

EDITORIAL

Drogas de abuso y epigenética: Pasado, presente y futuro

Drugs of abuse and epigenetics: Past, present and future

João P. SILVA*,**; Félix CARVALHO*, **.

* Associate Laboratory i4HB - Institute for Health and Bioeconomy, Faculty of Pharmacy, University of Porto, 4050-313 Porto, Portugal.

** UCIBIO, Laboratory of Toxicology, Department of Biological Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Porto, 4050-313, Porto, Portugal.

Cambios epigenéticos

Las modificaciones epigenéticas se definen como cambios en la expresión génica, potencialmente heredables y posiblemente reversibles, que no implican una alteración directa en la secuencia de ADN (Dupont et al., 2009).

Numerosas evidencias sugieren que los factores ambientales (p. ej., toma de drogas) y sociales (p. ej., el estrés) relacionados con el consumo de drogas pueden alterar la expresión génica en el cerebro (y de otros órganos) en las personas consumidoras, provocando cambios en el desarrollo y el comportamiento en estos individuos, y probablemente facilitando la aparición de trastornos por uso de sustancias (TUS). Por tanto, comprender los mecanismos subyacentes a la interacción entre estos factores ambientales y genéticos es de importancia fundamental para determinar el desarrollo, la herencia y la posible mejora del tratamiento de los TUS.

Existen tres mecanismos epigenéticos principalmente asociados al consumo de drogas en los modelos animales: la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y

la generación del ARN no codificante (Bastle y Neisewander, 2016). La metilación del ADN hace referencia a la modificación covalente del quinto carbono en la base de citosina (5-mC), catalizada por las metiltransferasas del ADN (p. ej., DNMT1, DNMT3a, DNMT3b), que principalmente ocurre en los dinucleótidos CpG del genoma, y que se suele asociar con la represión de la transcripción (Kouzarides, 2007). Las modificaciones de las histonas se relacionan con cambios postranscripcionales (p. ej., acetilación, metilación, fosforilación) en los residuos de los aminoácidos de estas proteínas, que pueden provocar activación transcripcional, silenciamiento y ensamblaje de la cromatina. Por ejemplo, las histonas acetiltransferasas catalizan la adición de los grupos acetilo, habitualmente en un residuo de lisina (K), lo que provoca la relajación de la cromatina, que promueve un estado accesible a la transcripción. La metilación de las histonas puede provocar o activación o represión de los genes, dependiendo del lugar dónde ocurre. Por ejemplo, la metilación del promotor de un gen puede silenciar la expresión génica, mientras que la metilación que ocurra en otro lugar de la secuencia de ADN puede inducir la expresión de un gen diferente (D'Addario et al., 2013).

■ ISSN: 0214-4840 / E-ISSN: 2604-6334

■ Enviar correspondencia a:

João P. Silva, Félix Carvalho. Associate Laboratory i4HB - Institute for Health and Bioeconomy, UCIBIO, Laboratory of Toxicology, Department of Biological Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Porto, 4050-313, Porto, Portugal. E-mails: jpsilva@ff.up.pt, felixdc@ff.up.pt

El ARN no codificante (p. ej., los miARN) es una familia de pequeños ARN que regulan negativamente la expresión génica a nivel postranscripcional, controlando procesos como las dinámicas cromosómicas, la edición del ARN o la degradación del ARNm (Korolev et al., 2018; Liu et al., 2018).

Patrones epigenéticos anómalos y enfermedades neuronales

La señalización epigenética se ha señalado como un regulador clave de varios procesos biológicos (p. ej., el destino de las células madre neurales) (Szutorisz y Hurd, 2018). Por lo tanto, la desregulación de tales mecanismos puede conducir a la aparición de trastornos específicos, con patrones anómalos de metilación del ADN y acetilación de histonas en el cerebro, habiéndose asociado ya a deterioro cognitivo o síndromes de sobrecrecimiento cerebral infantil (Gomes et al., 2020). Por ejemplo, mutaciones en el gen *dnmt3a* (que regulan su expresión a la baja) subyacen al síndrome de Tatton-Brown-Rahman, y que la metilación del gen *ezh2* está implicada en otros síndromes de sobrecrecimiento, como los síndromes de Sotos o Weaver. El síndrome de Sotos también se ha relacionado con mutaciones en el gen *nsd1*, que codifica la proteína de dominio SET de unión al receptor nuclear 1, una proteína que muestra actividad de histona metiltransferasa y que es responsable de la metilación de la lisina 36 en la histona H3 (H3K36) y de la lisina 20 en la histona H4 (H4K20). Además de la pérdida de actividad de la histona metiltransferasa, se ha demostrado que la hipermetilación en la región reguladora 5' de este gen *nsd1* en células de neuroblastoma y glioma humanos contribuye al síndrome de Sotos (Berdasco et al., 2009). Una revisión sistemática publicada por Dall'Aglio et al. (2018) ha descrito sistemáticamente la metilación de los genes *prrt1*, *c11orf21*/*tspan32*, y *or2li3* en los trastornos del espectro autista (esto genes codifican respectivamente la proteína transmembrana rica en prolina 1, el marco de lectura abierto 21 del cromosoma 11, la tetraspanina 32 y el receptor olfatorio familia 2 subfamilia L miembro 3) (Dall'Aglio et al., 2018). La metilación del gen *vipr2* (que codifica para el receptor 2 del péptido intestinal vasoactivo) también se ha asociado en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Dado que las proteínas codificadas por los genes *or2li3* (ASD) y *vipr2* (ADHD) están involucradas en la señalización mediada por la proteína G asociada a los receptores, la desregulación epigenética de la neurotransmisión podría subyacer al inicio de estos trastornos. Además de la metilación del gen *tspan32*, se han encontrado trimetilaciones y acetilaciones en el residuo de lisina 27 de la histona H3 (H3K27) en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, caracterizado por macrosomía e hemihiperplasia.

