



Investigador PUBILL SÁNCHEZ, David	
Nº Expediente 2008/003	
Entidad	UNIVERSIDAD DE BARCELONA
Centro	FACULTAD DE FARMACIA
Nombre Proyecto Los receptores nicotínicos: una nueva diana farmacológica para el tratamiento de la comorbilidad neuropsiquiátrica por éxtasis	
Número Anualidades	3
Primera Anualidad	15.900,00
Segunda Anualidad	12.000,00
Tercera Anualidad	31.000,00
Importe Concedido Total	58.900,00

#### Resumen

Datos recientemente publicados por nuestro grupo de investigación demuestran que la metillicaconitina (MLA), un antagonista selectivo de los receptores nicotínicos  $\alpha 7$ , inhibe la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) inducida por MDMA y metanfetamina, así como los efectos de éstas sobre el transportador de dopamina, ambos directamente relacionados con su neurotoxicidad (Pubill y col., 2005; Escubedo y col., 2005; Chipana y col., 2006). Asimismo hemos demostrado que, en la producción de ROS por derivados anfetamínicos, el calcio juega un papel principal como activador enzimático, así como la sintasa de óxido nítrico neuronal (nNOS) (Chipana y col., 2008a). En ensayos *in vivo*, hemos demostrado que la administración previa de MLA, al animal de experimentación, tiene un efecto neuroprotector frente a la lesión neurotóxica inducida por administración de MDMA (Chipana y col., 2006). Más recientemente comprobamos que la memantina, un fármaco utilizado en clínica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, previene la neurotoxicidad por MDMA gracias a sus propiedades antagonistas  $\alpha 7$  (Chipana y col., 2008b, 2008c), así como el déficit cognitivo inducido por esta droga en ratas Long Evans (Camarasa y col., 2008).

Ello nos permitió hipotetizar que la MDMA (y también la metanfetamina) se uniría y favorecería la activación los receptores nicotínicos  $\alpha 7$ . De hecho, hasta el momento ya hemos descrito que la MDMA presenta afinidad por los receptores nicotínicos homoméricos  $\alpha 7$  y aún mayor por los heteroméricos  $\alpha 4\beta 2$  (García-Ratés y col., 2007; Chipana y col., 2008a).

Los receptores nicotínicos  $\alpha 7$  juegan un papel importante en la dependencia a nicotina (Nomikos y col., 2000) y a otras drogas, sobretudo aquellos que se encuentran en el área tegmental ventral (ATV) y que controlan la liberación de glutamato que a su vez controlará la liberación de dopamina. De hecho, el bloqueo de los receptores  $\alpha 7$  en este área atenúa el efecto reforzador de la nicotina y la cocaína (Panagis y col., 2000). Además, en el núcleo accumbens de la rata, se ha descrito la coexistencia de receptores colinérgicos, nicotínicos y muscarínicos, que facilitan la liberación de dopamina en los terminales dopaminérgicos de este área (Grilli y col., 2008). Por otra parte, se ha constatado que los consumidores de éxtasis son más propensos a tomar otras drogas que los no consumidores (Rodgers, 2000); por ejemplo, en España, la cocaína es consumida por alrededor de un 75% de los consumidores de MDMA entre 14 y 18 años (DGPNSD, Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en enseñanzas Secundarias, "ESTUDES", 1994-2006).

Las drogas psicoestimulantes como la anfetamina y la cocaína comparten la propiedad de inducir una sensibilización conductual y neuroquímica que contribuye a sus propiedades adictivas. Se ha demostrado que la activación de los receptores nicotínicos es un denominador común en el desarrollo de dicha sensibilización a anfetamina y cocaína (Schoffelmeer y col., 2002), participando tanto los receptores  $\alpha 7$  como los que contienen la subunidad  $\beta 2$  (Zanetti y col., 2006).



