

# NONADICTINA, un tratamiento teórico para la adicción.

Eduardo de la Usada Molinero<sup>1</sup>, Fernando Fernández García<sup>1</sup>, Laura Martín Díaz<sup>1</sup>, Javier Merino Valverde<sup>1</sup>, Lorena Torres Valle<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. Email: [edu231288@gmail.com](mailto:edu231288@gmail.com)

I Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2016. 15-17 de marzo, 2016. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

**Palabras clave:**  $\Delta$ FosB; adicción; cocaína; siRNA; liposomas.

## Resumen

España lidera el *ranking* mundial en consumo de cocaína según el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. El consumo crónico de esta sustancia conlleva unos efectos que derivan en una adicción que impide al enfermo llevar una vida normal, pues se imponen unas pautas comportamentales a través de la vía de recompensa cerebral que le dirigen a la búsqueda compulsiva de la droga. Por esta razón es más importante encontrar un tratamiento que ayude al paciente a superar esta situación que uno que palíe los síntomas del síndrome de abstinencia. La cocaína bloquea la recaptación de dopamina a nivel de la sinapsis entre la neurona presináptica dopaminérgica del área tegmental ventral y la neurona postsináptica del núcleo *accumbens*, aumentando la estimulación por dopamina en éste último, el cual está relacionado con fenómenos de recompensa. La dopamina se une a sus receptores de tipo D1, produciendo la activación o la represión transcripcional de distintos genes, donde juega un papel primordial el factor transcripcional  $\Delta$ FosB, y la activación de la vía de las MAPK [1]. A largo plazo, la acumulación patológica de  $\Delta$ FosB conduce a una expansión de dendritas neuronales y a una disminución en la expresión de dinorfina, opioide endógeno implicado en la regulación negativa de la estimulación dopaminérgica. Distintos autores relacionan estos hechos con un aumento de los mecanismos de recompensa que conducen finalmente a la adicción [2]. En este trabajo proponemos un hipotético tratamiento para la adicción a la cocaína basado en el conocimiento de las vías de señalización que desencadenan su consumo crónico. De las posibles dianas terapéuticas implicadas en la adicción, consideramos potencialmente útiles: los receptores de tipo D1, para los cuales se haría un análogo de la droga; y  $\Delta$ FosB, variante de *splicing* de FosB que se acumula debido a su elevada estabilidad. Decidimos actuar sobre  $\Delta$ FosB porque su acumulación parece ser la responsable directa de la adicción. FosB solo se diferencia de  $\Delta$ FosB en que éste carece de los 101 aminoácidos del extremo C-terminal [3]; por lo que en vez de orientar nuestra terapia contra la proteína, lo cual sería poco específico, la dirigimos contra el RNA mensajero que codifica para  $\Delta$ FosB. Diseñamos un siRNA específico de  $\Delta$ FosB aprovechando las características diferenciales de su secuencia. Para ejercer su efecto sería necesario que atravesara la barrera hematoencefálica, para lo cual proponemos el empleo de liposomas catiónicos pues ya han demostrado su eficacia previamente [4]. Para probar la eficacia del tratamiento planteamos estudios *in vitro* e *in vivo*. Cabría esperar una disminución de  $\Delta$ FosB a niveles basales con el tiempo, ya que el siRNA inhibe la síntesis de nuevo  $\Delta$ FosB pero no actúa sobre el ya formado. El tratamiento daría lugar a una neuroadaptación que ayudaría a acelerar la recuperación en la rehabilitación y sería eficaz frente a recaídas. Dado que  $\Delta$ FosB solo se encuentra alterado en patologías, su inhibición no debería tener efectos adversos, aunque no debemos descartar posibles efectos inespecíficos debidos al propio siRNA o a la formulación. Sería interesante administrar una terapia combinada a los pacientes, suplementando el tratamiento de siRNA con otros fármacos como agonistas los receptores de tipo D1 de dopamina y/o antidepresivos [5]. Por último, cabe destacar que el tratamiento propuesto podría ser eficaz para otras adicciones, pues todas convergen en la vía de recompensa y tienen en común la acumulación de  $\Delta$ FosB.

1. Ron D, Jurd R. 2005. The 'ups and downs' of signaling cascades in addiction. *Sci STKE*. 2005(309):re14
2. Nestler EJ. 2013.  $\Delta$ FosB: a Molecular Switch for Reward. *J Drug and Alcohol Research*. 2(2013):art235651.
3. Ruffle JK. 2014. Molecular neurobiology of addiction: what's all the (D)FosB about? *Am J Drug Alcohol Abuse*. 40(6):428-437
4. Pulford B, Reim N, Bell A, Veatch J, Forster G, et al. 2010. Liposome-siRNA-Peptide Complexes Cross the Blood-Brain Barrier and Significantly Decrease PrPC on Neuronal Cells and PrPRES in Infected Cell Cultures. *PLoS ONE*. 5(6):e11085.
5. Quednow BB, Herdener M. 2015. Human pharmacology for addiction medicine: From evidence to clinical recommendations. *Prog Brain Res*. 224:227-50

**Cita:** de la Usada E, Fernández F, Martín L, Merino J, Torres L. (2016) NONADICTINA, un tratamiento teórico para la adicción. Comunicación oral. Actas del I Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2016. 15-17 de marzo, 2016. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *Dianas* 5 (1): e20160351. ISSN 1886-8746 journal.dianas.e20160351. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

**Copyright:** © 2016 Eduardo de la Usada, et al. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>