

Las adicciones, hallazgos genómicos

Maura Epifanía Matus Ortega,¹ Juan Carlos Calva Nieves,¹ Anabel Flores Zamora,¹
Philippe Leff Gelman,^{1,2} Benito Antón Palma¹

Artículo original

SUMMARY

The phrase "X is a gene for Y" and the preformationist concept of gene action that underlies it are inappropriate for psychiatric disorders such as depression, aggression, sexual orientation, obesity, infidelity, alcoholism, or schizophrenia.

Drug addictions are complex, chronic, and mental diseases. Genetic studies of twins and families have suggested that genetic factors might account for 40 to 60% of the overall factors in the risk to the development of drug addictions. In addition, numerous studies aiming to discover genetic variants or candidate genes, including genome-wide linkage scans, candidate gene association studies, gene expression, and genome-wide association studies, have also suggested that multiple genes and genomic regions or markers might play important roles in the development of addictions.

A primary behavioral pathology in drug addiction is the overpowering motivational strength and decreased ability to control the desire to obtain drugs.

Among the most insidious characteristics of drug addiction is the recurring desire to take drugs even after many years of abstinence. Equally sinister is the compromised ability of addicts to suppress drug seeking in response to that desire even when confronted with seriously adverse consequences. The enduring vulnerability to relapse is a primary feature of the addiction disorder and has been identified as a point where pharmacotherapeutic intervention may be most effectively employed. In order to fashion rationale pharmacotherapy it is necessary to understand the neurobiological underpinnings of craving, relapse, choice, and control, and the last decade has seen significant advances, toward achieving this goal. The fact that the vulnerability to relapse in addicts can persist after years of abstinence implies that addiction is caused by long-lasting changes in brain function as a result of repeated drug use, genetic disposition, and environmental associations made with drugs use. Therefore, understanding neurobiological aspects of drug addiction requires the comprehension of the physiological mechanisms that convey to the enduring neuroplasticity.

The goal of this review is to explore how the advances in genomics and proteomics may unleash the understanding of the cellular underpinnings of drug addiction and how the recent advances in functional genomics and proteomics may be expected to improve dramatically the treatment of addictive disorders.

Applying genomics and proteomics to drug addiction studies will lead to the identification of genes and their protein products that control the brain reward pathways of the brain and their adaptations

to drugs of abuse, as well as variations in these genes and proteins that confer genetic risk for addiction and related disorders.

Additionally, this review describes recent findings of addictive drugs-inducing altered changes in gene regulation which produce significant cellular modifications on neuronal function in both human and animal brains as detected in animal models of drug abuse.

A major goal of drug abuse research is to identify and understand drug-induced changes in brain function that are common to most if not all drugs of abuse, as well as these may underlie drug dependence and addiction. This work describes recent studies whose purpose is to examine the drugs of abuse effect changes in gene and protein expression that converge in common molecular pathways.

One of this recent reports using microarrays analysis to assay brain gene expression in the anterior prefrontal cortex (aPFC) of post mortem brains of 42 cocaine, cannabis and/or phencyclidine human cases compared to 30 individual cases, which were characterized by toxicology and drug abuse history. Another study depicted herewith is focused on how the use of drugs frequently begins and escalates during adolescence, with long-term adverse consequences. The study designed a rodent model of adolescence to mirror cocaine use patterns in teenagers. Microarrays analysis was employed to assay brain gene expression in post mortem PFC of rodents treated with cocaine during adolescence. Results from the study revealed that treatment caused acute alterations in the expression of genes encoding cell adhesion molecules and transcription factors within the PFC. Cocaine alters gene expression patterns and histone modification in the PFC. Furthermore observed decreases in histone methylation, which may indicate a role of chromatin remodeling in the observed changes in gene expression patterns. Chromatin remodeling is an important regulatory mechanism for cocaine-induced neural and behavioral plasticity in the striatum.

Most of the gene expression changes induced by cocaine were transient. However, if early cocaine exposure triggered changes in cell structure/adhesion, the impact of those alterations could be long-lasting. It is important to consider that the PFC in humans is involved in a large range of different functions, including working memory, action planning, response inhibition, decision-making, reward processes, and social behavior. Any lasting impact cocaine has on these functions could be detrimental, particularly in adolescents.

Findings suggest that exposure to cocaine during adolescence has far-reaching molecular and behavioral consequences in the rat PFC that develop over time and endure long after drug administration has ceased. These neuroadaptations could have serious implications, particularly in the developing brain. However, only a causal relation-

¹ Laboratorio de Neurobiología Molecular y Neuroquímica de Adicciones. Subdirección de Investigaciones Clínicas. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

² Actualmente: Subdirección de Investigaciones Biomédicas. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Correspondencia: Benito Antón Palma. Laboratorio de Neurobiología Molecular y Neuroquímica de Adicciones. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370 México, DF. Tel. 4160 5093. E.mail: bapags@gmail.com

Recibido: 27 de junio de 2011. Aceptado: 28 de octubre de 2011.

ship between these cocaine-induced molecular and behavioral adaptations can be inferred at this time.