Las mutaciones en el gen *mecp2* (que codifica para la proteína 2 con dominio de unión a la metil-CpG, que regula

la expresión génica mediante su unión al ADN metilado) se han asociado con el síndrome de Rett, un trastorno asociado con deterioro cognitivo en la infancia (Good et al., 2021). También hay creciente evidencia sobre modificaciones epigenéticas en pacientes con esquizofrenia. Por ejemplo, tanto la hipermetilación como la hipometilación de diferentes sitios del CpG se han asociado con síntomas de distorsión de la realidad en pacientes con esquizofrenia (Liu et al., 2013).

Además, se han reportado niveles elevados de histona metiltransferasas y aumento de la acetilación en las lisinas 9 y 14 de la histona H3 (H3K9K14ac) en pacientes con esquizofrenia (Jin et al., 2008). Por otra parte, se ha señalado que las mutaciones en el gen *cbp*, que codifica la proteína de unión a CREB (CBP), causan la pérdida de la actividad intrínseca de la histona acetiltransferasa de esta proteína, lo que resulta en una deficiencia en el reclutamiento de la proteína de unión al elemento de respuesta a cAMP (CREB) que es típico del síndrome de Rubinstein-Taybi (un trastorno del neurodesarrollo) y que también se ha informado que ocurre en la enfermedad de Alzheimer (Caccamo et al., 2010). De igual modo, recientemente se han confirmado patrones anómalos de acetilación de histonas en pacientes con la enfermedad de Alzheimer, incluyendo sobrerregulación de la acetilación de las lisinas 27 y 9 en la histona H3 (H3K9ac y H3K27ac) o pérdidas de acetilación en la lisina 16 de la histona H4 (que normalmente aumentan con el envejecimiento) (Nativio et al., 2020).

Abuso de sustancias y epigenética

Las drogas de abuso pueden inducir modificaciones epigenéticas, en particular metilación del ADN y modificación de las histonas, que ya se han asociado con cambios en el sistema de recompensa, la actividad psicomotora, el *craving* y la recaída. De hecho, la interacción de las drogas con proteínas que participan en diferentes vías de señalización (p. ej., neurotransmisores, transportadores), pueden transmitir la señalización intracelular al núcleo, afectando la expresión génica y consecuentemente la transcripción génica (Nielsen et al., 2012). Es más, la región cerebral donde ocurran estos cambios puede determinar la. Mayoría de los síntomas relacionados con el TUS. Por ejemplo, la metilación del ADN y las modificaciones de histonas que ocurren en el núcleo accumbens (NAcc), una región cerebral asociada con el sistema de recompensa, pueden contribuir a la regulación de la conducta adictiva (Flagel et al., 2016). La expresión génica aumentada que resulta de la exposición a drogas suele estar asociada con niveles aumentados de acetilación de las histonas, dado que la acetilación suele cambiar la cromatina a un estado activo de mayor relajación y por tanto con mayor actividad transcripcional. Sin embargo, algunas sustancias psicoactivas se han asociado con un incremento de la actividad de la histona deaceti-

lasas (HDAC), lo que resulta en la disminución de la acetilación de las histonas y por tanto en una represión de los genes transcripcionales. Por ejemplo, se ha demostrado que el alcohol aumenta HDAC11 y se ha informado que la nicotina aumenta la transcripción de HDAC1 (Bala et al., 2017; Brooks y Henderson, 2021).

La exposición a las drogas de abuso (p. ej., cocaína, opioides) también puede disminuir la expresión de la histona metiltransferasa G9a (una enzima responsable de la dimetilación de la lisina 9 en la histona H3, H3K9me2, en el NAcc, que suele estar asociada con la represión transcripcional). Se ha descrito una asociación entre la disminución de G9a y la conducta depresiva en ratones (incluyendo menor interacción social y mayor anhedonia) y se ha detectado en los tejidos *post mortem* del NAcc en personas con depresión clínica (Covington et al., 2011). Resultados muy interesantes apuntan a que la disminución en la expresión de la G9a inducida por drogas se asociada con la expresión del Δ FosB en la misma región, lo que sugiere un vínculo entre estas dos proteínas (Maze et al., 2014).

También se ha señalado que la modulación inducida por drogas del ARN no codificante puede subyacer al TUS. Por ejemplo, la sobrerregulación de miRNA miR-212 en el estriado dorsal de ratas, una región cerebral implicada en el desarrollo de la tolerancia a las drogas, provoca una conducta como la conducta compulsiva de consumo de drogas observada en adictos (Sadakierska-Chudy et al., 2017). Un aumento de miR-206 en la corteza prefrontal medial (p. ej., consumiendo alcohol) incrementa la conducta de búsqueda de la droga, probablemente al suprimir la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

Es importante destacar que las marcas epigenéticas pueden ser heredadas por generaciones futuras, siempre que dichas modificaciones ocurran en las células germinales. Por ejemplo, se ha observado que ratas adultas macho con conducta compulsiva de autoadministración de cocaína transmiten un fenotipo de resistencia a la adicción a sus descendientes machos (pero no hembras), muy probablemente mediado por la acetilación aumentada en la H3 del promotor BDNF (que sabemos se asocia a resistencia a los efectos de las drogas) (Vassoler et al., 2013). En esta línea, los descendientes macho de ratas hembras (F0) a las que repetidamente se administró morfina durante la adolescencia, se mostraron más sensibles a los efectos de la morfina (Byrnes, Babb, Scanlan y Byrnes, 2011). De forma similar, la exposición de machos (F0) al etanol, disminuyó la ingesta de etanol y aumentó la sensibilidad de sus descendientes (F1) a los efectos inhibidores de etanol sobre la conducta ansiosa (Bastle y Neisewander, 2016). A continuación, se presentan de modo resumido, las sustancias más comúnmente asociadas con la aparición de cambios epigenéticos y las principales modificaciones epigenéticas inducidas.