Sabemos que la exposición crónica a la nicotina da lugar a una regulación a la alza de la población de receptores nicotínicos centrales (en concreto de los que contienen la subunidad  $\beta 2$  y de los formados por la subunidad  $\alpha 7$ , revisado por Gaimarri y col., 2007) y a un incremento en la activación de los mismos (regulación al alza funcional o *functional up-regulation*). Este aumento juega un papel primordial en los mecanismos conducentes a la adicción a nicotina, ya que los receptores nicotínicos aumentan la liberación de dopamina en diversas áreas cerebrales y por lo tanto participarían en los fenómenos reforzadores y de recompensa. Adicionalmente, resultados publicados por nosotros (*in vitro*, García-Ratés y col., 2007) y datos preliminares *in vivo* apuntan a una regulación al alza de los receptores nicotínicos heteroméricos en la corteza cerebral y  $\alpha 7$  en hipocampo de animales tratados con MDMA (García-Ratés y col., 2007, 29 Congreso de la SEF), que supondría un incremento en su población o afinidad y, probablemente, una alteración de su funcionalismo. Por otra parte, se ha descrito que la administración previa de MDMA en una pauta subcrónica (similar a la utilizada por nosotros), incrementa la respuesta de condicionamiento de lugar a la cocaína (Horan y col., 2000).

Por los datos existentes en la bibliografía se deduce que el déficit cognitivo que acompaña al consumo crónico de MDMA está relacionado con un mecanismo distinto al serotoninérgico/dopaminérgico. De acuerdo con dicha bibliografía, es probable que lo que se vea afectado sea el funcionalismo nicotínico, especialmente el mediado por receptores  $\alpha 7$ . Ello explicaría los problemas cognitivos inducidos por MDMA y sugeriría que dichos trastornos serían tratables con fármacos que actuaran a ese nivel, tales como antagonistas de los receptores  $\alpha 7$ , entre los que se encuentra el bupropión (Slemmer y col., 2000), que además bloquea el transportador de dopamina. Los resultados obtenidos con memantina (Camarasa y col., 2008), la cual es antagonista  $\alpha 7$  además de antagonista NMDA (Aracava y col., 2005), avalan esta posibilidad.

Si tenemos en cuenta que el receptor nicotínico  $\alpha 7$  está directamente relacionado no sólo con la función cognitiva sino que, junto con los receptores nicotínicos  $\alpha 4\beta 2$ , está también implicado en la patología de la esquizofrenia, es imprescindible estudiar cómo los efectos de la MDMA sobre la funcionalidad de estos receptores nicotínicos intervienen en la acción global de la MDMA. De los estudios realizados por nosotros sobre la reversión por MLA de la inhibición de la captación de dopamina inducida por MDMA, parece probable que el efecto de la MDMA sobre los receptores nicotínicos dé lugar a un aumento del calcio citosólico que active mecanismos implicados en la disfunción del transportador de serotonina y dopamina. Uno de los objetivos del presente proyecto es demostrar que la activación/facilitación de los receptores nicotínicos por parte de la MDMA potencia el efecto de esta anfetamina sobre los transportadores de dopamina/serotonina, incrementando así su acción estimulante, lo que está íntimamente relacionado con la aparición de efectos adversos de tipo psicótico.

La finalidad de este proyecto de investigación es el estudio de las consecuencias relacionadas con la interacción de la MDMA con los receptores nicotínicos.

Así, el objetivo principal es estudiar el efecto que ejerce la MDMA sobre la población de receptores nicotínicos, tanto a nivel funcional como en su densidad, así como sobre la regulación al alza inducida por nicotina. Ello constituye un aspecto importante desde el punto de vista socio-sanitario, que refuerza el interés del presente proyecto, en tanto que este efecto de la MDMA favorecería la adicción a la nicotina y otras drogas, como la cocaína, pudiendo incrementar la vulnerabilidad a éstas. Finalmente, se pretende demostrar que fármacos ya utilizados en clínica como el bupropión y la vareniclina, al poder bloquear el efecto de la MDMA sobre los receptores nicotínicos, serían útiles para tratar estos efectos.

Como resultados previsibles del presente proyecto pretendemos demostrar que la MDMA favorece la activación de los receptores nicotínicos centrales  $\alpha 4\beta 2$  y  $\alpha 7$  y potencia el efecto de la nicotina, especialmente sobre la regulación al alza de la población de éstos. Ello favorecería la neurotransmisión serotoninérgica /dopaminérgica, potenciando la adicción a drogas psicoestimulantes como la nicotina y la cocaína y a su vez podría explicar las alteraciones cognitivas que se producen tras el consumo crónico de esta droga. Todo ello podría prevenirse con fármacos que evitaran el efecto de la MDMA sobre los receptores nicotínicos, como son el bupropión y la vareniclina, utilizados actualmente en el tratamiento de la adicción a la nicotina.