Therefore, humans who abused cocaine, cannabis and/or phenylcyclidine share a decrease in transcription of calmodulin-related genes and increased transcription related to lipid/cholesterol and Golgi/ER function. Acute exposure to drugs of abuse initiates molecular and cellular alterations in the central nervous system that lead to an increased overall vulnerability to addiction with subsequent drug exposures. These drug-induced alterations enhance molecular changes in gene transcription that result in the synthesis of new proteins. Therefore, one of the important goals of addiction research is to identify the drug-induced gene expression changes in specific brain structures shown to be vulnerable to the addictive properties of drugs of abuse.

These changes represent common molecular features of drug abuse, which may underlie changes in synaptic function and plasticity that could have important ramifications for decision-making capabilities in drug addiction.

Eventually, all of these discoveries can be exploited for clinical applications as diverse as improved treatments diagnostic tests, and ultimately disease prevention and cure.

Key words: Addiction, gene expression, drugs of abuse.

RESUMEN

Una frase empleada en el argot científico en los primeros años de la era de la genética dictaba que "X es un gen para Y", en donde X representaba a un gen particular del genoma humano y Y correspondía a uno de los complejos trastornos de la conducta humana como la depresión, la agresión, la orientación sexual, la obesidad, la infidelidad, la esquizofrenia y la adicción. Sin embargo, ahora se sabe que la contribución genética a los trastornos psiquiátricos se debe a la acción conjunta de grupos de genes que de manera individual causarían sólo un pequeño impacto incapaz de desencadenar alteraciones conductuales. La contribución de los grupos de genes aunada a un sinnúmero de factores ambientales y sociales es la causa de la amplia variedad de perturbaciones conductuales en el humano. De esta manera, la frase "X es un gen para Y", es inapropiado para los cuadros psiquiátricos.

La conducta patológica más importante en la adicción es la búsqueda compulsiva de la droga y la pérdida del control en el deseo de obtenerla. Otra de las graves consecuencias de la adicción es el riesgo de recaídas de los individuos a pesar de tener varios años de abstinencia. Esta última característica ha sido el punto de elección para implementar medidas terapéuticas más eficientes. Para lograr que las terapias sean exitosas es necesario entender los mecanismos neurobiológicos que intervienen en los procesos de adquisición y consolidación del síndrome adictivo. Uno de los puntos que ha llamado la atención es el hecho de que el riesgo de las recaídas puede persistir durante varios años y ha permitido implicar la generación de cambios en la fisiología del cerebro que se mantienen por largos períodos. Así, es de suma relevancia comprender las bases neurobiológicas de los procesos adictivos que ocasionan cambios en la plasticidad neural.

La finalidad de esta revisión es analizar algunos ejemplos representativos de los recientes avances en el campo de las ciencias genómicas que permiten ampliar el conocimiento de las implicaciones a nivel celular de los procesos adictivos y la importancia que tendrán dichos avances para mejorar la práctica psiquiátrica en general y, de manera específica, el tratamiento de las conductas adictivas.

Se describen algunos de los trabajos recientes en los que se ha estudiado la modificación de la expresión génica como consecuencia de la administración de drogas de abuso en diferentes paradigmas de estudio, incluyendo estudios en los que se evalúa la similitud de los efectos ocasionados por tres drogas de abuso diferentes: cocaína, marihuana y fenilciclina.

Finalmente se describen las implicaciones moleculares de las modificaciones en la expresión génica de proteínas que participan en diferentes procesos celulares, como el metabolismo del colesterol y los lípidos, las funciones del aparato de Golgi y el retículo endoplasmático, el tráfico intracelular en el citoesqueleto.

Todos estos cambios representan modificaciones importantes en la función sináptica y la plasticidad neuronal. Esta información permitirá el desarrollo de aplicaciones clínicas que permitan implementar tratamientos efectivos, métodos de diagnóstico y en última instancia podrá ser de utilidad para prevenir, evitar o curar las adicciones.

Palabras clave: Adicción, expresión génica, drogas de abuso.