Alcohol

El metabolismo hepático del alcohol aumenta los niveles de acetato en sangre, lo que a su vez, puede contribuir a incrementar los niveles de acetilación de las histonas en el cerebro (Mews et al., 2019). De hecho, se ha demostrado que el consumo agudo y crónico de alcohol promueve modificaciones epigenéticas. Por ejemplo, la exposición crónica al etanol provoca la desmetilación de las islas CpG en la subunidad NR2B del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), además del aumento de la acetilación de H3K9 en el promotor del gen NR2B en las neuronas corticales primarias de ratones a los que se administró alcohol (Marutha Ravidran et al., 2005). La administración aguda de etanol disminuye la actividad HDAC y por lo tanto aumenta la acetilación de H3 y H4 en la amígdala de ratas (Gapp et al., 2014), mientras que el cese del tratamiento crónico con etanol produce efectos opuestos (es decir, el aumento de la actividad HDAC y la disminución de la acetilación de H3/H4) en la misma región cerebral, que se asociaron con conducta ansiosa en los animales.

Datos de diferentes estudios de análisis del epigenoma completo han identificado la metilación de varios genes (p. ej., *hnrnpa1*, *lrrc20*, *plekhg4b*, *lmf1*), asociados con la regulación inmune, tras la exposición al alcohol, lo que sugiere la importancia de la modulación inmunológica en los trastornos por uso de alcohol (Mews et al., 2019). De forma específica, se ha observado la hipermetilación de los genes *herp* (que codifica la homocisteína), *snca* (que codifica la a-sinucleína) y *avp* (que codifica la vasopresina) en personas con adicción al alcohol (Bastle y Neisewander, 2016).

Además, se sabe que el alcohol aumenta la sensibilidad de las células de Kupffer a los agentes proinflamatorios en ratones tratados con alcohol (p. ej., lipopolisacáridos) al inducir el miR-155 inflamatorio y regular los niveles de HDAC11 (Bala et al., 2017). También se ha demostrado que el aumento de los niveles de miR-206 en la corteza prefrontal medial de ratas con dependencia al alcohol contribuye al inicio de la dependencia al alcohol en estos animales (Tapocik et al., 2014).

Cannabinoides

También se han observado modificaciones epigenéticas tras la exposición a cannabinoides. Por ejemplo, se ha observado un estado de metilación más elevado en el promotor del gen *cnrl*, que codifica el receptor de cannabinoides-1 (CB1R), en los sujetos con dependencia al THC, en comparación con los del grupo control. Esta alteración se correlacionó negativamente con la expresión de ARNm de CB1R, lo cual sugiere la participación de la metilación de *cnrl* en la regulación de la dependencia a THC (Rotter et al., 2013). Tomasiwicz et al. (2012) observaron una alteración mediada por el THC, en el estado transcripcional y epigenético de los genes del receptor dopaminérgico D₂ (*drd2*) y del neuropéptido opioide proencefalina (*penk*) como

resultado de la menor metilación de la histona H3K9, específicamente la trimetilación de la lisina 4 en la histona H3 (H3K4me3) y la dimetilación de la lisina 9 en la histona H3 (H3K9me2), en el NAcc de ratas macho expuestas a THC, lo que sugiere que el uso de cannabis podría aumentar la vulnerabilidad del usuario a los efectos de los opiáceos. Prini et al. (2018) también observaron que la administración crónica de THC a ratas hembras adolescentes, indujo una represión transcripcional inmediatamente después de la exposición, provocada por un aumento de la trimetilación de H3K9 (H3K9me3), seguida de una activación transcripcional posterior (48h) debido a un aumento de la acetilación de la histona H3K9 (H3K9ac) (Prini et al., 2018). Cabe señalar que el aumento de los niveles de H3K9me3 regula a la baja la expresión de varios genes, incluidos *Homer1*, *Mgll* y *Dlg4*.

También sabemos que los cannabinoides sintéticos (CS) inducen modificaciones epigenéticas. Por ejemplo, se ha demostrado que los agonistas específicos de receptores cannabinoides CB1R y CB2R (HU-210 y JWH-133, respectivamente) regulan la diferenciación de células del glioma al aumentar los niveles de H3K9 trimetilado (H3K9me3) dependiente de la activación del receptor cannabinoide (Aguado et al. al., 2007). Es más, ratas adolescentes expuestas a CS WIN55212.2 mostraron un aumento de la hipermetilación del ADN en el gen *rgs7* (que codifica una proteína involucrada en la aceleración de la hidrólisis de GTP en la proteína G) (Tomas-Roig et al., 2017). Además, en ratones macho expuestos a JWH-133 se observó una disminución en la expresión de todos los genes *tet* (que codifican las enzimas TET) en los espermatozoides. Dado que las enzimas TET promueven la desmetilación de ADN, este efecto inducido por los CS estuvo asociado con el aumento de la metilación del ADN, específicamente en los genes *dio3*, *dlk1*, *hymai*, o *igf2*, que principalmente están asociados con el crecimiento y la diferenciación celular (Innocenzi et al., 2019).

