rosner, S., et al., *Acamprosate for alcohol dependence*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(9): p. Cd004332.
16. Walker, B.M. and G.F. Koob, *Pharmacological evidence for a motivational role of kappa-opioid systems in ethanol dependence*. Neuropsychopharmacology, 2008. **33**(3): p. 643-52.
17. Miranda, C.P.J.J.F., *Manual de Adicciones pra Médicos especialistas en Formación*, ed. Socidroalcohol. 2018, Valencia.
18. Guglielmo, R., et al., *Topiramate in Alcohol Use Disorders: Review and Update*. CNS Drugs, 2015. **29**(5): p. 383-95.
19. Finney, J.W., A.C. Hahn, and R.H. Moos, *The effectiveness of inpatient and outpatient treatment for alcohol abuse: the need to focus on mediators and moderators of setting effects*. Addiction, 1996. **91**(12): p. 1773-96; discussion 1803-20.

20. Galiegue, S., et al., *Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations*. Eur J Biochem, 1995. **232**(1): p. 54-61.
21. Ishac, E.J., et al., *Inhibition of exocytotic noradrenaline release by presynaptic cannabinoid CB1 receptors on peripheral sympathetic nerves*. Br J Pharmacol, 1996. **118**(8): p. 2023-8.
22. Van Sickle, M.D., et al., *Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors*. Science, 2005. **310**(5746): p. 329-32.
23. Arévalo-Martín. *Guía Básica sobre los Cannabinoides*. 2002; Available from: <http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/cannabinoides.pdf>.
24. Fezza, F., et al., *Noladin ether, a putative novel endocannabinoid: inactivation mechanisms and a sensitive method for its quantification in rat tissues*. FEBS Lett, 2002. **513**(2-3): p. 294-8.
25. Bisogno, T., et al., *Brain regional distribution of endocannabinoids: implications for their biosynthesis and biological function*. Biochem Biophys Res Commun, 1999. **256**(2): p. 377-80.
26. Wilson, R.I. and R.A. Nicoll, *Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses*. Nature, 2001. **410**(6828): p. 588-92.
27. León-Regal M, G.-O.L., León-Valdés A, de-Armas-García J, Urquiza-Hurtado A, Rodríguez-Caña G. , *Bases neurobiológicas de la adicción al alcohol*. Finlay, 2014. **4** (1).
28. Basavarajappa, B.S., T.B. Cooper, and B.L. Hungund, *Chronic ethanol administration down-regulates cannabinoid receptors in mouse brain synaptic plasma membrane*. Brain Res, 1998. **793**(1-2): p. 212-8.
29. Pineda-Ortiz, J. and M. Torrecilla-Sesma, *Mecanismos neurobiológicos de la adicción a drogas*. Trastornos Adictivos, 1999. **1**(1): p. 13-21.
30. Pava, M.J. and J.J. Woodward, *A review of the interactions between alcohol and the endocannabinoid system: implications for alcohol dependence and future directions for research*. Alcohol, 2012. **46**(3): p. 185-204.
31. Basavarajappa, B.S., *Endocannabinoid System and Alcohol Abuse Disorders*. Adv Exp Med Biol, 2019. **1162**: p. 89-127.
32. Hungund, B.L. and B.S. Basavarajappa, *Role of endocannabinoids and cannabinoid CB1 receptors in alcohol-related behaviors*. Ann N Y Acad Sci, 2004. **1025**: p. 515-27.
33. Henderson-Redmond, A.N., J. Guindon, and D.J. Morgan, *Roles for the endocannabinoid system in ethanol-motivated behavior*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2016. **65**: p. 330-9.
34. Javier Milara, M.B., Enrique Soler, Raúl Ferrando, *Rimonabant: una nueva perspectiva en el tratamiento de las conductas adictivas*. Revista Española de Drogodependencias, 2006. **31** (1): p. 67-68.
35. Vinod, K.Y., et al., *Genetic and pharmacological manipulations of the CB(1) receptor alter ethanol preference and dependence in ethanol preferring and nonpreferring mice*. Synapse, 2008. **62**(8): p. 574-81.