LA ADICCIÓN

La adicción se define como un trastorno que involucra interacciones complejas entre variables biológicas y ambientales.^{1,2} (figura 1) La adicción a las drogas de abuso, de la misma manera que otros cuadros psiquiátricos, se diagnostica en la actualidad únicamente sobre la base de las anomalías conductuales que exhiben los pacientes. Por ejemplo, la adicción suele definirse como la búsqueda compulsiva de la droga y la administración de la misma a pesar de los efectos adversos y la pérdida del control por su consumo. No existe información diagnóstica efectiva al alcance de los individuos sobre el riesgo que cada uno posee ante los procesos adictivos en general, tampoco existe información disponible para los pacientes recuperados sobre el riesgo de readquirir la adicción. Más aún, los tratamientos actuales para controlar la adicción a las drogas de abuso son inadecuados para la mayoría de los individuos.³

Recientemente se han publicado descubrimientos importantes que han incrementado nuestro conocimiento acerca de cómo las drogas de abuso afectan a los factores biológicos como los genes, la expresión de proteínas y los circuitos neuronales.^{4,5}

Los adictos exhiben preferencias específicas en la elección de una droga en particular; sin embargo es muy común la adquisición de la adicción a varias drogas de manera simultánea.⁶ Los estudios realizados en modelos con animales han sugerido que a pesar de la existencia de diferentes sustancias de abuso, todas convergen en los mecanismos de acción y emplean las mismas vías moleculares para ejercer sus efectos funcionales.⁷ Estas vías moleculares reflejan los cambios comunes en la función cerebral que promueven el uso continuo de la droga y la conducta compulsiva de su búsqueda sin importar el tipo de sustancia.

Una pregunta fundamental en el campo de las adicciones consiste en saber por qué algunos individuos evolucionan

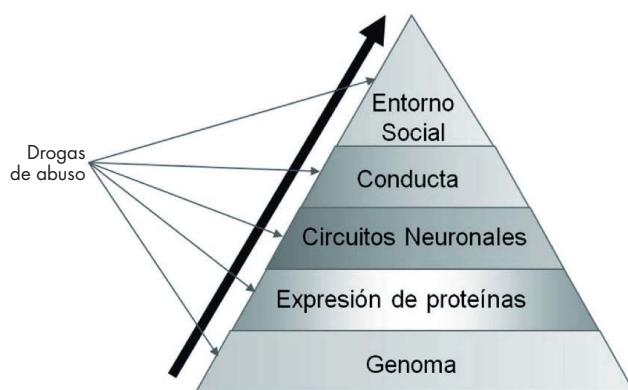


Figura 1. Las drogas de abuso ejercen sus efectos a múltiples niveles de la fisiología humana. Los niveles del entorno se representan principalmente por el entorno "social", dado que este último factor es el que más peso ejerce en el inicio de la ingestión de las drogas de abuso. Modificado de [1 y 2].

nan de un empleo recreativo o circunstancial de las drogas hacia patrones conductuales compulsivos de búsqueda e ingesta y por qué los individuos que logran superar una adicción se vuelven propensos a recaer. Parte de la respuesta radica en la capacidad de las drogas de abuso para inducir un patrón complejo de expresión de genes tempranos debida a su potencia para alterar la organización sináptica y producir formas persistentes de plasticidad neuroconductual que contribuyen a la consolidación del proceso adictivo.^{8,9}

Se han identificado múltiples regiones cerebrales involucradas en el establecimiento y consolidación de la conducta adictiva. Ahora se sabe que la regulación de los procesos cognitivos y emocionales a nivel de la corteza prefrontal son modificados por la administración de drogas de abuso, tanto que el control inhibitorio de estos procesos es deficiente y el uso de la droga es reforzado.^{10,11} La corteza prefrontal anterior (aCPF), definida también como el polo anterior del área de Brodmann 10 (BA10, por su denominación del inglés: Brownmann Area 10), contiene una población celular pobre, pero con una alta densidad y longitud de espinas dendríticas, mayor que cualquiera otra región de la corteza.¹² El BA10 se encuentra conectada recíprocamente con las regiones de la corteza prefrontal anterior temporal y el cíngulo, y se ha sugerido que juega un papel integrador importante en la persecución de objetivos conductuales.¹³ Se ha demostrado la activación del aCPF y de la corteza orbitofrontal después de la administración de cocaína en individuos adictos a esta droga.¹⁴ En consecuencia, una función alterada de la aCPF puede tener importantes implicaciones en la capacidad de tomar decisiones por los individuos adictos.

El modelo aceptado actualmente para describir a las estructuras cerebrales involucradas en la adicción a drogas de abuso consta de cuatro circuitos: a) *Recompensa*: Localizado en el núcleo *accumbens* y el núcleo pálido ventral; b) *Motivación*: Localizado en la corteza órbita frontal y la corteza subcallosa; c) *Aprendizaje y memoria*: Localizado en la amígdala

y el hipocampo y d) *Control*: Localizado en la corteza prefrontal y en el giro de cíngulo anterior. Estos cuatro circuitos reciben innervaciones directas de neuronas dopamínergicas pero también están conectadas a otras proyecciones directas o indirectas que son mayoritariamente glutamatérgicas.