Cocaína

El consumo de cocaína induce la modificación de las histonas en ratones macho, incluyendo la trimetilación de los residuos de lisina 9 y 27 en la cromatina silenciada de la histona H3 (H3K9me3 y H3K27me3), así como la disminución de las marcas activas H3K27ac (potenciador) y H3K4me3 (promotor) de células germinales aisladas. También se ha señalado que la cocaína aumenta la actividad de acetiltransferasa KAT8/MOF, deacetilasa SIRT1 y metiltransferasa KMT2C/G9A. Es más, se ha mostrado que la cocaína disminuye la actividad de HDAC1, 2 y 3 en el NAcc de ratones, provocando todavía más cambios en la plasticidad sináptica (González et al., 2020). Resulta muy interesante señalar que estos cambios epigenéticos inducidos por la cocaína parecen mediados por el receptor dopaminérgico 1 (DRD1) (Campbell et al., 2021; González et al., 2020).

La administración aguda de cocaína a ratones también induce la acetilación de la histona H4, lo que conduce a un aumento de la expresión del gen *c-fos* (implicado en la respuesta inicial a los psicoestimulantes) en el cuerpo estriado. Sin embargo, tras una exposición repetida a la cocaína, la acetilación de la histona H4 en el promotor del gen *fosB* aumentó la expresión de los genes Δ *fosB* y *fosB*, lo que resultó en un aumento de la sensibilidad de los animales a la cocaína. Es más, la acumulación de Δ *fosB* recluta a la HDAC1 en el promotor del gen *c-fos*, disminuyendo así la expresión y actividad de *este gen*. Este efecto se acompaña de un incremento en la regulación, mediada por la acetilación de la histona H3, de los genes *bdnf* y *cdk5*. De esta manera, el mantenimiento a largo plazo de estos efectos se correlaciona con un aumento de respuesta a recompensas y de la actividad locomotora que, generalmente, ocurre tras el consumo de cocaína (Bastle y Neisewander, 2016).

Se ha demostrado que la exposición aguda a cocaína promueve la expresión de las *dnmt3a* y *dnmt3b* en el NAcc de ratones, que se ha asociado con la hipermetilación del promotor *pp1*, y la consiguiente disminución de la expresión de este gen. La disminución resultante de la actividad de las proteínas fosfatasa Ser/Thr puede contribuir al aumento de la fosforilación de la proteína MeCP2 (en la serina 421), impidiendo su actividad como represor transcripcional. En ratas, se ha demostrado que la fosforilación de MeCP2 en el cuerpo estriado y en el NAcc regula la respuesta a la cocaína (Ausió, 2016).

Opioides

Los opioides también pueden promover modificaciones epigenéticas. A diferencia de la cocaína, se ha demostrado que la administración crónica de opioides disminuye la acetilación de la histona H3 en el promotor del gen *bdnf* en el área tegmental ventral, lo que conduce a una disminución de la expresión de *bdnf*, que interfiere en el mantenimiento de la estructura sináptica (Koo et al., 2015).

Los cambios epigenéticos en el gen *Oprm1* (que codifica el receptor opioide μ) parecen desempeñar un papel central en la respuesta a los opioides. Por ejemplo, se ha demostrado que el aumento de la metilación en el promotor del gen *oprm1* y la desacetilación de las histonas provocan una disminución de la expresión del ARNm de *oprm1*, lo que conduce a una menor sensibilidad de los receptores opioides μ y a una mayor tolerancia posterior a los opioides (Jindal et al., 2021). La expresión de MeCP2 es esencial para silenciar los receptores opioides μ en los ganglios de las raíces dorsales, ya que este represor epigenético recluta a la HDAC1 y se une a las regiones de metilación del promotor *oprm1* (Sun et al., 2021).

Un estudio reciente que examinó los cambios en el genoma completo en muestras de cerebro medio humano procedentes de autopsias de personas con adicción a opiáceos, y ha puesto de manifiesto que estas sustancias promueven

diversos cambios transcripcionales que podrían estar asociados con nodos de genes interrelacionados. Los genes en dos de estos nodos, asociados con la transmisión sináptica y otras funciones neuronales, mostraron una expresión menor en los usuarios de opiáceos, mientras que genes en un tercer gran nodo de genes que responden a fármacos y se asocian con la modulación inmune y la regulación de la transcripción (p. ej., *fos*, *fosl1*, *fosl2*, *jun*, *junb*, *atf3*) se encontraban, regulados al alza. En este mismo estudio también se constató una regulación posterior de los genes por ARN largo no codificante (lncRNA). Por ejemplo, el lncRNA *MIR210HG* ARN se asoció con niveles incrementados de *gadd45b* (involucrado en la expresión génica neuronal a través de la metilación del ADN) y *nfkB1a* (relacionado con la regulación de la transcripción mediada por NF-κB), que se han relacionado con el abuso de drogas (Saad et al., 2019).

