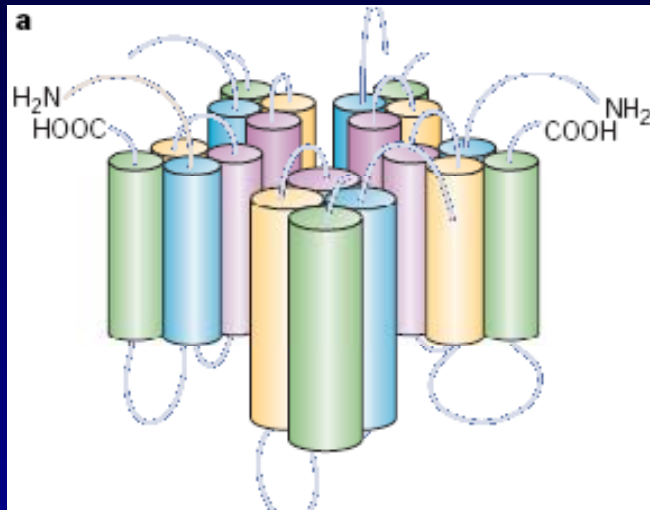


FARMACOLOGÍA Y BASES
BIOLÓGICAS DE LA
ADICCIÓN A LA NICOTINA

Rafael MALDONADO

Lab of Neuropharmacology
Universitat Pompeu Fabra
Barcelona, Spain

RECEPTORES COLINÉRGICOS NICOTÍNICOS



Receptors directly coupled to ion channels



Rapid increase in Na⁺ and K⁺ permeability

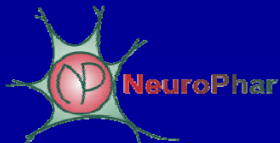


DEPOLARIZATION

Pentameric proteins

Distinct subunits (α , β , γ , δ , ϵ)

α subunit is present in at least two copies (binding site)



PLACA NEUROMUSCULAR

**Contracción del músculo
esquelético**

GANGLIOS AUTONÓMICOS

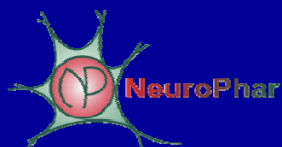
**Despolarización de neuronas
postganglionares**

MEDULA ADRENAL

Secreción de catecolaminas

SNC

Efectos psicoactivos



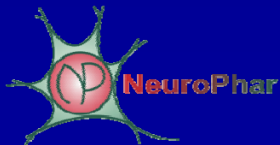
RECEPTORES COLINÉRGICOS NICOTÍNICOS EN EL SNC

**Locomoción, Analgesia, Ansiedad,
Aprendizaje, Refuerzo,
Dependencia física**

Tan solo dos subunidades: α y β _

Múltiples subtipos de α y β : α_2 – α_{10} y β_2 – β_{4} _

α_4 y β_2 : Efectos reforzantes



NICOTINA

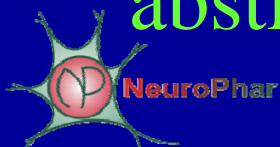


ADICCION

Estado que lleva al consumo abusivo de una sustancia con el fin de obtener una sensación de bienestar y/o prevenir las consecuencias negativas de su abstinencia, y que conlleva una búsqueda compulsiva, pérdida de control en el consumo a pesar de las consecuencias negativas del mismo y recaídas sucesivas

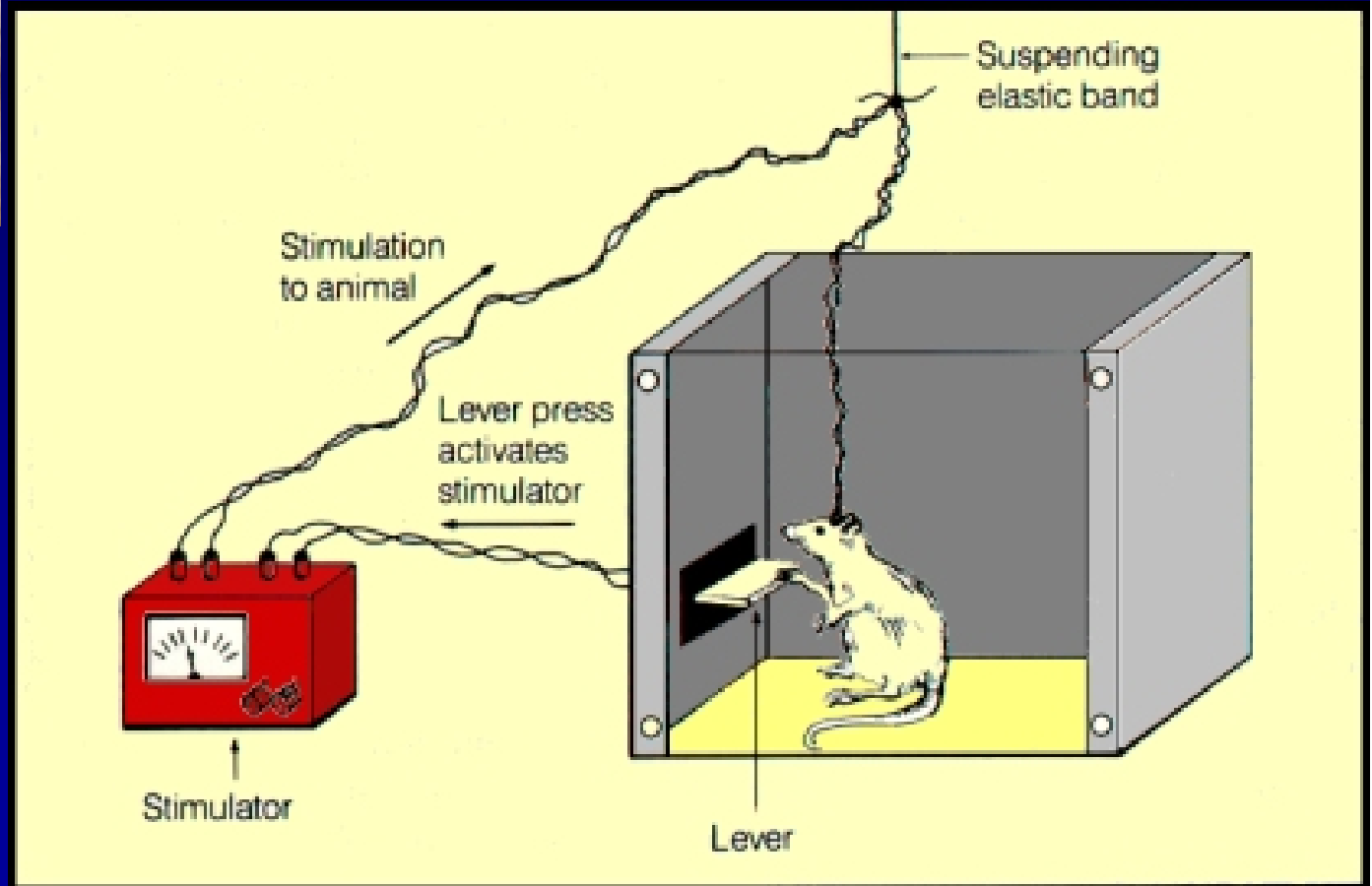
INICIO DE LA ADICCION: Búsqueda de los efectos placenteros

MANTENIMIENTO DE LA ADICCION:
Evitación de las consecuencias negativas de la abstinencia