LA PSICOGENÓMICA

El término psicogenómica se emplea para describir los procesos de aplicación de las herramientas de la genómica para lograr un mejor entendimiento de los sustratos biológicos que modulan la conducta normal y las enfermedades del cerebro que se manifiestan como anormalidades de la conducta. La aplicación de la psicogenómica al estudio de la adicción a las drogas de abuso ha permitido la identificación de genes y sus productos proteínicos que controlan las vías de recompensa del cerebro y las adaptaciones que éste sufre, causadas por su administración, así como las variaciones en los genes que confieren un riesgo genético para el inicio y consolidación del proceso adictivo y los trastornos que conlleva este fenómeno. El propósito final de la psicogenómica es emplear esta información en el desarrollo de tratamientos efectivos, como herramientas de diagnóstico temprano que serán de gran utilidad para la implementación de medidas preventivas y, finalmente, la cura de los procesos adictivos.

Las dos áreas principales de estudio en este campo en desarrollo consisten en: 1. La identificación de los genes que confieren el riesgo de adquirir una adicción y 2. La identificación de los genes y las proteínas codificadas por éstos y que contribuyen a la regulación del fenómeno adictivo, la recompensa y la motivación.

ESTRATEGIAS PARA IDENTIFICAR A LOS GENES VULNERABLES A LA ADICCIÓN

Los estudios epidemiológicos han indicado que la adicción a las drogas de abuso es una conducta altamente heredable. Se ha propuesto la existencia de un riesgo genético de entre 40 a 60% en la adquisición de las adicciones al alcohol, cocaína y opiáceos. Se propone que existe un riesgo genético similar en el caso de la adicción a la nicotina y a otras sustancias, pero aún no se conoce el riesgo genético ante otras conductas compulsivas, por ejemplo hacia la comida, el juego y el sexo.⁶ El estudio de todas estas alteraciones ha evidenciado que existen mecanismos neurales similares a los observados en la adicción a las drogas de abuso, sugiriéndose la existencia de un riesgo genético similar. A pesar de este conocimiento, los esfuerzos para identificar los genes específicos involucrados en la adicción a las drogas de abuso han encontrado muchos contratiempos. La dificultad en la identificación de estos genes es comparable a la que existe para encontrar a los genes involucrados en el resto de

las enfermedades.¹⁵ Una de las causas se debe a que estos padecimientos son provocados por un número de genes relativamente alto, de manera que se dificulta la identificación individual de los genes involucrados, los cuales son responsables de un pequeño porcentaje del riesgo genético. Otra de las causas se debe a que sólo en la actualidad ha habido un avance en el desarrollo de las herramientas tecnológicas necesarias para la búsqueda fina de las diferencias en la expresión génica de un gran número de individuos afectados por estas conductas. Adicionalmente, el costo elevado de la tecnología y la capacitación especializada del material humano dificulta el avance de este conocimiento, sobre todo en países como el nuestro en los que este tipo de infraestructura es de reciente adquisición e implementación. Por otro lado, se deben considerar las variaciones existentes por grupos étnicos y poblaciones individuales.

Algunas tecnologías actuales incluyen a los microarreglos tanto de DNA, de RNA y de proteínas, que han sido de utilidad para identificar cambios en el cerebro inducidos por la administración de drogas.¹⁶⁻¹⁹ Una de las limitaciones de esta herramienta ha sido la sensibilidad para identificar mensajes de baja abundancia. De la misma manera ha emergido la tecnología de la proteómica que involucra el estudio de grandes grupos de proteínas así como de las modificaciones que sufren, tales como fosforilación, glicosilación, etc.²⁰

Los grupos de investigación en este campo de estudio han empleado dos aproximaciones para identificar las causas genéticas de la adicción. Una consiste en la identificación del gen candidato considerado como factor de riesgo para el humano, en donde los genes y las proteínas para las cuales codifican se relacionan con patofisiologías específicas o se identificaron empleando modelos de conductas adictivas en animales. La validez de la aproximación del gen candidato se sustenta en situaciones en las que se relacionan los genes candidatos más probables y las enfermedades humanas. Un ejemplo de este tipo de padecimiento es la enfermedad de Alzheimer, que se caracteriza por la acumulación del péptido alfa-amiloide en el cerebro, y en la que las variantes familiares poco frecuentes de la enfermedad son causadas por mutaciones en la proteína precursora amiloide de la que se deriva el péptido alfa-amiloide.²¹ Sin embargo, el uso de la aproximación del gen candidato en el campo de la adicción se ve detenido por nuestro conocimiento limitado sobre la patofisiología de estos trastornos en el humano. En consecuencia, los investigadores han enfocado su atención en los genes que se sabe están implicados gracias a su estudio en modelos animales. La otra aproximación se basa en un amplio escrutinio diferencial del genoma de individuos afectados y no afectados.