Perspectivas futuras

La epigenética es un campo que evoluciona con rapidez y en los últimos años ha aportado información interesante para comprender los mecanismos subyacentes a la (neuro) toxicidad de las sustancias de abuso y su correlación con los TUS. Teniendo en cuenta la reversibilidad de la mayoría de los cambios epigenéticos, es razonable esperar que el desarrollo y la reorientación de productos farmacéuticos capaces, por ejemplo, de inhibir la metilación del ADN (p. ej., azacitidina) o la actividad de la histona desacetilasa (p. ej., ácido valpróico) podría representar terapias interesantes para los TUS. De manera alternativa, la metilación del ADN puede alterarse farmacológicamente mediante la administración de metionina, un aminoácido presente en la dieta, cuyo metabolismo produce grupos metilo que pueden actuar como donantes para la metilación del ADN. De hecho, ratas que recibieron suplementos de metilo a través de la administración sistémica diaria de metionina mostraron efectos de recompensa y motivadores reducidos en respuesta a cocaína (Wright et al., 2015). La administración de los inhibidores de HDAC tricostatina A y fenilbutirato a ratas en tratamiento con el paradigma de autoadministración de cocaína, reduce de manera dependiente de la dosis la motivación de las ratas por la droga y, por tanto, su autoadministración de cocaína (Romieu et al., 2008). Además, se ha demostrado que el inhibidor específico de clase I MS-275 reduce la motivación para ingerir alcohol de ratas entrenadas para autoadministrarse altos niveles de alcohol (Jeanblanc et al., 2015).

En particular, dado que la mayoría de las marcas epigenéticas son específicas de ciertas regiones cerebrales, las terapias relacionadas con los TUS también deberían tener como diana esas mismas regiones (p. ej., NAcc, corteza prefrontal). Por ejemplo, ya se ha probado la capacidad de los nanotubos que contienen dichos agentes para unirse a un ligando de receptor específico de neurona (p. ej., una molécula similar a la

cocaína) y luego unirse al mismo receptor del ligando (p. ej., un transportador de dopamina en el caso de la cocaína), liberando el agente terapéutico en la neurona diana. Además, los vectores virales no replicativos que incluyen, por ejemplo, una secuencia de ADN de un gen de interés o un ARN de interferencia corto (ARNpi), también podrían usarse (p. ej., mediante el sistema CRISPR-Cas9), para dirigir dicho gen o ARNpi a ubicaciones específicas (p. ej., población neuronal específica) para aumentar la expresión génica o prevenir la transcripción génica, respectivamente.

Es más, la detección de modificaciones epigenéticas en niños podría abrir camino para identificar posibles riesgos de desarrollar adicciones o cualquier trastorno del desarrollo, así como nuevas dianas terapéuticas. Curiosamente, esta estrategia ya ha aportado información interesante sobre la predisposición de niños a desarrollar leucemia (Ramos et al., 2018) y ha permitido asociar cambios específicos en la metilación del ADN en la sangre de neonatos con efectos en la salud dependiendo de la edad gestacional (Merid et al., 2020).

A medida que se acumula evidencia sobre el papel clave que desempeña el ARN no codificante en la regulación de diferentes procesos de señalización intracelular, se torna importante analizar las bases de datos existentes para determinar el ARN no codificante candidato que puede estar involucrado en los mecanismos relacionados con los TUS. Por ejemplo, el análisis de dianas enriquecidas en la base de datos de genes relacionados con la adicción utilizando herramientas bioinformáticas ha llevado a la identificación de miR-495 como un miARN candidato asociado con la regulación de la expresión de varios genes relacionados con la adicción (Bastle et al., 2018).

Conclusiones

En los últimos años se ha revelado la importancia de los cambios epigenéticos, incluida la metilación del ADN o la modificación de histonas, en la modulación de numerosos procesos biológicos, correlacionando las modificaciones epigenéticas específicas o las mutaciones en elementos clave de la maquinaria epigenética, con una serie de trastornos (en su mayoría relacionados con el deterioro cognitivo o el sobrecrecimiento cerebral en la infancia).

En particular, cada vez existen más evidencias muestran la asociación de las drogas de abuso con cambios epigenéticos, específicamente con la metilación de genes específicos (p. ej., *fosB*, *drd1*, *oprm1*), la modificación de las histonas (p. ej., H3K9me2) y los cambios en la actividad de las enzimas responsables de modificaciones epigenéticas (p. ej., DNMT, HDAC). Todos estos cambios pueden modular la respuesta de los consumidores de drogas a estas mismas sustancias, al afectar la expresión de genes relacionados principalmente con la recompensa, la tolerancia o la plasticidad neuronal, que se ha sugerido que subyacen a la aparición de los TUS.

Al mismo tiempo, considerando la reversibilidad de la mayoría de los cambios epigenéticos, su identificación y la evaluación de su contribución a la aparición de distintos trastornos abren interesantes perspectivas en la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para dichos trastornos. En este sentido, comprender el papel de las modificaciones epigenéticas inducidas por drogas es crucial tanto para evaluar los riesgos potenciales de desarrollar un trastorno determinado, como para mejorar las estrategias terapéuticas disponibles.

Conflicto de interés

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de interés.

Reconocimientos

Los autores agradecen el apoyo económico de FEDER – Fondo Europeo de Desarrollo Regional a través de COMPETE 2020 – Programa Operativo Temático de Competitividad e Internacionalización (POCI) y de fondos de Portugal a través de la FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I. P. en el marco de los proyectos POCI-01-0145-FEDER-029584; además de UIDP/04378/2021 y UIDB/04378/2021 de la Unidad de Investigación sobre Biociencias Moleculares – UCIBIO, y LA/P/0140/2021 del Laboratorio Asociado i4HB Instituto de Salud y Bioeconomía.

