



Nuevos avances farmacológicos en el tratamiento de las drogodependencias

Marian de los Ángeles Villarta Aguilera
Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, España

INTRODUCCIÓN

El consumo y adicción a sustancias (psicoestimulantes, opioides, nicotina y alcohol, entre otros) se ha convertido en un problema social y de salud a escala mundial^{1,2}. Los tratamientos son limitados³ y entre los nuevos avances farmacológicos se incluyen las investigaciones relativas al factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF). Este compuesto promueve la supervivencia y desarrollo de las neuronas dopaminérgicas y ha demostrado ser un potencial agente terapéutico para el tratamiento de adicciones a diferentes drogas⁴. Sin embargo, una de sus principales limitaciones es su incapacidad para atravesar la BHE⁵. Es por ello por lo que actualmente se están investigando moléculas capaces de atravesar la BHE y que estimulen la síntesis de GDNF como ibogaína, cabergolina y leucina-isoleucina⁴ (Figura 1 y Figura 2).

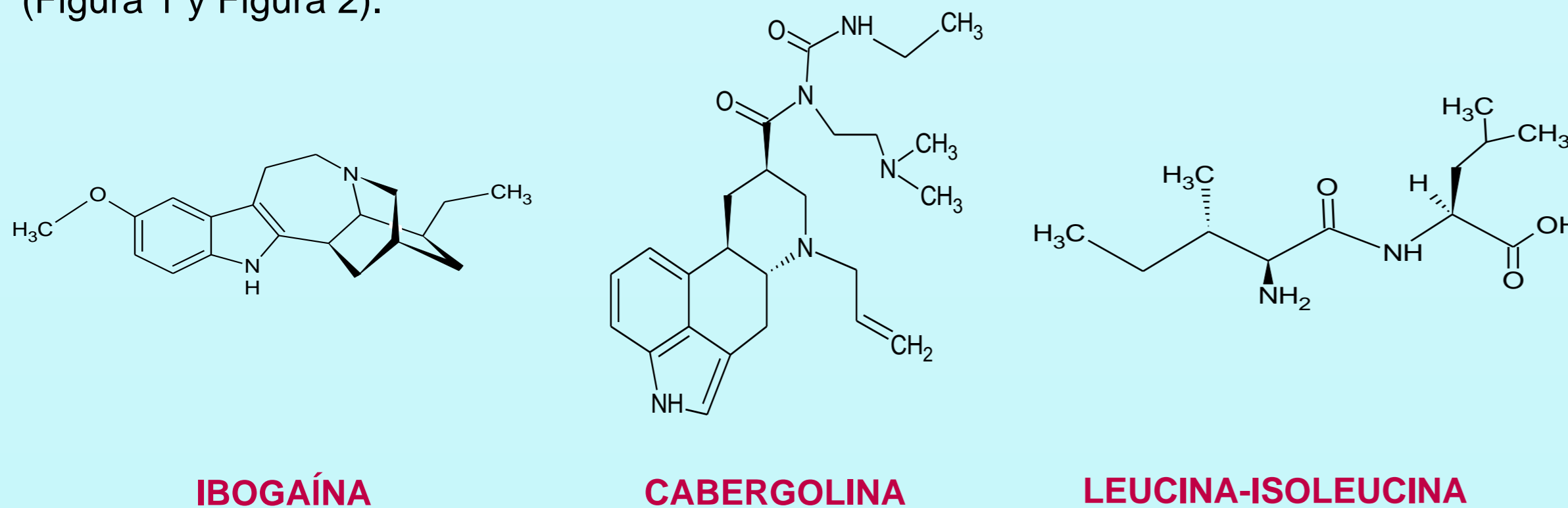


Figura 1. Estructuras químicas de la ibogaína, cabergolina y leucina- isoleucina.

OBJETIVOS:

Conocer y profundizar en el efecto de las moléculas ibogaína, cabergolina y leucina-isoleucina sobre la producción de GDNF en el tratamiento de diferentes drogodependencias.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se ha realizado una revisión bibliográfica empleando las bases de datos Pubmed, Google Academic, Biblioteca Cochrane y MEDES (Medicina en español), usando los descriptores en inglés "GDNF", "addiction", "psychostimulants", "opioids", "ethanol", "ibogaine", "cabergoline" e "ile leu", y el operador booleano "and", usando diferentes combinaciones de los mismos.

Se han tenido en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Sin restricciones temporales
- Artículos publicados en inglés o en español.
- Estudios *in vivo*, *in vitro* o ensayos clínicos que investigan el efecto de ibogaína, cabergolina o leucina-isoleucina sobre: 1) la producción de GDNF, 2) la protección frente a diferentes drogas de abuso o 3) ambos.

