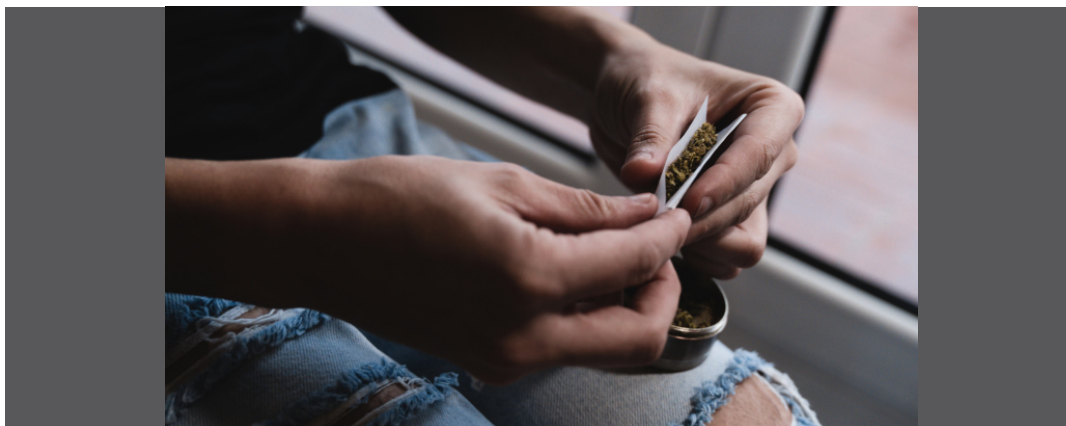


10/10/2023

## Estudi dels mecanismes neurobiològics de l'addicció al cànnabis



Per què algunes persones desenvolupen addicció a les drogues mentre que altres no ho fan? Investigadors del Departament de Psicobiologia i de Metodologia de les Ciències de la Salut han fet servir un model d'addicció als cannabinoides en ratolins per identificar criteris d'addicció i trets de vulnerabilitat. Els investigadors han estudiat l'efecte del consum a l'adolescència del tetrahidrocannabinol (THC), el principi actiu de la marihuana, en el comportament adult. Els resultats suggereixen que l'exposició dels adolescents al cànnabis pot promoure un comportament d'impulsivitat a l'edat adulta i afectar l'expressió de certs gens. Les troballes tenen implicacions per millorar la comprensió de l'addicció als cannabinoides.

istock/VanessaNunes

En aquest estudi ens vam fer la pregunta de perquè hi ha individus que han estat en contacte amb les drogues i desenvolupen addicció mentre que altres també han consumit però són resilents i no perden el control sobre el consum de drogues. Per respondre aquesta pregunta hem establert per primer cop un model d'addicció als cannabinoides mitjançant l'autoadministració intravenosa de l'agonista sintètic cannabinoide WIN 55,212-2 en ratolins C57Bl/6J.

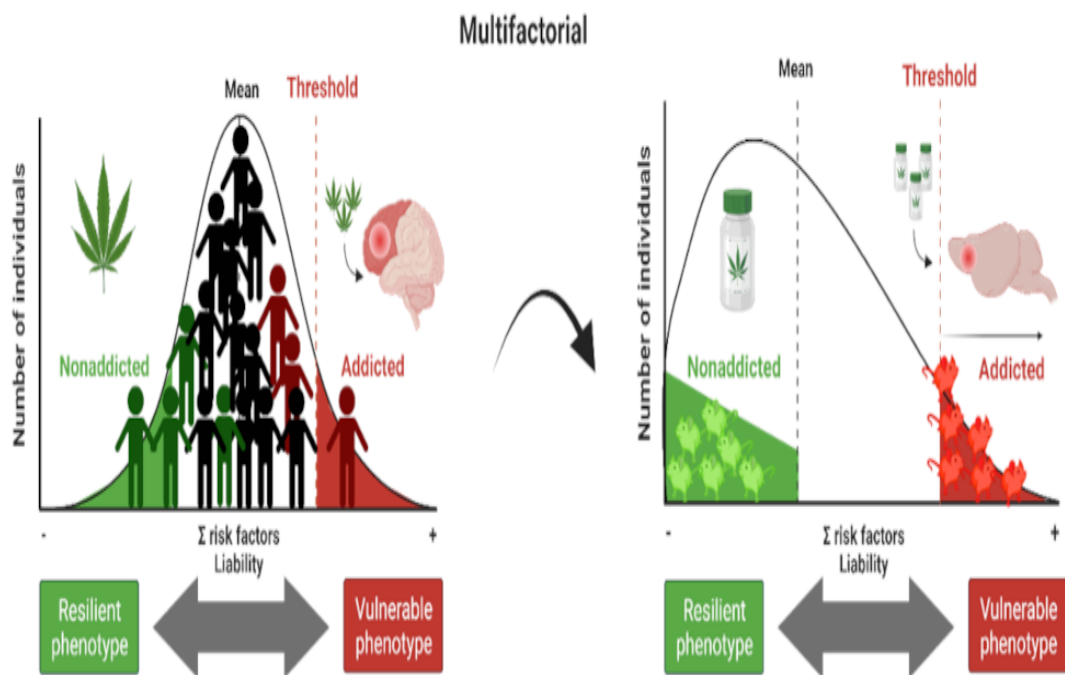
Aquest model permet avaluar els criteris d'addicció al cànnabis i agrupar-los en diferents grups d'addictes i no addictes. Un dels criteris diagnòstics d'addicció és la persistència de la resposta durant un període de no disponibilitat de la droga. Un segon criteri és la motivació

per al consum del cannabinoide WIN 55,212-2. I un tercer criteri és la compulsivitat quan la droga està associada amb un càstig. Aquests criteris es basen en el Manual Diagnòstic i Estadístic dels Trastorns Mentals 5a edició (DSM-5). El model també permet mesurar dos paràmetres relacionats amb els criteris diagnòstics del DSM-5 de craving (el desig compulsiu de consumir la droga), dificultats en l'abstinència i la recaiguda, i dos trets fenotípics suggerits com a factors de predisposició al consum de drogues com la impulsivitat i la sensibilitat a la recompensa.