Otro de los acercamientos consiste en la búsqueda de niveles anormales en la expresión del ácido ribonucléico mensajero (mRNA) o de proteínas, a partir de tejido de cerebros de individuos adictos obtenidos durante las autopsias.

La tecnología de microarreglos de ácido ribonucléico (RNA) y otros métodos que evalúan expresiones diferenciales de material genético han contribuido en gran medida a identificar dichas anomalías. Una limitante de esta estrategia es que en la mayoría de los casos la obtención de la muestra, el cerebro, se lleva a cabo después de un largo periodo de tiempo a partir del inicio de las manifestaciones de la enfermedad, de manera que no permiten conocer los cambios que ocurren en las etapas iniciales del proceso. Por otro lado, muchos de los cambios observados representan las modificaciones que el organismo ha desarrollado para compensar las anomalías iniciales y no los componentes iniciales de la enfermedad como tal. Otra limitación radica en que no se conoce con certeza la localización exacta de la patología primaria en los humanos adictos, a pesar de que en los modelos animales se han identificado diversas regiones cerebrales de importancia, tales como el área tegmental ventral (ATV) y la corteza prefrontal.^{22,23}

SIMILITUD EN LAS MODIFICACIONES TRANSCRIPCIONALES EN LA ADICCIÓN A COCAÍNA, MARIHUANA Y FENICICLIDINA

Uno de los principales retos en la investigación sobre las drogas de abuso ha sido identificar y entender los cambios inducidos por éstas en las funciones del cerebro y que todas ellas comparten. A continuación se detallan brevemente los estudios representativos que evalúan los efectos de la administración de drogas de abuso sobre la expresión génica. Las investigaciones difieren en el tipo de sujetos de estudio y los modelos experimentales empleados, así como en los métodos y en el análisis de los resultados: No obstante, generalmente coinciden en los resultados.

Lehrmann et al.²⁴ identificaron modificaciones transcripcionales comunes en la adicción a tres sustancias: cocaína, marihuana y fenciclidina. Este grupo de investigación empleó un análisis de microarreglos para analizar la expresión génica en la aPFC de tejidos obtenidos *post mortem* de 42 humanos con historial de abuso a cocaína, marihuana y/o fenciclidina, comparándolos con 30 casos control.

En su estudio emplearon muestras de tejidos cerebrales provenientes de pacientes de la División Clínica de Trastornos del Cerebro del Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos (NIMH, por sus siglas en inglés: National Institute of Mental Health). Los experimentos de microarreglos se llevaron a cabo a partir de muestras representativas de RNA obtenidas de tejido cerebral macerado de regiones del BA10, siguiendo los métodos estándares de aislamiento de RNA. De manera complementaria se llevaron a cabo análisis de PCR cuantitativo en tiempo real con muestras separadas de cada uno de los ARN obtenidos para confirmar los resultados y establecer la confiabilidad de los métodos empleados.