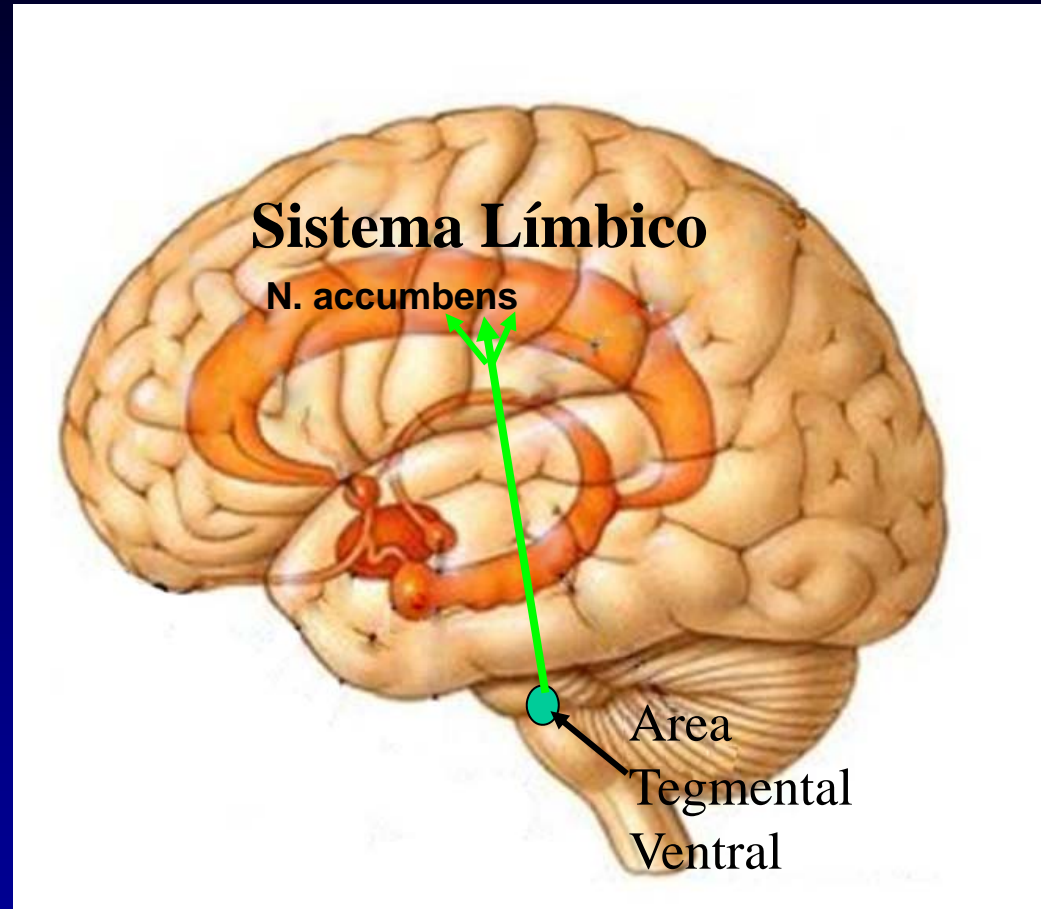




PARADIGMA DE AUTOESTIMULACIÓN INTRACRANEAL

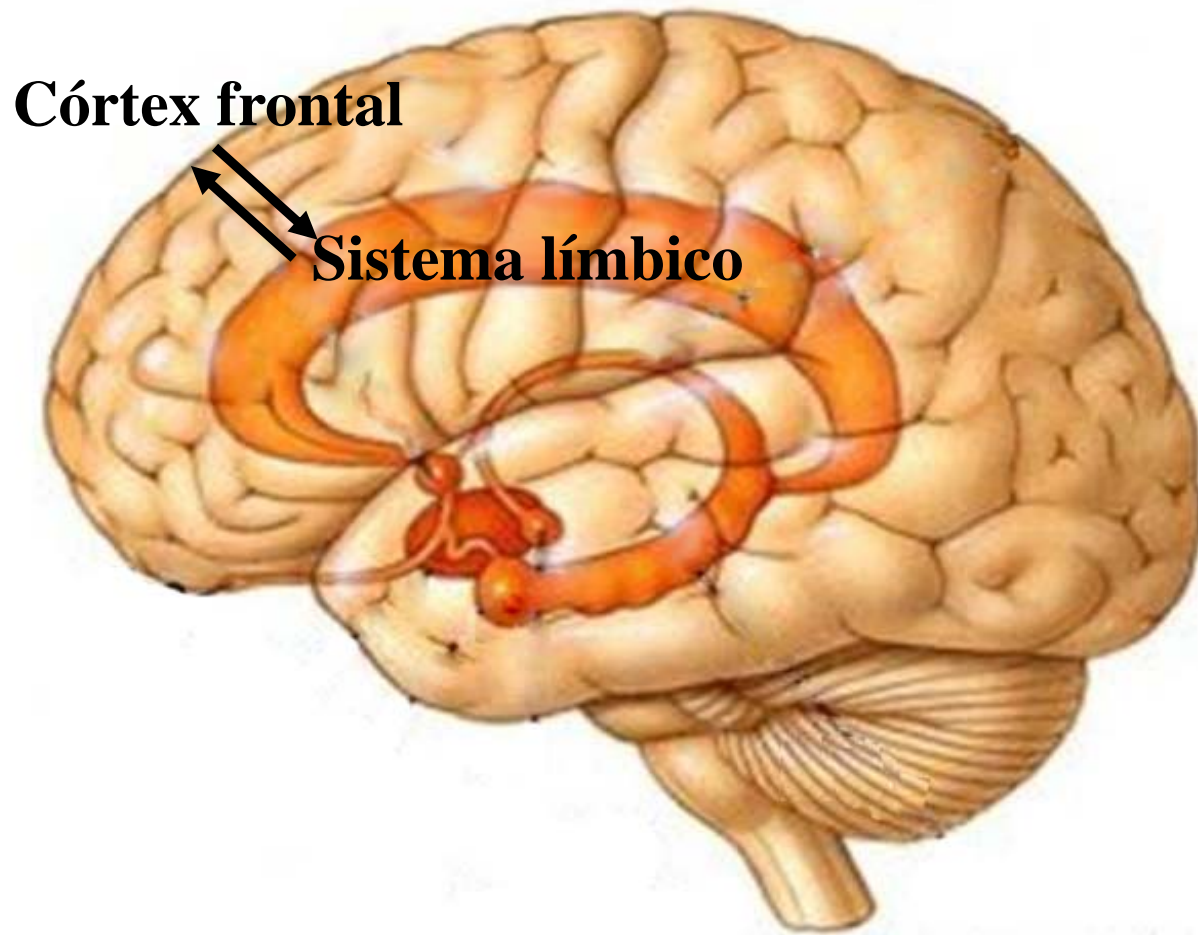


Substrato Neurobiológico de los Efectos Reforzantes de las Diferentes Drogas de Abuso

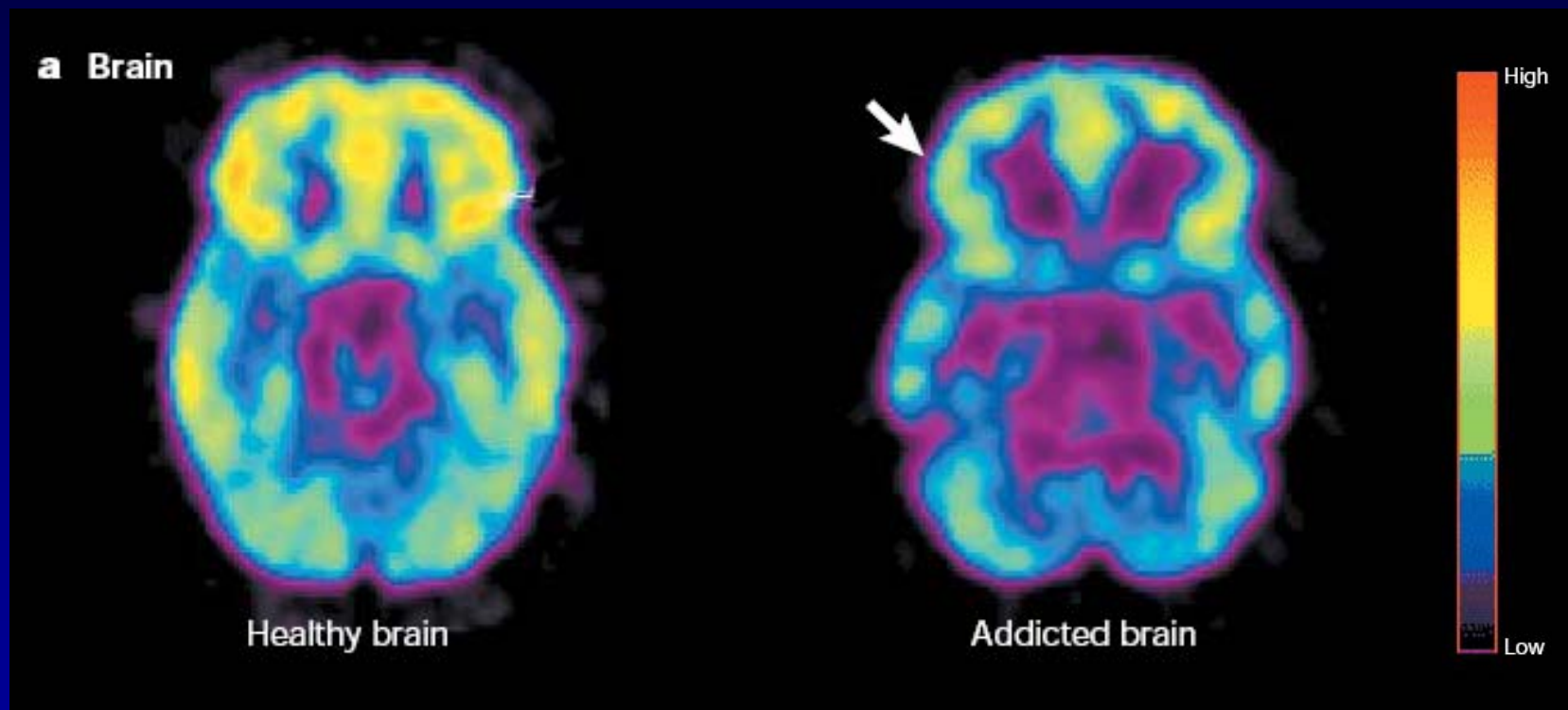


Administración aguda de diferentes drogas de abuso :
Incrementa de la actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico

SISTEMA MESOLÍMBICO Y NEOCÓRTEX



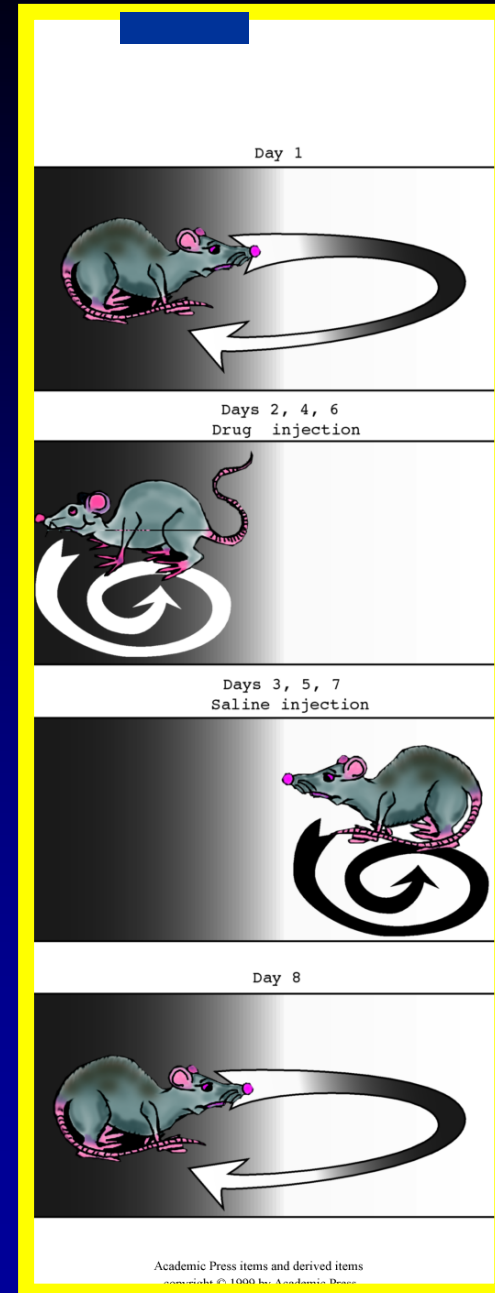
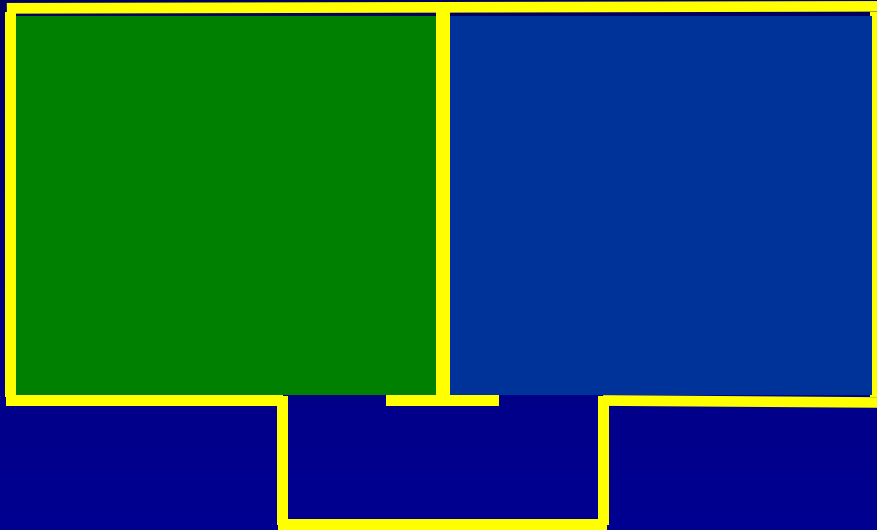
Neuroimagen mediante resonancia magnética funcional : disminución de la actividad cortical en sujetos cocainómanos



¿ La administración de nicotina produce efectos reforzantes en roedores ?