Referencias

- Aguado, T., Carracedo, A., Julien, B., Velasco, G., Milman, G., Mechoulam, R., Alvarez, L., Guzmán, M. y Galve-Roperh, I. (2007). Cannabinoids induce glioma stem-like cell differentiation and inhibit gliomagenesis. *Journal of Biological Chemistry*, *282*, 6854-6862. doi:10.1074/jbc.M608900200.
- Ausió, J. (2016). MeCP2 and the enigmatic organization of brain chromatin. Implications for depression and cocaine addiction. *Clinical Epigenetics*, *8*, 58. doi:10.1186/s13148-016-0214-5.
- Bala, S., Csak, T., Kodys, K., Catalano, D., Ambade, A., Furi, I., Lowe, P., Cho, Y., Iracheta-Vellve, A. y Szabo, G. (2017). Alcohol-induced miR-155 and HDAC11 inhibit negative regulators of the TLR4 pathway and lead to increased LPS responsiveness of Kupffer cells in alcoholic liver disease. *Journal of Leukocyte Biology*, *102*, 487-498. doi:10.1189/jlb.3A0716-310R.
- Bastle, R. M. y Neisewander, J. L. (2016). Epigenetics and drug abuse. En W. M. Meil y C. L. Ruby (Eds.), *Recent advances in drug addiction research and clinical applications*. IntechOpen. doi:10.5772/63952.
- Bastle, R. M., Oliver, R. J., Gardiner, A. S., Pentkowski, N. S., Bolognani, Allan, A. M., Chaudhury, T., St Peter, M., Galles, N., Smith, C., Neisewander, J. L. y Perrone-Bizzozero, N. I. (2018). In silico identification and in vivo validation of miR-495 as a novel regulator of motivation for cocaine that targets multiple addiction-related networks in the nucleus accumbens. *Molecular Psychiatry*, *23*, 434-443. doi:10.1038/mp.2016.238.
- Berdasco, M., Ropero, S., Setien, F., Fraga, M. F., Lapunzina, P., Losson, R., Alaminos, M., Cheung, N. K., Rahman, N. y Esteller, M. (2009). Epigenetic inactivation of the Sotos overgrowth syndrome gene histone methyltransferase NSD1 in human neuroblastoma and glioma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*, 21830-21835. doi:10.1073/pnas.0906831106.
- Brooks, A. C. y Henderson, B. J. (2021). Systematic review of nicotine exposure's effects on neural stem and progenitor cells. *Brain Sciences*, *11*. doi:10.3390/brainsci11020172.
- Byrnes, J. J., Babb, J. A., Scanlan, V. F. y Byrnes, E. M. (2011). Adolescent opioid exposure in female rats: Transgenerational effects on morphine analgesia and anxiety-like behavior in adult offspring. *Behavioural Brain Research*, *218*, 200-205. doi:10.1016/j.bbr.2010.11.059.
- Caccamo, A., Maldonado, M. A., Bokov, A. F., Majumder, S. y Oddo, S. (2010). CBP gene transfer increases BDNF levels and ameliorates learning and memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*, 22687-22692. doi:10.1073/pnas.1012851108.
- Campbell, R. R., Kramár, E. A., Pham, L., Beardwood, J. H., Augustynski, A. S., López, A. J., Chitnis, O. S., Delima, G., Banihani, J., Matheos, D. P. y Wood, M. A. (2021). HDAC3 activity within the nucleus accumbens regulates cocaine-induced plasticity and behavior in a cell-type-specific manner. *The Journal of Neuroscience*, *41*, 2814-2827. doi:10.1523/jneurosci.2829-20.2021.
- Covington, H. E., Maze, I., Sun, H., Bomze, H. M., DeMaio, K. D., Wu, E. Y., Dietz, D. M., Lobo, M. K., Ghose, S., Mouzon, E., Neve, R. L., Tamminga, C. A. y Nestler, E. J. (2011). A role for repressive histone methylation in cocaine-induced vulnerability to stress. *Neuron*, *71*, 656-670. doi:10.1016/j.neuron.2011.06.007.
- D'Addario, C., Di Francesco, A., Pucci, M., Finazzi Agrò, A. y Maccarrone, M. (2013). Epigenetic mechanisms and endocannabinoid signalling. *The FEBS Journal*, *280*, 1905-1917. doi:10.1111/febs.12125.
- Dall'Aglio, L., Muka, T., Cecil, C. A. M., Bramer, W. M., Verbiest, M. M. P. J., Nano, J., Hidalgo, A. C., Franco, O. H. y Tiemeier, H. (2018). The role of epigenetic modifications in neurodevelopmental disorders: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *94*, 17-30. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.07.011.
- Dupont, C., Armant, D. R. y Brenner, C. A. (2009). Epigenetics: Definition, mechanisms and clinical pers-

