

## El alcoholismo: papel del receptor opioide $\mu$ en los procesos neurales de reforzamiento

El alcohol, a través de sus propiedades de reforzamiento positivo, puede contribuir en los procesos biológicos que llevan al consumo inicial, la ingesta continua, el abuso de la sustancia y, eventualmente, al desarrollo de una dependencia de la droga. Se ha sugerido que esto ocurre por medio de la activación de circuitos neuronales específicos, conocidos como mecanismos cerebrales de recompensa y reforzamiento positivo. Numerosas evidencias sugieren que el sistema dopaminérgico mesolímbico desempeña un papel crucial en estos mecanismos, ya que el alcohol modifica la transmisión de esta vía. Se piensa que la activación inicial de estos circuitos induce paulatinamente cambios neuroadaptativos importantes en el proceso adictivo.

Se ha sugerido que las propiedades reforzadoras del alcohol sobre la actividad del sistema dopaminérgico mesolímbico son mediadas por los sistemas cerebrales de péptidos opioides. El consumo de alcohol es alterado por la administración de opioides. La administración de antagonistas selectivos y no selectivos de los receptores opioides  $\mu$  ( $\mu$ ) y delta ( $\delta$ ) reduce la preferencia y la ingesta de alcohol en los animales. Los antagonistas, como la naltrexona, reducen el consumo excesivo de la droga en el hombre. Los estudios en roedores y en humanos sugieren que la conducta de un alto consumo de alcohol está relacionada con una predisposición genética que podría estar asociada a una responsividad aumentada de los sistemas opioides al alcohol.

Se ha postulado que el alcohol modula la transmisión de péptidos opioides en el cerebro por medio de modificaciones en la síntesis, el procesamiento, la liberación y la unión de péptidos opioides a sus receptores. El etanol altera diferencialmente la unión de ligandos a receptores  $\mu$  y  $\delta$  dependiendo de la dosis y del tiempo de exposición a la sustancia. Asimismo, la sensibilidad de los receptores a la droga es distinta en las diferentes áreas del cerebro.

Diversas evidencias bioquímicas y farmacológicas sugieren que el receptor  $\mu$  desempeña un papel fundamental en el reforzamiento por etanol. Algunos estudios realizados en cepas de roedores seleccionadas genéticamente para que prefieran el alcohol muestran que las densidades del receptor  $\mu$  son mayores en las áreas cerebrales de las vías de reforzamiento en estos animales que en los que no prefieren la droga. Por otra parte, antagonistas selectivos del receptor  $\mu$ , como la  $\beta$ -funaltrexamina y la naloxonazina, reducen considerablemente el consumo de alcohol en los roedores. La administración de etanol aumenta el contenido de  $\beta$ -endorfina en algunas regiones del cerebro, y se ha establecido una correlación entre el incremento de  $\beta$ -endorfina y el riesgo de padecer alcoholismo en los humanos. Asimismo, resultados recientes de nuestro laboratorio concuerdan con estas evidencias. La administración de una dosis aguda de etanol *in vivo* altera diferencialmente las densidades del receptor  $\mu$  en las vías meso-*accumbens*, mesocortical y nigroestriatal del cerebro de la rata. Sugerimos que la respuesta biológica inducida por el etanol concierne mecanismos de regulación positiva y negativa del receptor  $\mu$ , lo cual, a su vez, podría modular diferencialmente la actividad dopaminérgica de estas vías. Debido a que los cambios más importantes ocurren en las zonas que contienen los cuerpos neuronales dopaminérgicos de estas vías (el área tegmental ventral y la *substantia nigra*), los receptores  $\mu$  podrían modular la actividad dopaminérgica de manera indirecta gracias a una reducción del tono inhibitorio ejercido por las neuronas GABAérgicas localizadas en estas regiones. Por otro lado, los receptores  $\delta$  podrían facilitar la transducción de la señal dopaminérgica en las áreas terminales de estas vías, es decir,

el núcleo *accumbens*, la corteza prefrontal y el caudado-putamen. Aun más, datos recientes provenientes de estudios hechos en ratones transgénicos carentes del receptor  $\mu$  proporcionan una nueva evidencia sobre su papel crítico en la conducta de consumo de alcohol, ya que estos animales no se autoadministran etanol. De hecho, el consumo de la sustancia en ratones “*knockout*”, tanto del receptor  $\mu$  como del  $D_2$  dopaminérgico, es similar al observado en una cepa de ratones que evita la droga. Estos resultados sugieren que ambos receptores participan de manera fundamental en los mecanismos de reforzamiento del alcohol.

Las evidencias presentadas sugieren que los sistemas cerebrales de péptidos opioides actúan como mediadores de los efectos reforzadores positivos del alcohol. Esta modulación parece llevarse a cabo por medio de la activación de algunas vías endógenas opioides por el propio alcohol. El receptor opioide  $\mu$  parece ser uno de los substratos fundamentales del alcohol en estos procesos, participando en la regulación de la actividad de vías dopaminérgicas.

El conocer los mecanismos de acción del alcohol es fundamental para comprender la razón por la cual la gente bebe repetidamente a pesar de las consecuencias adversas que esto tiene. El profundo conocimiento de estos mecanismos permitiría modificar las propiedades reforzadoras del alcohol mediante el uso de drogas específicas capaces de alterar la actividad de varios de los sistemas cerebrales de neurotransmisores y/o neuromoduladores implicados en estos procesos. Esta posibilidad tiene una importancia especial desde el punto de vista clínico, ya que el uso de este tipo de sustancias representa una de las herramientas potenciales para el tratamiento del alcoholismo.

*Mariana Leriche y Milagros Méndez*