MODELOS ANIMALES DE REFUERZO : CONDICIONAMIENTO ESPACIAL

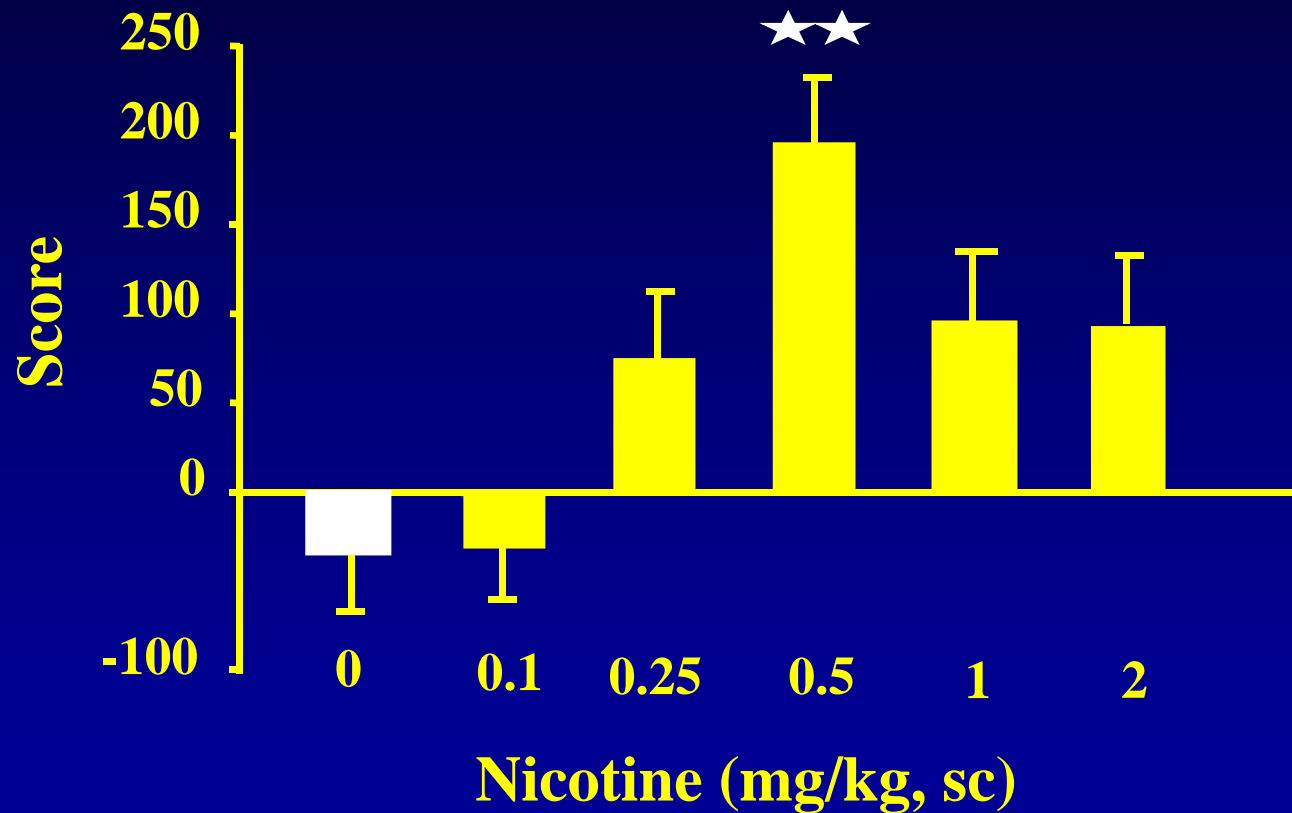


PRE-
CONDITIONING
PHASE

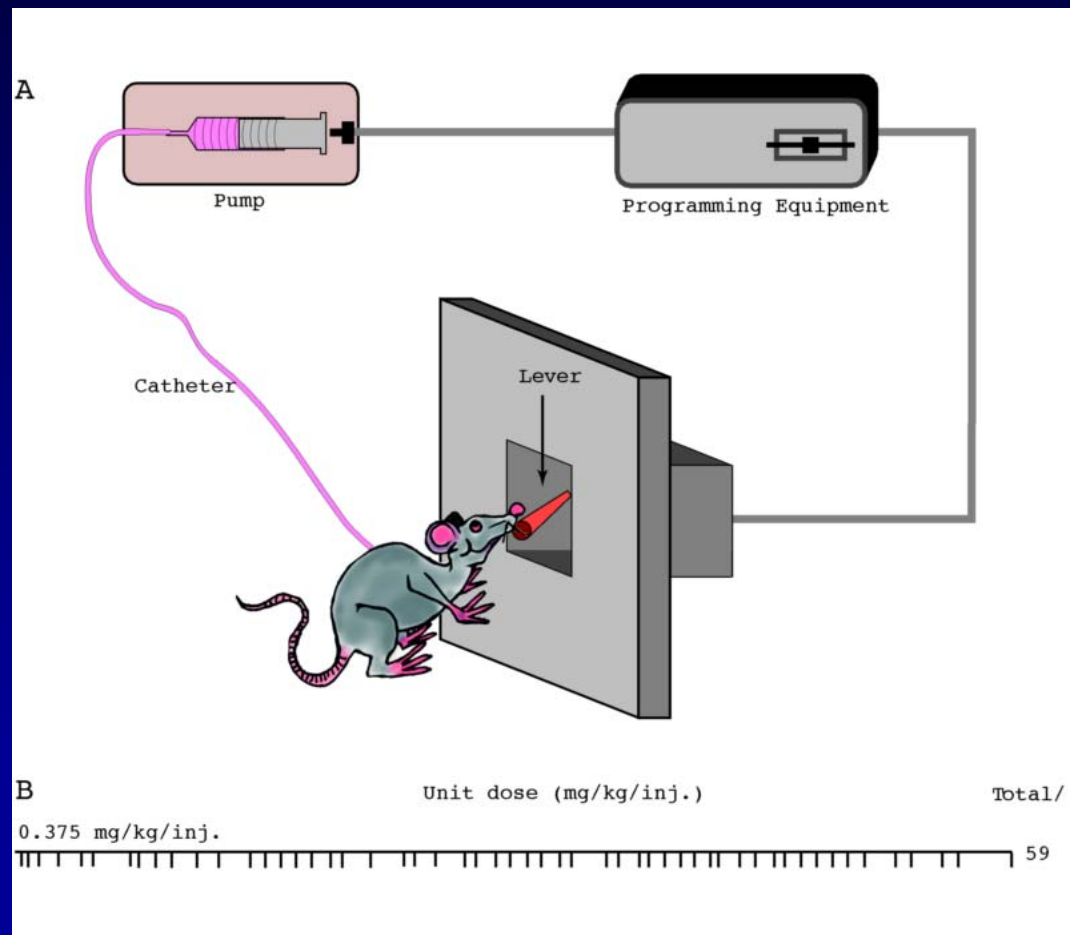
CONDITIONING PHASE

TESTING
PHASE

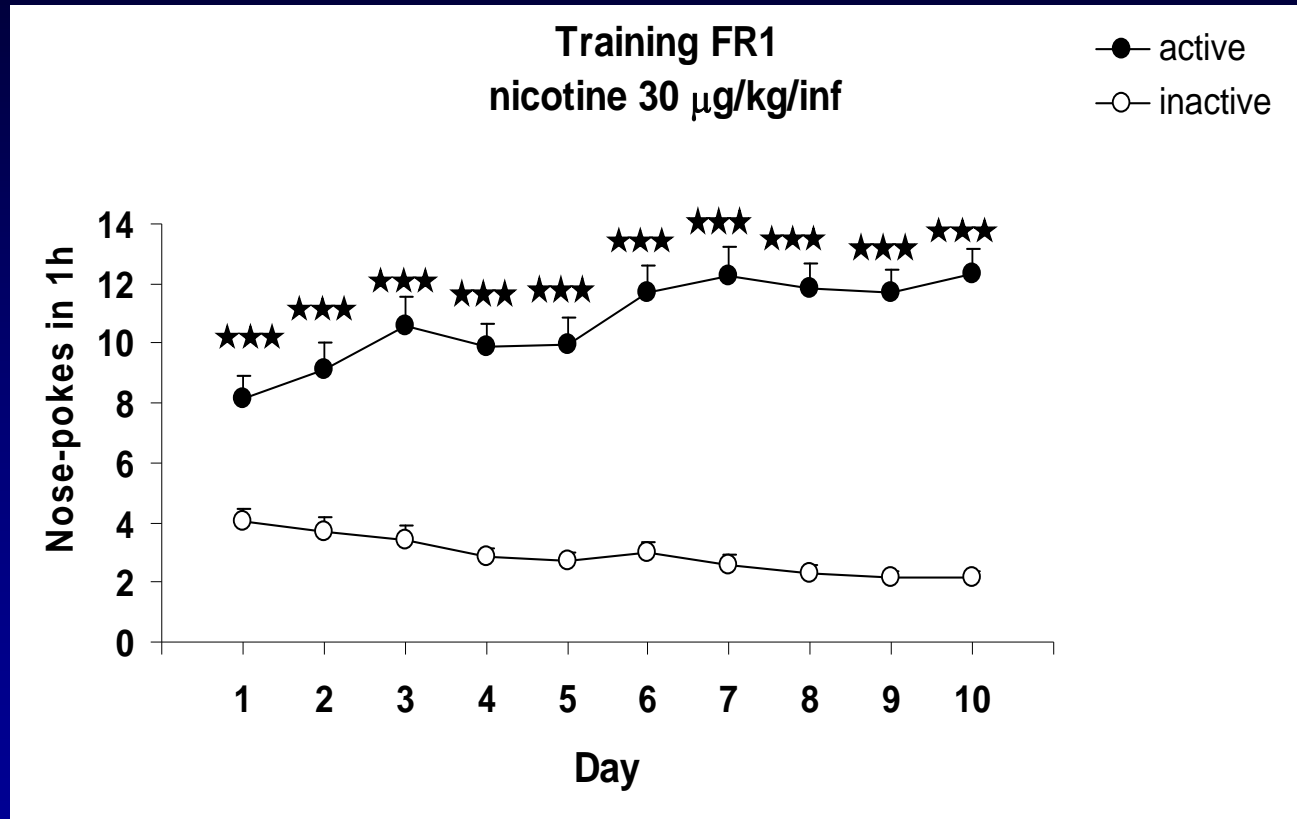
NICOTINE-INDUCED CONDITIONED PLACE PREFERENCE IN MICE



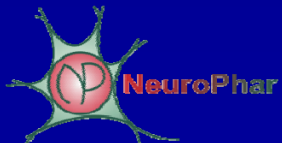
MODELOS ANIMALES DE REFUERZO : AUTO-ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA



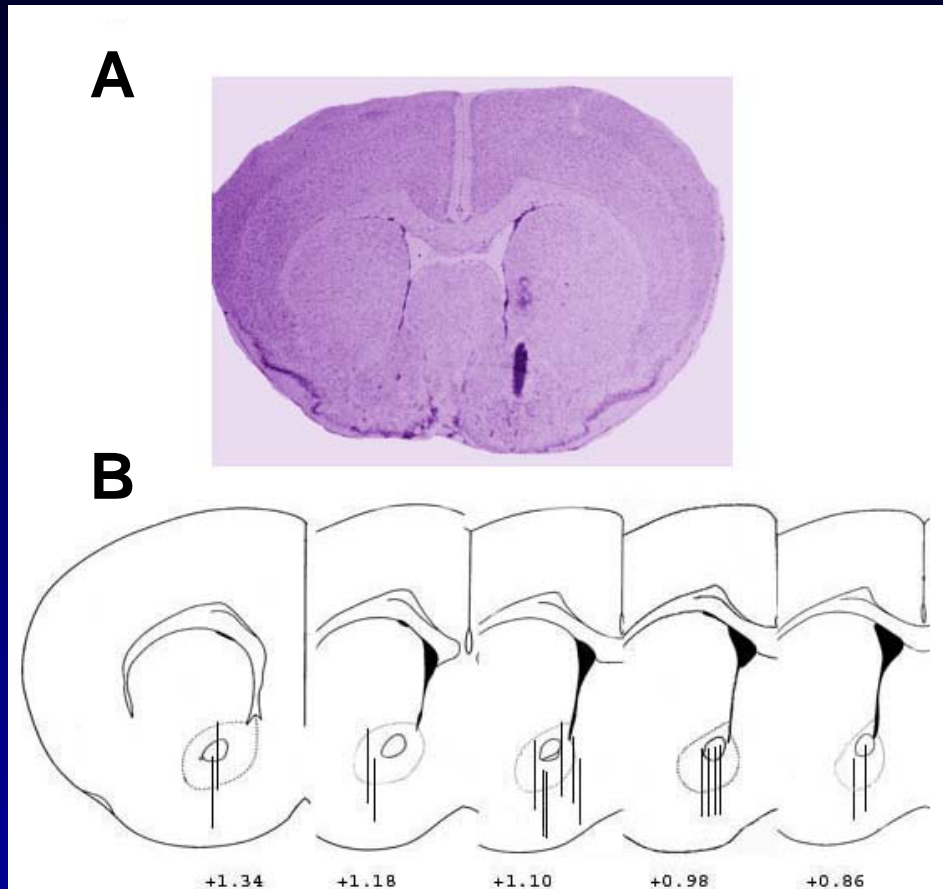
Nicotine self-administration in mice



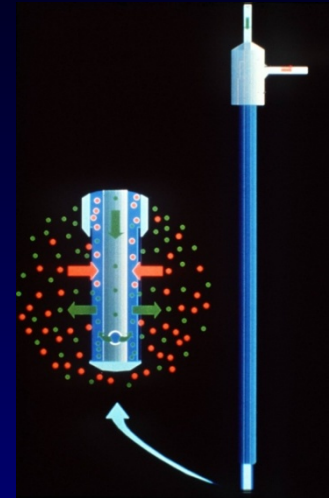
N=91



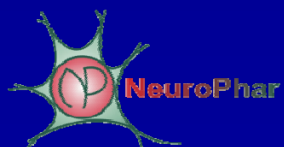
In vivo microdialysis studies



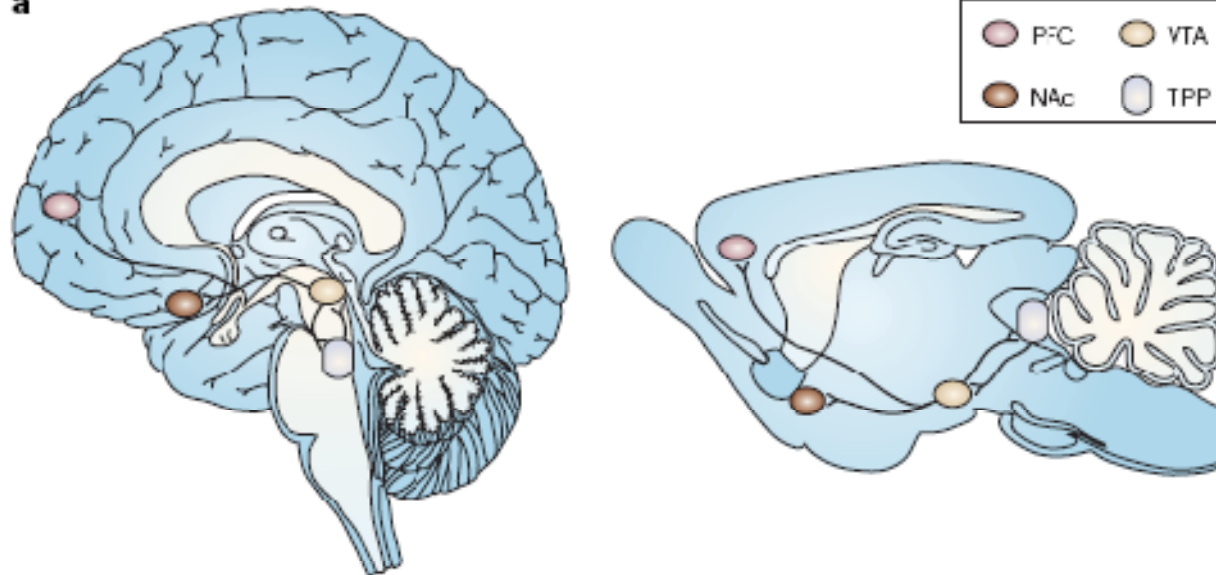
NUCLEUS ACCUMBENS



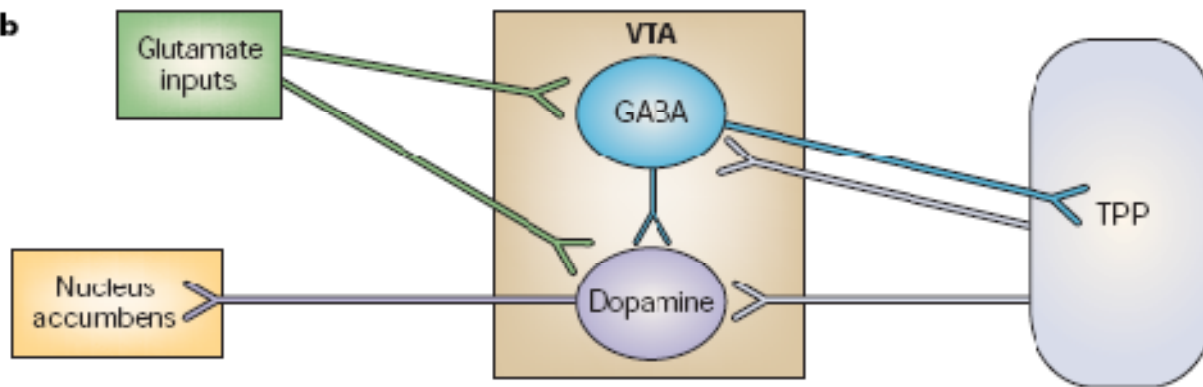
Administración aguda de nicotina :
Incrementa actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico



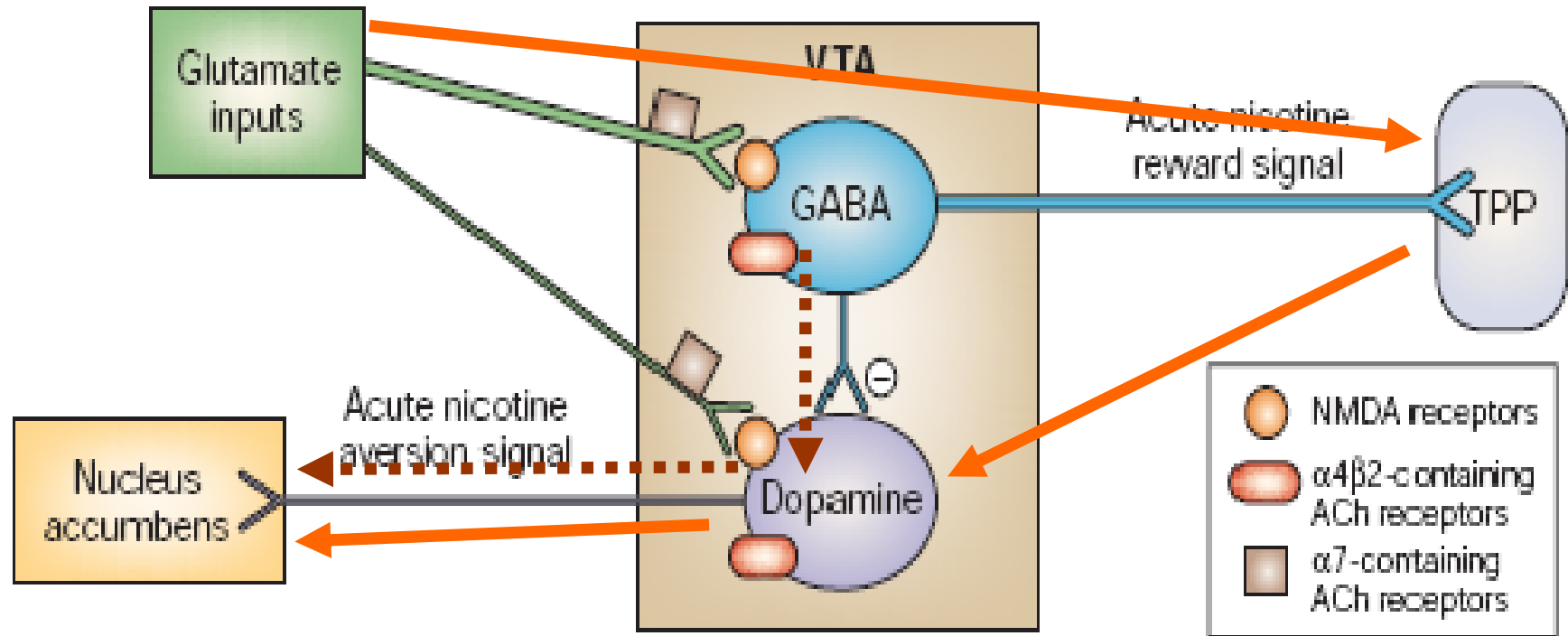
a



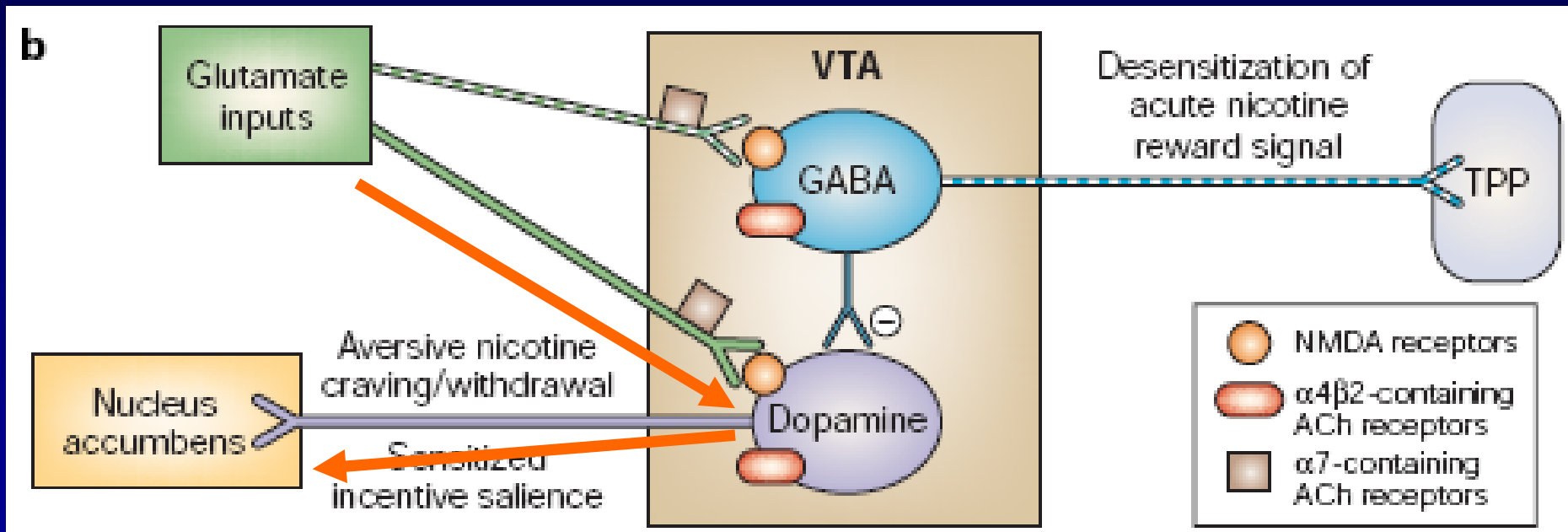
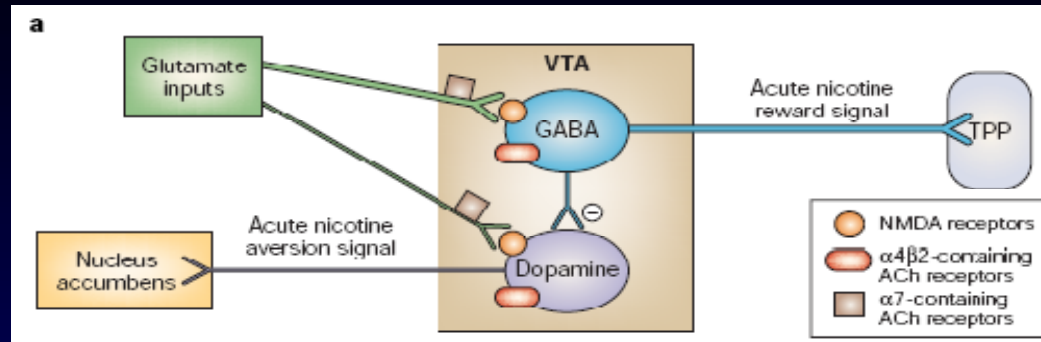
b