RESULTADOS

Ibogaína

Tipo de estudio	Modelo de estudio	Parámetros medidos/técnicas empleadas	Resultados
<i>In vitro</i>	Cultivo celular SH-SY5Y	- mRNA GDNF: RT-PCR (ibogaína/GDNF/noribogaína/18-MC) - Proteína GDNF: ELISA - Activación vías señalización GDNF: WB e inmunoprecipitación - Niveles TH (etanol/GDNF/ibogaína): WB e inmunoprecipitación	-↑ mRNA y proteína GDNF -↑ activación vía de señalización GDNF y receptor Ret -↑ TH (etanol) y ↓ TH (GDNF/ibogaína)
	Cultivo celular C6 (glioma rata)	-Niveles GDNF (exposición a XL-008): ELISA	-↑ niveles GDNF (XL-008)
<i>In vivo</i>	Ratas adultas Long Evans	-Autoadministración etanol (vía sistémica y VTA de ibogaína) -Autoadministración etanol (noribogaína/18-MC en VTA)	-↓ Autoadministración de etanol -↓ significativa autoadministración etanol (noribogaína)
	Ratones C57BL/6	-Niveles mRNA GDNF en mesencéfalo :RT-PCR	-↑ mRNA GDNF

Leucina-isoleucina

Tipo de estudio	Modelo de estudio	Parámetros medidos/técnicas empleadas	Resultados
<i>In vitro</i>	Cultivo de neuronas	Niveles GDNF: EIA	-↑ niveles GDNF
	Cultivo de neuronas de hipocampo	-Niveles mRNA GDNF (sin/con ODN-antisentido): RT-PCR	-↑ niveles mRNA GDNF (sin ODN-antisentido)
<i>In vivo</i>	Ratones C57BL/6J y ratones heterocigotos C57BL/6J-GDNF	-Niveles GDNF (metanfetamina+Leu-Ile): EIA (solo en Ratones C57BL/6) -Estudio CPP inducido por metanfetamina y morfina -Niveles GDNF en núcleo accumbens (morfina+Leu-Ile): EIA	-↑ niveles GDNF -↓ preferencia condicionada por metanfetamina y morfina (solo en Ratones C57BL/6)
	Ratones	-Niveles GDNF en mesencéfalo -Número rotaciones (administración metanfetamina)	-↑ niveles de GDNF -↓ número de rotaciones

Cabergolina

Tipo de estudio	Modelo de estudio	Parámetros medidos/técnicas empleadas	Resultados
<i>In vitro</i>	Cultivo astrocitos de ratón	-Niveles GDNF: ELISA -mRNA GDNF: RT-PCR	-↑mRNA y proteína GDNF
	Cultivo celular SH-SY5Y	-mRNA GDNF: RT-PCR -Proteína GDNF: ELISA -Activación (fosforilación) receptor Ret: WB	-↑ niveles mRNA y proteína GDNF -↑ fosforilación receptor Ret
Ensayos clínicos	Aleatorio, ciego, dos grupos paralelos, placebo	-Benzoilecgonina urinaria, encuestas, clínica global	-↓ consumo de cocaína
	Aleatorio, cuatro grupos paralelos, placebo	-Benzoilecgonina urinaria, encuestas, clínica global	-↓ consumo de cocaína
<i>In vivo</i>	Ratas Long Evans	mRNA GDNF: RT-PCR -Operant self-administration de etanol (cabergolina sistémica/ VTA)	-↑ niveles GDNF -↓ autoadministración etanol
	Ratones C57BL/6	-Prueba de elección de dos botellas	-↓ consumo de etanol sin alterarse el consumo de agua
	Ratones heterocigotos gen GDNF	-mRNA GDNF: RT-PCR -Consumo etanol	-No se elevaron los niveles GDNF

CONCLUSIONES:

Ibogaína:

- Aumenta niveles de GDNF *in vitro* e *in vivo*.
- Disminuye la autoadministración de etanol *in vivo*.
- Presenta problemas de toxicidad. Sus análogos no citotóxicos noribogaína y XL-008 potencian la síntesis de GDNF *in vitro* y además la noribogaína disminuye la autoadministración de etanol *in vivo*.

Cabergolina:

- Aumenta niveles de GDNF *in vitro* e *in vivo*.
- Disminuye la autoadministración de etanol *in vivo*.
- Ejerce un efecto protector frente a la adicción a cocaína en ensayos clínicos.

Leucina-isoleucina:

- Aumenta niveles de GDNF *in vitro* e *in vivo*.
- Ejerce un efecto protector frente a comportamientos adictivos a metanfetamina y morfina.

En general, estos compuestos han demostrado un relevante papel en la protección a diferentes drogodependencias vía GDNF. No obstante, es necesario realizar más investigaciones, en especial ensayos clínicos, y valorar el efecto de estos compuestos sobre otros tipos de drogas de abuso.