A la nostra investigació hem descobert que el 35,6% dels ratolins van desenvolupar els criteris d'addicció als cannabinoïdes, cosa que ens va permetre diferenciar entre ratolins resistents i vulnerables. Per tant, hem establert un model nou i fiable per estudiar els correlats neurobiològics subjacents a la resiliència o vulnerabilitat al desenvolupament de l'addicció als cannabinoïdes. Aquest model inclou una estratègia d'injecció de vectors virals al cervell per inhibir l'activitat de les neurones que van des de l'escorça prefrontal medial al nucli accumbens la funció del qual és la de l'autocontrol inhibitori. Aquest model donarà llum sobre el substrat neurobiològic subjacent a l'addicció als cannabinoïdes.

Els participants a la investigació pertanyen al Departament de Psicobiologia i de Metodologia de les Ciències de la Salut de la Universitat Autònoma de Barcelona i al Laboratori de Neurofarmacologia de la Universitat Pompeu Fabra. Els antecedents de la investigació es basen en estudis previs sobre l'addicció al menjar on es va investigar també el rol de l'escorça prefrontal medial a la conducta d'autocontrol (PMID: 32034128).

Aquest primer estudi publicat a la revista *Frontiers in Pharmacology* (PMID: 37050910) va donar lloc a la publicació d'un segon estudi publicat a la revista *Frontiers in Psychiatry* (PMID: 37304451). En aquest segon treball, realitzat per investigadors dels mateixos departaments, es va analitzar si l'exposició a THC durant l'adolescència augmentava el comportament impulsiu a l'edat adulta al mateix model d'autoadministració del cannabinoide sintètic WIN 55,212-2 en ratolí.



En aquest estudi es va exposar a ratolins mascles adolescents a 5 mg/kg de THC des del dia postnatal 37 al 57. Es van realitzar sessions d'autoadministració intravenosa del cannabinoide WIN 55,212-2 (12,5 µg/kg/infusió) durant 10 dies. Els ratolins van ser testats en tres criteris diagnòstics d'addicció (persistència de la resposta operant, motivació per la droga i compulsivitat malgrat les conseqüències negatives associades a la droga). També es van mesurar dos paràmetres relacionats amb el desig de la droga (resistència a l'extinció i el comportament de recerca de drogues) i dos trets de vulnerabilitat fenotípica relacionats amb els trastorns per ús de substàncies (impulsivitat i sensibilitat a la recompensa). A més, es van realitzar assajos de PCR quantitativa (qPCR) per detectar gens expressats diferencialment a l'escorça prefrontal medial dels ratolins addictes i no addictes al cannabinoide objecte d'estudi.

Els resultats principals del segon estudi van mostrar que l'exposició dels adolescents al THC no va modificar el reforç del cannabinoide WIN 55,212-2 ni la incidència del desenvolupament d'un comportament de l'addicció al cànnabis. Inversament, els ratolins preexposats a THC van mostrar un comportament impulsiu a l'edat adulta, que va ser més pronunciat en els ratolins que van desenvolupar els criteris d'addicció al cannabinoide sintètic. A més, es va revelar una regulació negativa de l'expressió gènica dels gens *drd2* i *adora2a* al nucli accumbens i a l'hipocamp en ratolins preexposats al cannabinoide THC, així com una regulació negativa de l'expressió del gen *drd2* al còrtex prefrontal mitjà de ratolins pretractats que van desenvolupar comportaments similars als de l'addicció. Aquestes troballes suggereixen que l'exposició dels adolescents al cànnabis pot promoure un comportament d'impulsivitat a l'edat adulta, associat amb l'expressió disminuïda dels gens *drd2* i *adora2a* al nucli accumbens i a l'hipocamp.

Les perspectives futures d'aquest estudi són fer un assaig clínic en humans que requereixi el tractament amb estimulació magnètica transcranial per a la prevenció de conductes de craving cap als cannabinoides.

**Elena Martin**

Departament de Psicobiologia i de Metodologia de les Ciències de la Salut

Universitat Autònoma de Barcelona

[elena.martin@uab.cat](mailto:elena.martin@uab.cat)

### Referències

Cajiao-Manrique, M. del M., Maldonado, R., Martín-García, E., 2023. **A male mouse model of WIN 55,212–2 self-administration to study cannabinoid addiction.** *Front. Pharmacol.* 14, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1143365>

Cajiao-Manrique, M.D.M., Casadó-Anguera, V., García-Blanco, A., Maldonado, R., Martín-García, E., 2023. **THC exposure during adolescence increases impulsivity-like behavior in adulthood in a WIN 55,212-2 self-administration mouse model.** *Front. Psychiatry* 14, 1148993. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1148993>

[View low-bandwidth version](#)