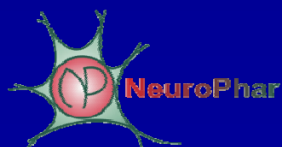
a



ACUTE NICOTINE REWARDING EFFECTS



NICOTINE REWARDING EFFECTS AFTER CHRONIC ADMINISTRATION



PARCHES Y CHICLES DE NICOTINA

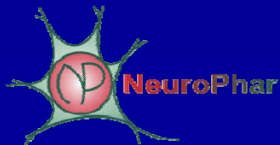
TERAPIA DE SUBSTITUCIÓN DE NICOTINA

BUPROPION

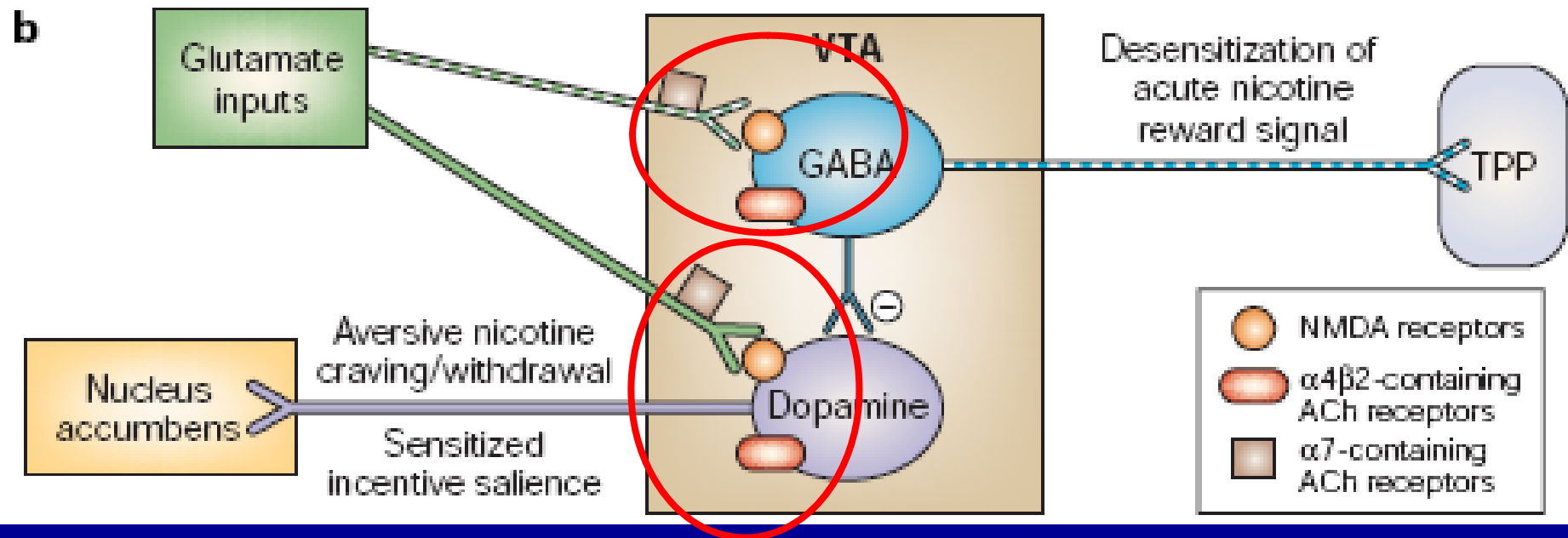
INHIBICIÓN DE LA RECAPTACIÓN DE DOPAMINA

VARENICLINA

AGONISTA PARCIAL DE LOS RECEPTORES α_4 y β_2



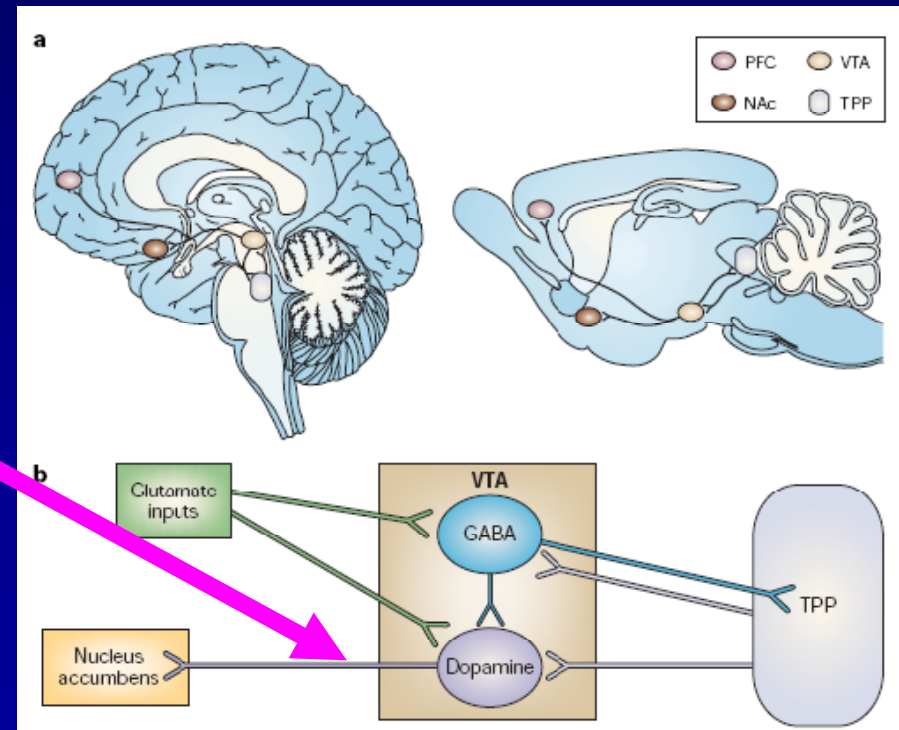
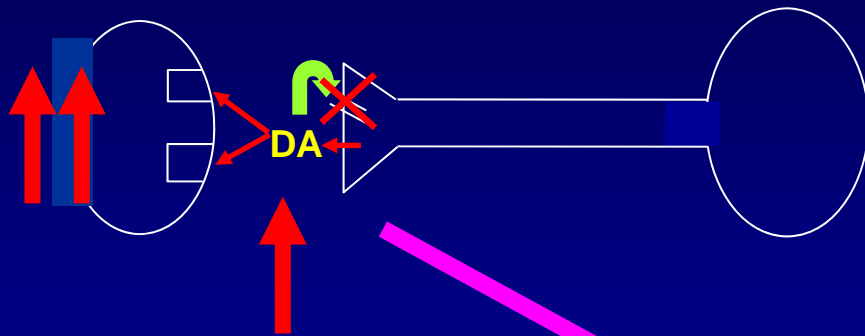
SUSTITUTOS DE NICOTINA