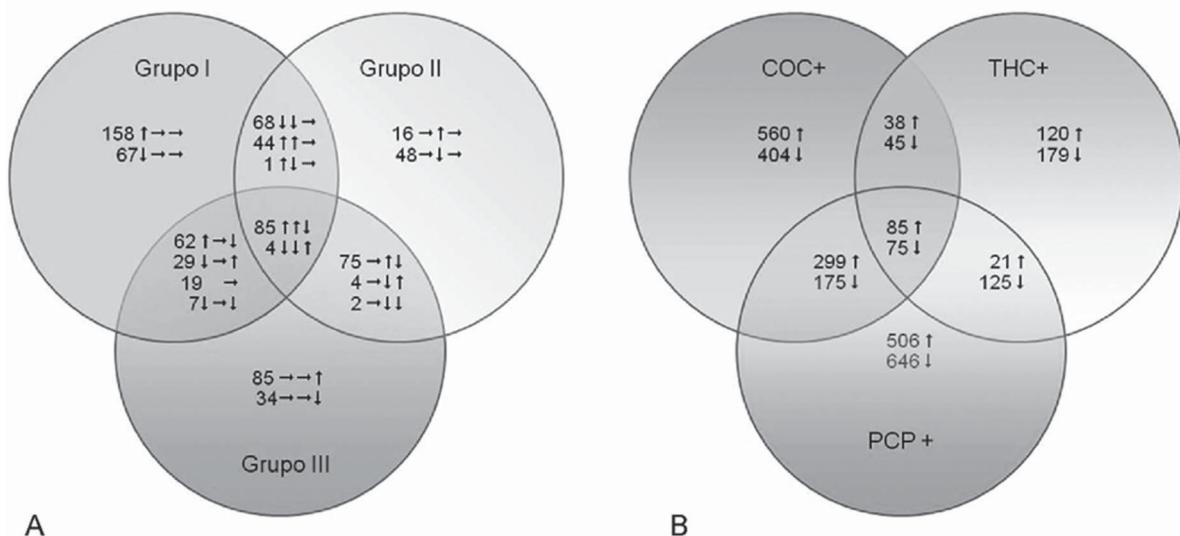


Figura 2. Diagramas de Venn que ilustran la distribución de transcritos cuya expresión se alteró significativamente en grupos definidos de acuerdo a su expresión global (A) o al tipo de droga de abuso (B). A. Se muestran los genes compartidos por los tres grupos (ver la explicación en el texto). Simbología: Cada símbolo con 3 flechas indica la dirección del cambio en cada uno de los grupos I, II y III, respectivamente. Un incremento en la expresión está indicado por ↑, un decremento por ↓ y → representa que no hubo cambio significativo. B. Grupos con historial de abuso de drogas y toxicología positiva a cocaína, fenilciclina o marihuana en sangre, cerebro u orina, los grupos se representan como COC+, MAR+ y FCC+, respectivamente. El incremento en la expresión se indica por la flecha hacia arriba y la disminución por la flecha hacia abajo (ver la explicación en el texto). Modificado de la referencia 24.

Los análisis obtenidos por Lehrmann permitieron identificar tres grupos principales de individuos: El grupo I incluyó individuos con consumo de alcohol y el grupo II a individuos con consumo de opioides y fenilciclidina; el grupo III destacó por que representa ocho casos en los que no sólo se encontraron residuos de cocaína, marihuana o fenilclidina y sus metabolitos, sino que además se identificaron otras circunstancias médicas relevantes, tales como shock anafiláctico, depresión y enfermedades orgánicas relacionadas con el alcoholismo. En cinco de estos casos se confirmó dependencia al alcohol y en los tres restantes, a pesar de haberse indicado adicción a la marihuana, se encontró la presencia de sustancias adicionales en los análisis toxicológicos y del cabello. Además el estudio neuropatológico mostró cambios debidos a isquemia cerebral y/o edema cerebral.

Los resultados obtenidos de todos los grupos identificaron 808 transcritos de genes individuales representados en la figura 2A.

Adicionalmente, los resultados se analizaron agrupando los genes transcritos regulados en relación a la droga de abuso empleada (cocaína, marihuana y fenilciclidina), de acuerdo a la historia del abuso y a los resultados de los análisis toxicológicos *post mortem*, para su identificación. Los grupos se denominaron COC+, MAR+ y FCC+. Por esta división se identificaron 160 transcritos compartidos por los tres grupos mostrados en la figura 2B. En conclusión, a pesar de la existencia de diferencias importantes en la regulación transcripcional en casos de adicción a estas tres drogas,

existe una regulación transcripcional similar extendida en todas las clases y casos para 160 transcritos.

En un estudio diferente, llevado a cabo por el grupo de Black et al.,²⁵ se evaluó el efecto en la expresión genética de la corteza prefrontal provocado por la administración crónica de cocaína, comparándolo con sujetos de estudio control.

En el estudio se identificaron 10 879 transcritos expresados en mayor cantidad en más del 50% de las muestras analizadas, comparadas con las muestras de los sujetos control. Doscientos uno de los transcritos mostraron diferencias significativas y en 145 de ellos la expresión se incrementó. Este grupo de trabajo evaluó además muestras de animales que tras la administración crónica de la droga permanecieron 24 días sin la misma. En las muestras de éstos se identificaron 63 transcritos de genes cuya expresión se modificó significativamente; en 22 de ellos la expresión aumentó. Comparando ambos grupos de estudio, identificaron sólo cuatro transcritos de genes cuya expresión se modificó en ambas situaciones. Uno de los transcritos incrementó su expresión, el gen de la proteína MAPkp3, en ambas situaciones. El transcripto denominado D11lgp1, que corresponde al locus 303 512 en los genomas humano y de ratón, mostró un decremento en su expresión en ambas situaciones. Los dos transcritos restantes mostraron un incremento en su expresión en la muestra obtenida 22 horas después de la última administración de la droga y un decremento en las muestras obtenidas 24 días después de interrumpirla. En el cuadro 1 se describen algunos de los genes identificados por el grupo de Black.

Cuadro 1. El efecto sobre la modificación de la expresión genética debido a la administración crónica de cocaína, se evidencia en los grupos de genes alterados de la corteza prefrontal en el trabajo de Black et al. [2006], en el que se basa este cuadro.