- pective. *Seminars in Reproductive Medicine*, 27, 351-357. doi:10.1055/s-0029-1237423.
- Flagel, S. B., Chaudhury, S., Waselus, M., Kelly, R., Sewani, S., Clinton, S. M., Thompson, R. C., Watson, S. J. y Akil, H. (2016). Genetic background and epigenetic modifications in the core of the nucleus accumbens predict addiction-like behavior in a rat model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113, E2861-E2870. doi:10.1073/pnas.1520491113.
- Gapp, K., von Ziegler, L., Tweedie-Cullen, R. Y. y Mansuy, I. M. (2014). Early life epigenetic programming and transmission of stress-induced traits in mammals. *Bioessays*, 36, 491-502. doi:10.1002/bies.201300116.
- Gomes, T. M., Dias da Silva, D., Carmo, H., Carvalho, F. y Silva, J. P. (2020). Epigenetics and the endocannabinoid system signaling: An intricate interplay modulating neurodevelopment. *Pharmacological Research*, 105237. doi:10.1016/j.phrs.2020.105237.
- González, B., Gancedo, S. N., Garazatua, S. A. J., Roldán, E., Vitullo, A. D. y González, C. R. (2020). Dopamine receptor D1 contributes to cocaine epigenetic reprogramming of histone modifications in male germ cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8. doi:10.3389/fcell.2020.00216.
- Good, K. V., Vincent, J. B. y Ausió, J. (2021). MeCP2: The genetic driver of Rett Syndrome eEpigenetics. *Frontiers in Genetics*, 12. doi:10.3389/fgene.2021.620859.
- Innocenzi, E., De Domenico, E., Ciccarone, E., Zampieri, M., Rossi, G., Cicconi, R., Bernardini, R., Mattei, M. y Grimaldi, P. (2019). Paternal activation of CB(2) cannabinoid receptor impairs placental and embryonic growth via an epigenetic mechanism. *Scientific Reports*, 9, 17034-17034. doi:10.1038/s41598-019-53579-3.
- Jeanblanc, J., Lemoine, S., Jeanblanc, V., Alaux-Cantin, S. y Naassila, M. (2015). The class I-specific HDAC inhibitor MS-275 decreases motivation to consume alcohol and relapse in heavy drinking rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18. doi:10.1093/ijnp/pyv029.
- Jin, B., Tao, Q., Peng, J., Soo, H. M., Wu, W., Ying, J., Fields, C. R., Delmas, A. L., Liu, X., Qiu, J. y Robertson, K. D. (2008). DNA methyltransferase 3B (DNMT3B) mutations in ICF syndrome lead to altered epigenetic modifications and aberrant expression of genes regulating development, neurogenesis and immune function. *Human Molecular Genetics*, 17, 690-709. doi:10.1093/hmg/ddm341.
- Jindal, S., Kumar, N., Shah, A. A., Shah, A., Gourishetti, K. y Chamallamudi, M. R. (2021). Histone deacetylase inhibitors prevented the development of morphine tolerance by decreasing IL6 production and upregulating mu-opioid receptors. *CNS Neurological Disorders and Drug Targets*, 20, 190-198. doi:10.2174/1871527319999201113102852.
- Koo, J. W., Mazei-Robison, M. S., LaPlant, Q., Egervari, G., Braunscheidel, K. M., Adank, D. N., Ferguson, D., Feng, J., Sun, H., Scobie, K. N., Damez-Werno, D. M., Ribeiro, E., Peña, C. J., Walker, D., Bagot, R. C., Cahill, M. E., Anderson, S. A. R., Labonté, B., Hodes, G. E. y Nestler, E. J. (2015). Epigenetic basis of opiate suppression of *Bdnf* gene expression in the ventral tegmental area. *Nature Neuroscience*, 18, 415-422. doi:10.1038/nn.3932.
- Korolev, N., Lyubartsev, A. P. y Nordenskiöld, L. (2018). A systematic analysis of nucleosome core particle and nucleosome-nucleosome stacking structure. *Scientific Reports*, 8, 1543. doi:10.1038/s41598-018-19875-0.
- Kouzarides, T. (2007). Chromatin modifications and their function. *Cell*, 128, 693-705. doi:10.1016/j.cell.2007.02.005.
- Liu, G., Xing, Y., Zhao, H., Cai, L. y Wang, J. (2018). The implication of DNA bending energy for nucleosome positioning and sliding. *Scientific Reports*, 8, 8853. doi:10.1038/s41598-018-27247-x.
- Liu, J., Chen, J., Ehrlich, S., Walton, E., White, T., Peronne-Bizzozero, N., Bustillo, J., Turner, J. A. y Calhoun, V. D. (2013). Methylation patterns in whole blood correlate with symptoms in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 40, 769-776. doi:10.1093/schbul/sbt080.
- Marutha Ravindran, C. R. y Ticku, M. K. (2005). Role of CpG islands in the up-regulation of NMDA receptor NR2B gene expression following chronic ethanol treatment of cultured cortical neurons of mice. *Neurochemistry international*, 46, 313-327. doi: 10.1016/j.neuint.2004.10.004.
- Maze, I., Chaudhury, D., Dietz, D. M., Von Schimmelmann, M., Kennedy, P. J., Lobo, M. K., Sullivan, S. E., Miller, M. L., Bagot, R. C., Sun, H., Turecki, G., Neve, R. L., Hurd, Y. L., Shen, L., Han, M.-H., Schaefer, A. y Nestler, E. J. (2014). G9a influences neuronal subtype specification in striatum. *Nature Neuroscience*, 17, 533-539. doi:10.1038/nn.3670.
- Merid, S. K., Novoloaca, A., Sharp, G. C., Küpers, L. K., Kho, A. T., Roy, R., Gao, L., Annesi-Maesano, I., Jain, P., Plusquin, M., Kogevinas, M., Allard, C., Vehmeijer, F. O., Kazmi, N., Salas, L. A., Rezwan, F. I., Zhang, H., Sebert, S., Czamara, D., Rifas-Shiman, S. L. y Melén, E. (2020). Epigenome-wide meta-analysis of blood DNA methylation in newborns and children identifies numerous loci related to gestational age. *Genome Medicine*, 12, 25-25. doi:10.1186/s13073-020-0716-9.
- Mews, P., Egervari, G., Nativio, R., Sidoli, S., Donahue, G., Lombroso, S. I., Alexander, D. C., Riesche, S. L., Heller, E. A., Nestler, E. J., Garcia, B. A. y Berger, S. L. (2019). Alcohol metabolism contributes to brain histone acetylation. *Nature*, 574, 717-721. doi:10.1038/s41586-019-1700-7.