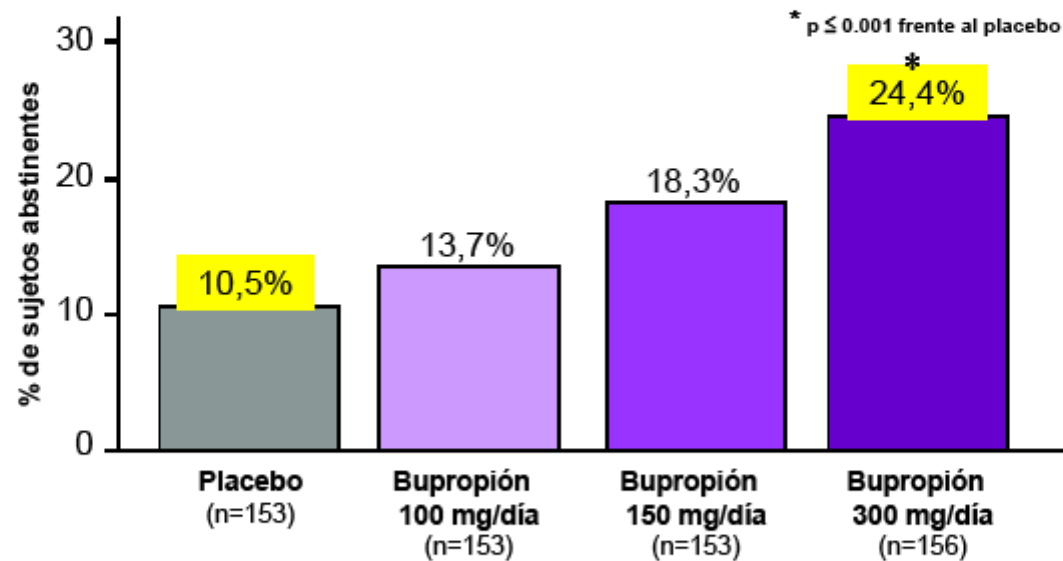
BUPROPION

Inhibidor de la recaptación de dopamina

Neurona dopaminérgica

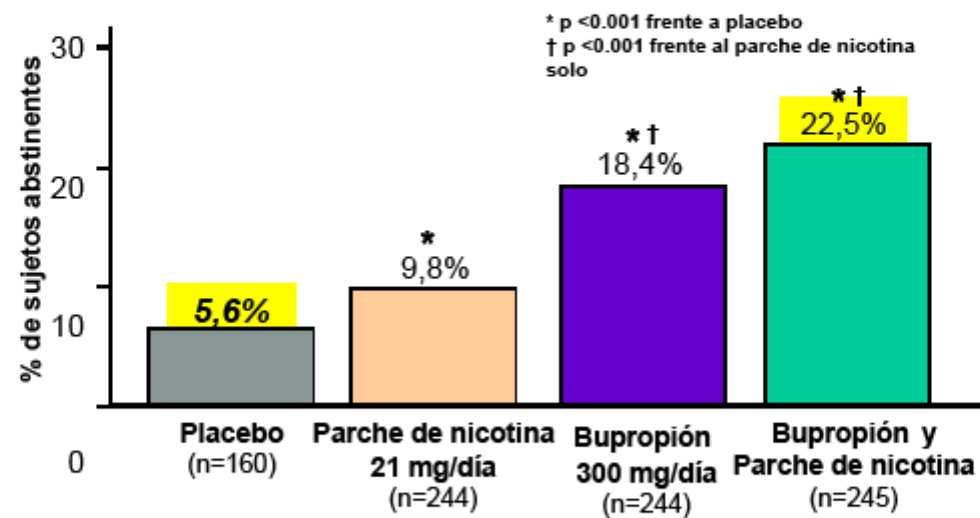


Abstinencia continua al final del periodo de tratamiento (7 semanas)



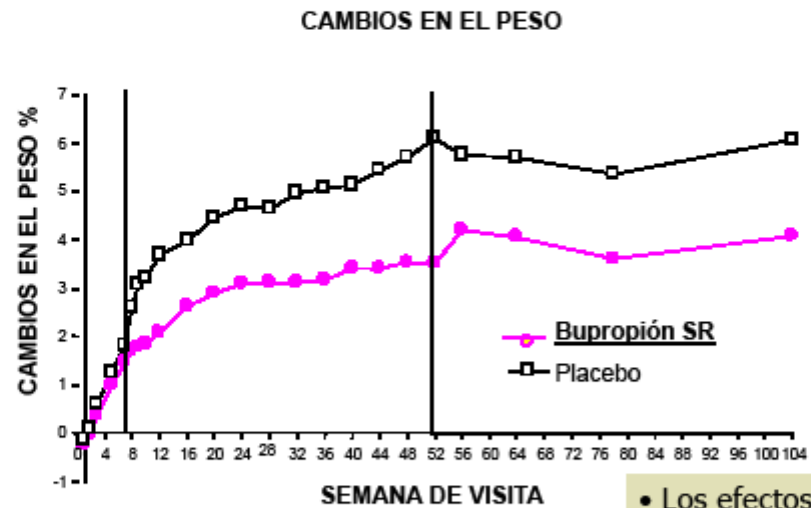
Hurt et al, N Engl J Med 1997.

Abstinencia continua al cabo de un año tras finalizar el periodo de tratamiento



Jorenby et al, N Engl J Med 1999.

GANANCIA DE PESO

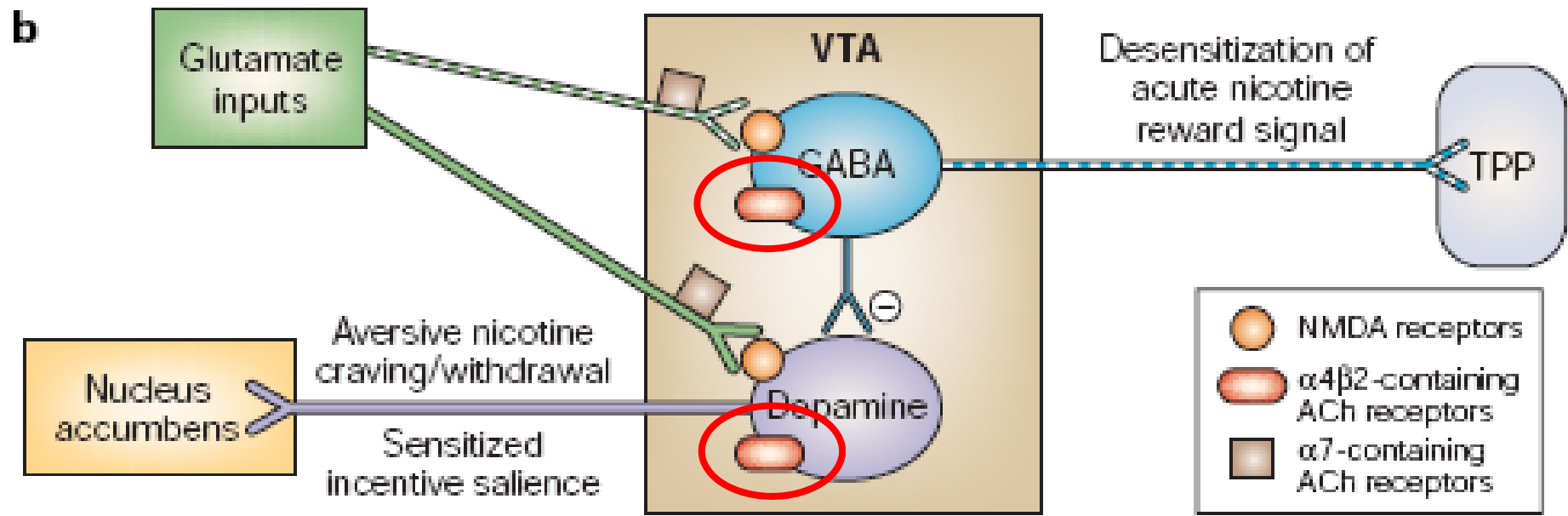


$P < 0.05$ Semana 8 hasta mes 24

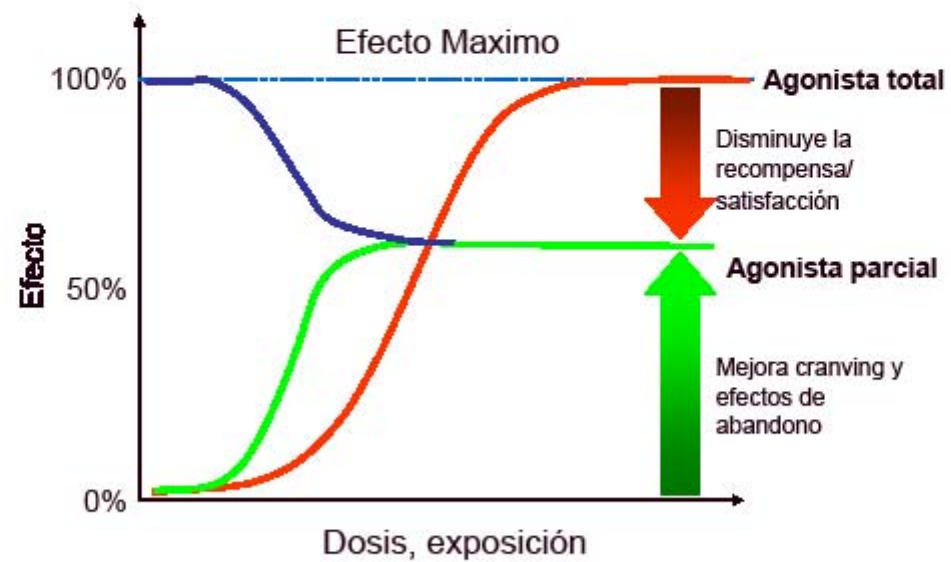
- Los efectos del **bupropión** en la **reducción del peso** ganado se mantuvieron **1 año posterior** a la retirada del fármaco

VARENICLINA

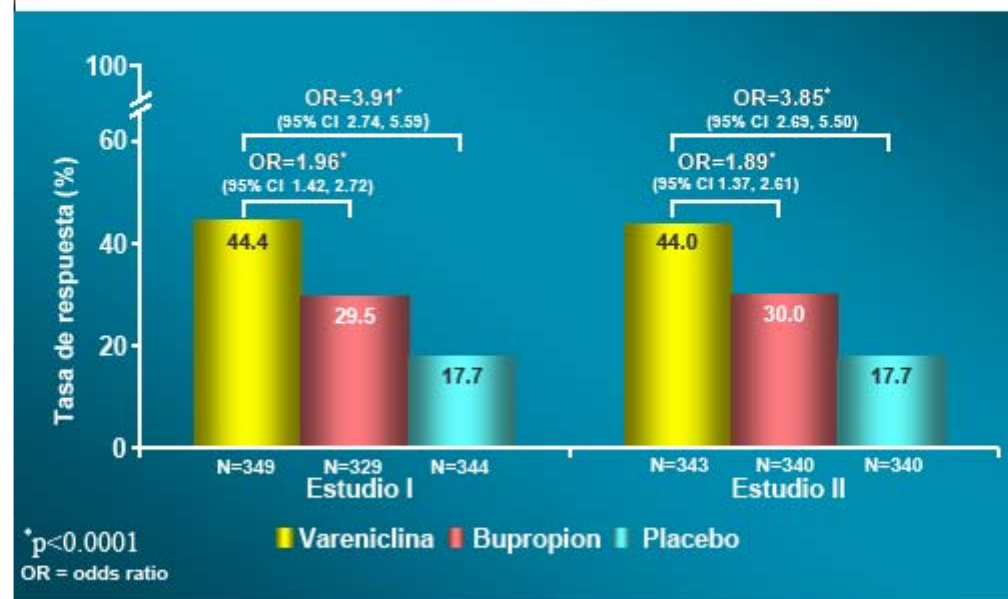
Agonista parcial de las subunidades α_4 y β_2