Grupos de genes alterados en la corteza prefrontal medial 22 horas después de la última administración de cocaína

Genes regulados hacia abajo

• Transcripción

- EGR 1
- EGR inducible por TGFB
- Gen homólogo a notch 2
- Receptor nuclear de la subfamilia 4, grupo A, miembro 2
- Dedo de zinc y dominio BTB 10
- Similar a BAF53a
- Proteína asociada a huntingtina 1

• Citoesqueleto

- EGR 2
- homer 1
- SMAD 5
- Translocador semejante a receptor nuclear aril-hidrocarbonado
- Dominio jumonji 1A
- Proteína 3 relacionada a actina ARP3

Genes regulados hacia arriba

• Matriz extracelular y células de adhesión

- ADAM 17
- Antígeno CD36 -like 2 (Receptor de colágeno tipo I)
- Dermatopontina
- Glicoproteína nmb
- Matrilina 2
- Procolágeno, tipo IX, alfa 2
- Molécula de adhesión de esperma
- Proteína transmembranal 8

- Aggrecan 1
- Proteína rica en cisteína 61
- Elastina
- Integrina, alfa 6
- Neurexina 3
- Proteína de membrana segmento de varilla externo 1
- Tenascina XA
- Miosina pesada 7

• Actividad motora de microfilamentos Miosina, pesada 3
Tubulina, beta 3

IMPLICACIONES FUNCIONALES

Los resultados obtenidos por los diferentes grupos de investigación analizados brevemente en esta revisión, mostraron que existe un decremento significativo en la expresión de los transcriptos que codifican para proteínas relacionadas con el señalamiento de calcio mediado por calmodulina y confirman las observaciones previas en las que se evidenció un decremento de los transcriptos de proteínas involucradas con el señalamiento de calcio a través de cAMP y en la expresión del transcripto de adenilato ciclase I en las cortezas motora y frontal de humanos alcohólicos.²⁶ Debido a la hipótesis que se tiene sobre la importancia de la calmodulina, integradora de la plasticidad sináptica y moduladora de la actividad y sensibilidad de las moléculas de señalamiento dependientes de calcio, el efecto inductor de la expresión de estas proteínas tras la administración de drogas de abuso puede tener un impacto importante en las cascadas de señalización mencionadas, afectando la plasticidad sináptica, la memoria y la estabilización de la arquitectura dendrítica.

Se identificó un incremento en la mayoría de los transcriptos que codifican para proteínas relacionadas con el metabolismo de lípidos y colesterol, exceptuando a dos que reducen la disponibilidad del colesterol intracelular. Se sabe que el colesterol es indispensable en el funcionamiento neuronal, la plasticidad y mielinización del SNC.²⁷⁻²⁹ Por lo tanto, esta modificación en la expresión de este grupo de proteínas podría estar relacionada con un decremento en la cantidad de materia blanca observada en los adictos.³⁰

Se evidenciaron diferencias importantes en la modificación de la expresión de transcriptos que codifican para proteínas relacionadas con el tráfico intracelular y los organelos celulares, aparato de Golgi y retículo endoplásmico. De manera específica, el aumento en la expresión de transcriptos relacionados con estos compartimentos celulares pueden estar relacionadas con el desarrollo de conos de crecimiento neuronal, posicionamiento axonal y modulación de las dendritas de la corteza apical, crecimiento y maduración de espinas dendríticas que en última instancia implican un efecto modulador en la transmisión sináptica del cerebro adulto. Los transcriptos cuya expresión disminuyó están relacionados con el tráfico sináptico vesicular, la endocitosis independiente de clatrina y el transporte de endosomas tardíos hacia los lisosomas. Las modificaciones en todos estos procesos implicarían un efecto importante sobre las vías secretoras de las neuronas y el transporte de moléculas hacia las dendritas. Por esto se explica que existan modificaciones importantes en las funciones de las dendritas y la plasticidad neuronal en los sujetos adictos.

Adicionalmente, la identificación de los patrones de expresión de genes, incrementándose los transcriptos que codifican para proteínas involucradas en la adhesión celular y la actividad motora de los microfilamentos, y disminuyendo en los transcriptos que codifican para proteínas que se unen a la actina, permite confirmar la hipótesis de que un aumento en la síntesis de moléculas de adhesión impide la plasticidad sináptica a través de la formación de nuevas sinapsis, más que una nueva organización de las sinapsis existentes involucra-

das en el procesamiento de la información. El aumento en la adhesión de las células puede hacer que estas sinapsis se vuelvan menos adaptables y se impida la formación apropiada y el reforzamiento de conexiones específicas de aprendizaje.

Los resultados que evidencian que la capacidad de la cocaína de alterar la expresión de los genes tempranos, de manera específica en el sistema mesocorticolímbico, apoyan la hipótesis de la producción de una forma diferente de plasticidad neuroconductual que promueve la consolidación del proceso adictivo. Se ha propuesto que la administración rápida de las drogas puede incrementar la susceptibilidad a la adicción, independientemente del grado de placer que producen sus efectos, y que es particularmente eficiente en la producción de neuroadaptaciones que promueven la búsqueda compulsiva de la droga y aumentan la vulnerabilidad de adquisición, conductas características del estado adictivo.²⁸

Los resultados observados por Black et al. en donde contrastan la expresión de genes en los grupos de animales después de 22 horas y 24 días de la última administración de cocaína, mostraron una alta población de genes cuya función es aún desconocida y muestran además que en muchos de los genes se modificó su expresión de manera transitoria. Sin embargo esto no significa que los efectos fisiológicos también lo sean, dado que la expresión anormal durante los procesos iniciales de la adicción pueden ocasionar modificaciones fisiológicas importantes, que podrían ser incluso irreversibles.