- Nativio, R., Lan, Y., Donahue, G., Sidoli, S., Berson, A., Srinivasan, A. R., Shcherbakova, O., Amlie-Wolf, A., Nie, J., Cui, X., He, C., Wang, L. S., Garcia, B. A., Trojanowski, J. Q., Bonini, N. M. y Berger, S. L. (2020). An integrated multi-omics approach identifies epigenetic alterations associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, *52*, 1024-1035. doi:10.1038/s41588-020-0696-0.
- Nielsen, D. A., Utrankar, A., Reyes, J. A., Simons, D. D. y Kosten, T. R. (2012). Epigenetics of drug abuse: Predisposition or response. *Pharmacogenomics*, *13*, 1149-1160. doi:10.2217/pgs.12.94.
- Prini, P., Rusconi, F., Zamberletti, E., Gabaglio, M., Penna, F., Fasano, M., Battaglioli, E., Parolaro, D. y Rubino, T. (2018). Adolescent THC exposure in female rats leads to cognitive deficits through a mechanism involving chromatin modifications in the prefrontal cortex. *Journal of Psychiatry and Neurosciences*, *43*, 87-101. doi:10.1503/jpn.170082.
- Ramos, K. N., Ramos, I. N., Zeng, Y. y Ramos, K. S. (2018). Genetics and epigenetics of pediatric leukemia in the era of precision medicine. *F1000 Research*, *7*, F1000 Faculty Rev-1104. doi:10.12688/f1000research.14634.1.
- Romieu, P., Host, L., Gobaille, S., Sandner, G., Aunis, D. y Zwiller, J. (2008). Histone deacetylase inhibitors decrease cocaine but not sucrose self-administration in rats. *The Journal of Neuroscience*, *28*, 9342-9348. doi:10.1523/JNEUROSCI.0379-08.2008.
- Rotter, A., Bayerlein, K., Hansbauer, M., Weiland, J., Sperling, W., Kornhuber, J. y Biermann, T. (2013). CB1 and CB2 receptor expression and promoter methylation in patients with cannabis dependence. *European Addiction Research*, *19*, 13-20. doi:10.1159/000338642.
- Saad, M. H., Rumschlag, M., Guerra, M. H., Savonen, C. L., Jaster, A. M., Olson, P. D., Alazizi, A., Luca, F., Pique-Regi, R., Schmidt, C. J. y Bannon, M. J. (2019). Differentially expressed gene networks, biomarkers, long noncoding RNAs, and shared responses with cocaine identified in the midbrains of human opioid abusers. *Scientific Reports*, *9*, 1534. doi:10.1038/s41598-018-38209-8.
- Sadakerska-Chudy, A., Frankowska, M., Miszkiel, J., Wydra, K., Jastrzębska, J. y Filip, M. (2017). Prolonged induction of miR-212/132 and REST expression in rat striatum following cocaine self-administration. *Molecular Neurobiology*, *54*, 2241-2254. doi:10.1007/s12035-016-9817-2.
- Sun, N., Yu, L., Gao, Y., Ma, L., Ren, J., Liu, Y., Gao, D. S., Xie, C., Wu, Y., Wang, L., Hong, J. y Yan, M. (2021). MeCP2 epigenetic silencing of Oprm1 gene in primary sensory neurons under neuropathic pain conditions. *Frontiers in Neuroscience*, *15*. doi:10.3389/fnins.2021.743207.
- Szutorisz, H. y Hurd, Y. L. (2018). High times for cannabis: Epigenetic imprint and its legacy on brain and behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *85*, 93-101. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.05.011.
- Tapocik, J. D., Barbier, E., Flanigan, M., Solomon, M., Pincus, A., Pilling, A., Sun, H., Schank, J. R., King, C. y Heilig, M. (2014). MicroRNA-206 in rat medial prefrontal cortex regulates BDNF expression and alcohol drinking. *Journal of Neuroscience*, *34*, 4581-4588. doi:10.1523/Jneurosci.0445-14.2014.
- Tomas-Roig, J., Benito, E., Agis-Balboa, R., Piscitelli, F., Hoyer-Fender, S., Di Marzo, V. y Havemann-Reinecke, U. (2017). Chronic exposure to cannabinoids during adolescence causes long-lasting behavioral deficits in adult mice. *Addiction Biology*, *22*, 1778-1789. doi:10.1111/adb.12446.
- Tomasiewicz, H. C., Jacobs, M. M., Wilkinson, M. B., Wilson, S. P., Nestler, E. J. y Hurd, Y. L. (2012). Proenkephalin mediates the enduring effects of adolescent cannabis exposure associated with adult opiate vulnerability. *Biological Psychiatry*, *72*, 803-810. doi:10.1016/j.biopsych.2012.04.026.
- Vassoler, F. M., White, S. L., Schmidt, H. D., Sadri-Vakili, G. y Pierce, R. C. (2013). Epigenetic inheritance of a cocaine-resistance phenotype. *Nature Neuroscience*, *16*, 42-47. doi:10.1038/nn.3280.
- Wright, K. N., Hollis, F., Duclot, F., Dossat, A. M., Strong, C. E., Francis, T. C., Mercer, R., Feng, J., Dietz, D. M., Lobo, M. K., Nestler, E. J. y Kabbaj, M. (2015). Methyl supplementation attenuates cocaine-seeking behaviors and cocaine-induced c-Fos activation in a DNA methylation-dependent manner. *The Journal of Neuroscience*, *35*, 8948-8958. doi:10.1523/JNEUROSCI.5227-14.2015.