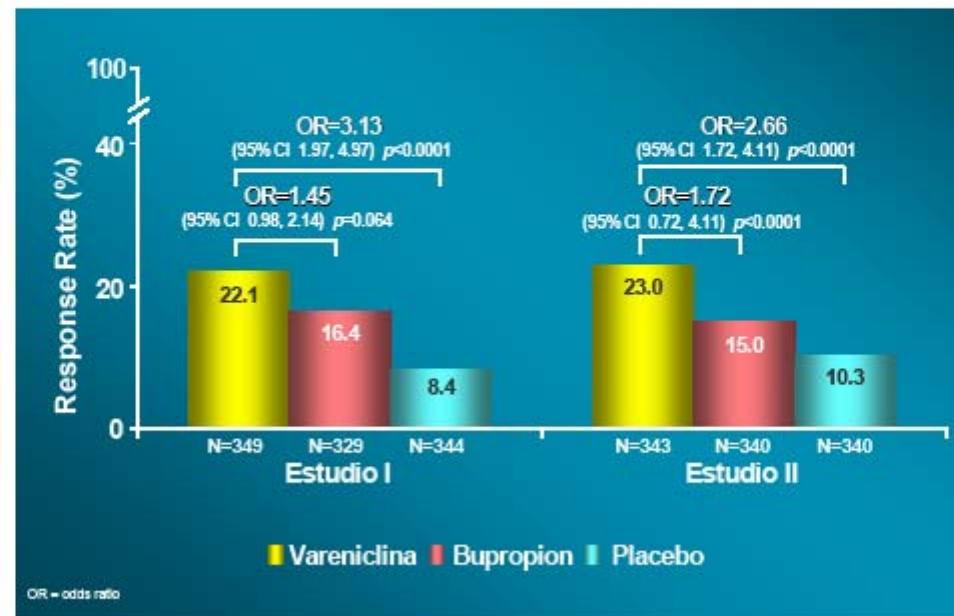
Vareniclina: Un agonista parcial



Estudios I & II: Abs. Cont. 9-12 sem.

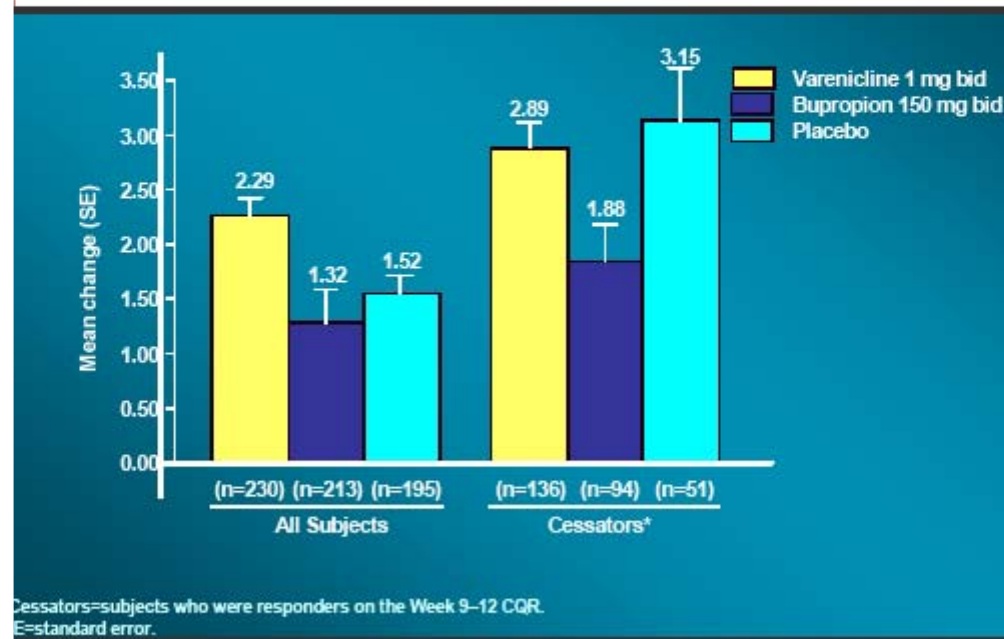


Estudios I & II: Abs. Cont. 9 - 52 sem.



Study II

Cambio medio en peso corporal (kg) desde la basal hasta la semana 12



NUEVAS PERSPECTIVAS

Antagonistas cannabinoides

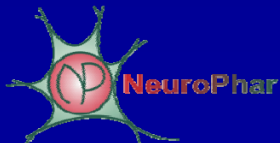
Antagonistas opioides

Immunoterapia

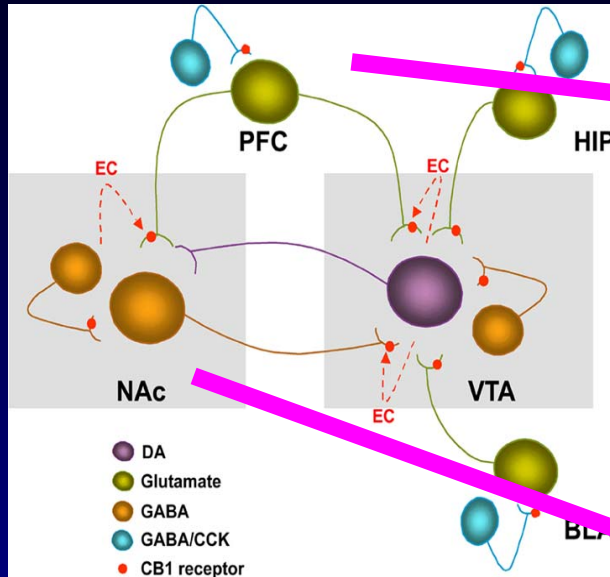
Agonistas GABA B

Ligandos serotoninérgicos

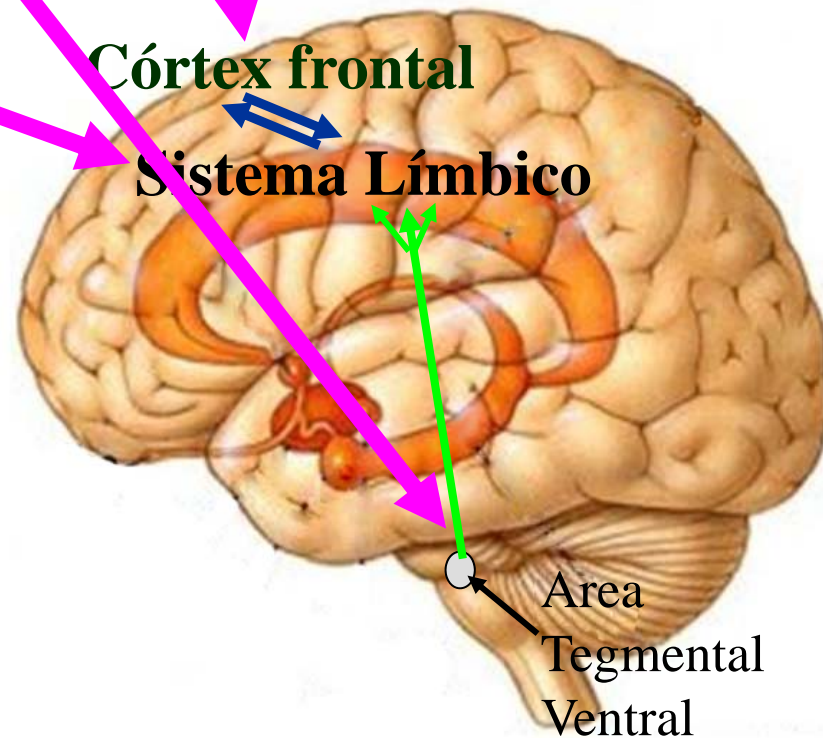
Modificación de actividad MAO



Antagonistas CB1



Maldonado et al., *TINS*, 2006



Rimonabant (antagonista cannabinoide CB1)

Comercializado para el tratamiento de la obesidad y alteraciones metabólicas en Europa desde 2006 (Junio)

Resultados prometedores en ensayos clínicos para combatir el tabaquismo (STRATUS-EU, STRATUS-USA, STRATUS-WW)

Interrumpida su comercialización en 2008 (noviembre) debido a efectos indeseables en la esfera psiquiátrica

Perspectivas para los antagonistas cannabinoides CB1

Obesidad y alteraciones metabólicas

Antagonistas periféricos

Tabaquismo

1. Antagonistas neutros sin efectos agonista inverso
2. Identificación de genes candidatos que favorezcan la aparición de los efectos indeseables (estudios de microarrays en roedores)

NUEVAS PERSPECTIVAS

Antagonistas cannabinoides

Antagonistas opioides

Immunoterapia

Agonistas GABA B

Ligandos serotoninérgicos

Modificación de actividad MAO