REFERENCIAS

1. Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science* 1997;278:45-47.
2. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest* 2003;111:1444-1451.
3. Nestler EJ. Psychogenomics: Opportunities for understanding addiction. *J Neurosci* 2001;21:8324-8327.
4. Maze I, Russo SJ. Transcriptional mechanisms underlying addiction-related structural plasticity. *Mol Interv* 2010;10:219-230.
5. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacol* 2010;35(1):217-238.
6. Rounsvaille BJ, Petry NM, Carroll KM. Single versus multiple drug focus in substance abuse clinical trials research. *Drug Alcohol Depend* 2003;70:117-125.
7. Nestler EJ. Genes and addiction. *Nat Genet* 2000;26:277-281.
8. Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence *Nat Rev Neurosci* 2001;2:695-703.
9. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 2005;8:1445-1449.
10. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 2002;159:1642-1652.
11. Spinella M. Relationship between drug use and prefrontal-associated traits. *Addict Biol* 2003;8:67-74.
12. Jacobs B, Schall M, Prather M, Kapler E et al. Regional dendritic and spine variation in human cerebral cortex: a quantitative Golgi study. *Cereb Cortex* 2001;11:558-571.
13. Ramnani N, Owen AM. Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:184-194.
14. Kufahl PR, Li Z, Risinger RC, Rainey CJ et al. Neural responses to acute cocaine administration in the human brain detected by fMRI. *Neuroimage* 2005;28:904-914.
15. Burmeister M. Basic concepts in the study of diseases with complex genetics. *Biol Psychiatry* 1999;45(5):522-532.
16. Ang E, Chen JS, Zagouras P, Magna H et al. Induction of factor-kappa B in nucleus accumbens by chronic cocaine administration. *J Neurochem* 2001;79:221-224.
17. Bibb JA, Chen J, Taylor JR, Svenningsson P et al. Effects of chronic exposure to cocaine are regulated by the neuronal protein Cdk5. *Nature* 2001;410:376-380.
18. Freeman WM, Nader MA, Nader SH, Robertson DJ et al. Chronic cocaine-mediated changes in non-human primate nucleus accumbens gene expression. *J Neurochem* 2001;77:542-549.
19. Mulligan MK, Rhodes JS, Crabbe JC, Mayfield RD et al. Molecular profiles of drinking alcohol to intoxication in C57BL/6J mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35(4):659-670.
20. Zhang HT, Kacharmina JE, Miyashiro K, Greene MI et al. Protein quantification from complex protein mixtures using a proteomics methodology with single-cell resolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5497-5502.
21. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: Genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 2001;81:741-766.
22. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of Addiction *Neuropsychopharmacol* 2010;35:217-238.
23. Wise RA, Morales M. A ventral tegmental CRF-glutamate-dopamine interaction in addiction. *Brain Res* 2010;1314:38-43.
24. Lehrmann E, Colantuoni C, Deep-Soboslay A, Becker KG et al. Transcriptional changes common to human cocaine, cannabis, phencyclidine abuse. *PLoS ONE* 2006;1:e114.
25. Black YD, Maclarek FR, Naydenov AV, Carlezon WA et al. Altered attention and prefrontal cortex gene expression in rats after binge-like exposure to cocaine during adolescence. *J Neurosci* 2006;26:9656-9665.
26. Mayfield RD, Lewohl JM, Dodd PR, Herlihy A et al. Patterns of gene expression are altered in the frontal and motor cortices of human alcoholics. *J Neurochem* 2002;81(4):802-813.
27. Samaha AN, Mallet N, Ferguson SM, Gonon F et al. The rate of cocaine administration alters gene regulation and behavioral plasticity: implications for addiction. *J Neurosci* 2004;24:6362-6370.
28. Wojtal K, Trojnar MK, Czuczwar SJ. Endogenous neuroprotective factors: neurosteroids. *Pharmacol Rep* 2006;58(3):335-340.
29. Saher G, Brugge B, Lappe-Siefke C, Mobius W et al. High cholesterol level is essential for myelin membrane growth. *Nat Neurosci* 2005;8(4):468-475.
30. Schlaepfer TE, Lancaster E, Heidbreder R, Strain EC et al. Decreased frontal white-matter volume in chronic substance abuse. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;9(2):147-153.

Artículo sin conflicto de intereses