36. Freedland, C.S., et al., *Effects of SR141716A on ethanol and sucrose self-administration*. Alcohol Clin Exp Res, 2001. **25**(2): p. 277-82.
37. Colombo, G., et al., *The cannabinoid CB1 receptor antagonist, rimonabant, as a promising pharmacotherapy for alcohol dependence: preclinical evidence*. Mol Neurobiol, 2007. **36**(1): p. 102-12.
38. Hansson, A.C., et al., *Genetic impairment of frontocortical endocannabinoid degradation and high alcohol preference*. Neuropsychopharmacology, 2007. **32**(1): p. 117-26.
39. Cippitelli, A., et al., *Cannabinoid CB1 receptor antagonism reduces conditioned reinstatement of ethanol-seeking behavior in rats*. Eur J Neurosci, 2005. **21**(8): p. 2243-51.
40. Colombo, G., et al., *Reduction of voluntary ethanol intake in ethanol-preferring sP rats by the cannabinoid antagonist SR-141716*. Alcohol Alcohol, 1998. **33**(2): p. 126-30.
41. Serra, S., et al., *Blockade by the cannabinoid CB(1) receptor antagonist, SR 141716, of alcohol deprivation effect in alcohol-preferring rats*. Eur J Pharmacol, 2002. **443**(1-3): p. 95-7.
42. Dyr, W., J. Ligieza, and W. Kostowski, *The effect of cannabinoid CB(1) receptor antagonist rimonabant (SR-141716) on ethanol drinking in high-preferring rats*. Alcohol, 2008. **42**(6): p. 509-12.
43. Pavon, F.J., et al., *Antiobesity effects of the novel in vivo neutral cannabinoid receptor antagonist 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-3-hexyl-1H-1,2,4-triazole--LH 21*. Neuropharmacology, 2006. **51**(2): p. 358-66.
44. de Bruin, N.M., et al., *SLV330, a cannabinoid CB(1) receptor antagonist, attenuates ethanol and nicotine seeking and improves inhibitory response control in rats*. Behav Brain Res, 2011. **217**(2): p. 408-15.
45. Lallemand, F. and P. De Witte, *SR147778, a CB1 cannabinoid receptor antagonist, suppresses ethanol preference in chronically alcoholized Wistar rats*. Alcohol, 2006. **39**(3): p. 125-34.
46. Vasiljevik, T., et al., *Design, synthesis, and biological evaluation of aminoalkylindole derivatives as cannabinoid receptor ligands with potential for treatment of alcohol abuse*. J Med Chem, 2013. **56**(11): p. 4537-50.
47. Alen, F., et al., *PPARalpha/CB1 receptor dual ligands as a novel therapy for alcohol use disorder: Evaluation of a novel oleic acid conjugate in preclinical rat models*. Biochem Pharmacol, 2018. **157**: p. 235-243.
48. George, D.T., et al., *Rimonabant (SR141716) has no effect on alcohol self-administration or endocrine measures in nontreatment-seeking heavy alcohol drinkers*. Psychopharmacology (Berl), 2010. **208**(1): p. 37-44.
49. Erdozain, A.M., J.J. Meana, and L.F. Callado, *Implicación del sistema cannabinoide endógeno en el alcoholismo*. Trastornos Adictivos, 2009. **11**(2): p. 85-95.
50. Maccioni, P., G. Colombo, and M.A. Carai, *Blockade of the cannabinoid CB1 receptor and alcohol dependence: preclinical evidence and preliminary clinical data*. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2010. **9**(1): p. 55-9.

51. Erdozain, A.M. and L.F. Callado, *Involvement of the endocannabinoid system in alcohol dependence: the biochemical, behavioral and genetic evidence*. Drug Alcohol Depend, 2011. **117**(2-3): p. 102-10.
52. Kleczkowska, P., et al., *Cannabinoid Ligands and Alcohol Addiction: A Promising Therapeutic Tool or a Humbug?* Neurotox Res, 2016. **29**(1): p. 173-96.
53. *Ficha técnica Antabus 250 mg comprimidos*. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/12723/12723_ft.pdf.
54. Manzanares, J., et al., *Role of the endocannabinoid system in drug addiction*. Biochem Pharmacol, 2018. **157**: p. 108-121.
55. Zhang, H.Y., et al., *Cannabinoid CB2 receptors modulate midbrain dopamine neuronal activity and dopamine-related behavior in mice*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. **111**(46): p. E5007-15.
56. Xi, Z.X., et al., *Brain cannabinoid CB₂ receptors modulate cocaine's actions in mice*. Nat Neurosci, 2011. **14**(9): p. 1160-6.
57. Zhang, H.Y., et al., *Expression of functional cannabinoid CB2 receptor in VTA dopamine neurons in rats*. Addict Biol, 2017. **22**(3): p. 752-765.
58. Onaivi, E.S., et al., *Behavioral effects of CB2 cannabinoid receptor activation and its influence on food and alcohol consumption*. Ann N Y Acad Sci, 2008. **1139**: p. 426-33.
59. Onaivi, E.S., et al., *Functional expression of brain neuronal CB2 cannabinoid receptors are involved in the effects of drugs of abuse and in depression*. Ann N Y Acad Sci, 2008. **1139**: p. 434-49.
60. Sanchez-Marin, L., et al., *Effects of Intermittent Alcohol Exposure on Emotion and Cognition: A Potential Role for the Endogenous Cannabinoid System and Neuroinflammation*. Front Behav Neurosci, 2017. **11**: p. 15.
61. Ortega-Alvaro, A., et al., *Role of cannabinoid CB2 receptor in the reinforcing actions of ethanol*. Addict Biol, 2015. **20**(1): p. 43-55.
62. Ishiguro, H., et al., *Involvement of cannabinoid CB2 receptor in alcohol preference in mice and alcoholism in humans*. Pharmacogenomics J, 2007. **7**(6): p. 380-5.
63. Powers, M.S., K.R. Breit, and J.A. Chester, *Genetic Versus Pharmacological Assessment of the Role of Cannabinoid Type 2 Receptors in Alcohol Reward-Related Behaviors*. Alcohol Clin Exp Res, 2015. **39**(12): p. 2438-46.
64. Al Mansouri, S., et al., *The cannabinoid receptor 2 agonist, beta-caryophyllene, reduced voluntary alcohol intake and attenuated ethanol-induced place preference and sensitivity in mice*. Pharmacol Biochem Behav, 2014. **124**: p. 260-8.
65. Navarrete, F., M.S. Garcia-Gutierrez, and J. Manzanares, *Pharmacological regulation of cannabinoid CB2 receptor modulates the reinforcing and motivational actions of ethanol*. Biochem Pharmacol, 2018. **157**: p. 227-234.
66. Martin-Sanchez, A., et al., *Alcohol-induced conditioned place preference is modulated by CB2 cannabinoid receptors and modifies levels of endocannabinoids in the mesocorticolimbic system*. Pharmacol Biochem Behav, 2019. **183**: p. 22-31.