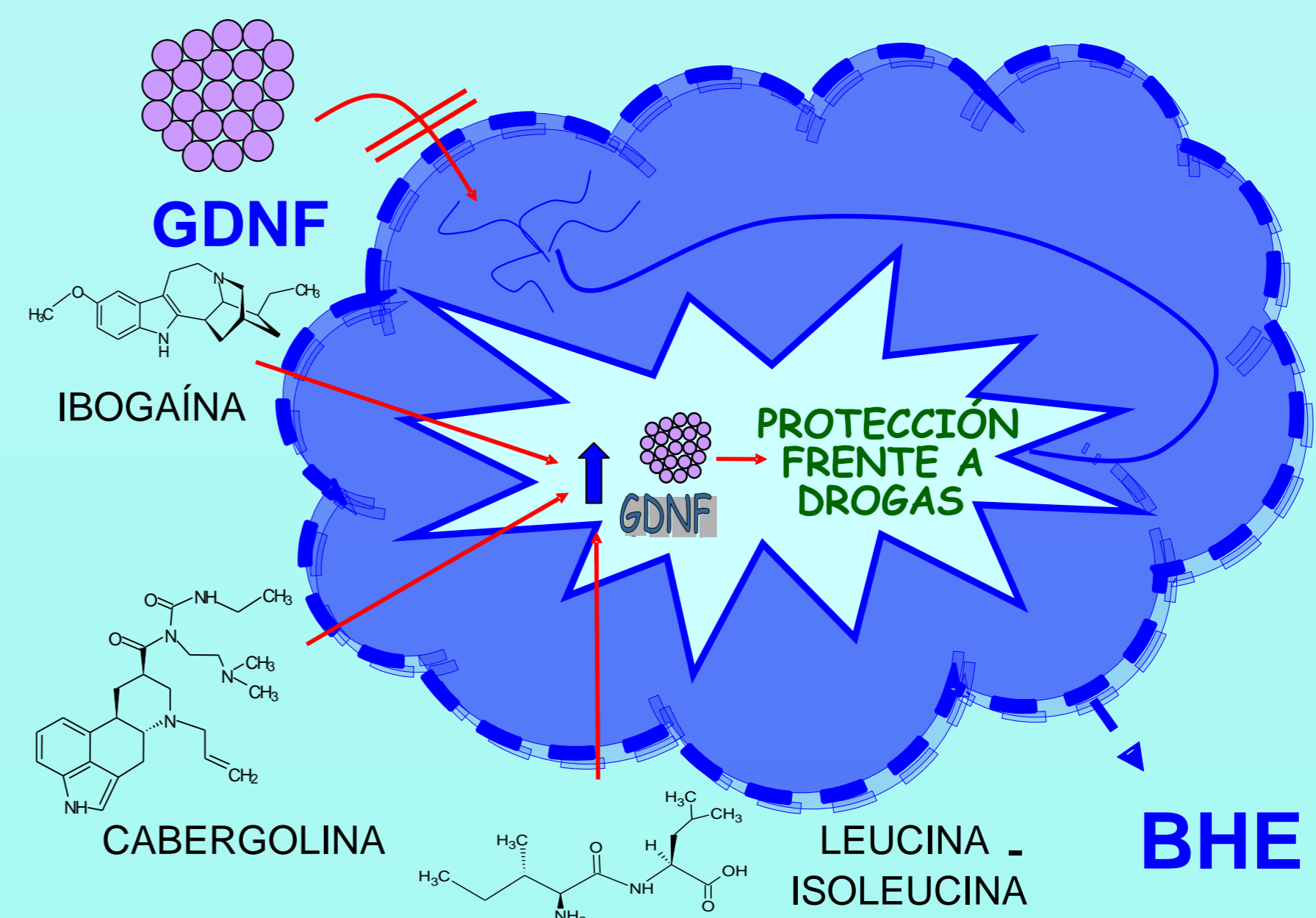


Figura 2. Mecanismo de acción de ibogaína, cabergolina y leucina-isoleucina en relación al GDNF.

Referencias

1. Nitta A, Yamada Y, Nakajima A, Saito K, Seishima M., et al. An inducer for glial cell line-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor-α protects against methamphetamine-induced rewarding effects and sensitization. *Biol Psychiatry*. 2007; 61(7):890-901.
2. World Health Organization [Internet]. GHO: Global Observatory Data: WHO. c2008. Disponible en: http://www.who.int/gho/substance_abuse/en/
3. Carnicella S, He D, Yowell Q, Glick S, Ron D. Noribogaine, but not 18-MC, exhibits similar actions as ibogaine on GDNF expression and ethanol self-administration. *Addict Biol*. (2010); 15(4): 424-433
4. Carnicella S, Ron D. GDNF-a potential target to treat addiction. *Pharmacol Ther*. (2009); 122(1):9-18.
5. Kastin AJ, Akerstrom V, Pan Weihong. Glial cell line-derived neurotrophic factor does not enter normal mouse brain. *Neuroscience Letters*. (2003);340(3):239-241.

Abreviaturas

GDNF	Factor neurotrófico derivado de la glía	TH	Tirosina hidroxilasa
BHE	Barrera hematoencefálica	VTA	Área tegmental ventral
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa	EIA	Enzima inmuno-ensayo
18-MC	18-Metoxicoronaridina	ODN	Oligodeoxinucleótido
ELISA	Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas	CPP	Preferencia condicionada de lugar
WB	Western Blot		