

Artículo original

Hipótesis endocannabinoide de la recompensa de las drogas

Emmanuel S. Onaivi

Departamento de Biología, Universidad William Paterson, 300 Pompton Road, Wayne, NJ, 07470, EE.UU.

Resumen

La hipótesis de la dopamina como justificante del fenómeno de la recompensa de las drogas sigue siendo un difícil campo de investigación y quizás un importante problema y obstáculo para el progreso en el esclarecimiento de la biología de la adicción. El tratamiento farmacológico de la dependencia a las drogas ha sido decepcionante y son necesarias nuevas dianas e hipótesis terapéuticas. Se postula una teoría endocannabinoide de recompensa a las drogas dado que se está acumulando evidencia que indica un probable papel central del sistema de control fisiológico endocannabinoide (SCFE) en la regulación de los efectos de recompensa de las sustancias de abuso. Los endocannabinoides intervienen en la señalización retrógrada en los tejidos neuronales y suprimen la liberación de neurotransmisores clásicos. Esta acción moduladora, de gran importancia en la transmisión sináptica, tiene implicaciones e interacciones funcionales significativas en los efectos de las sustancias de abuso. Los cannabinoides y los endocannabinoides parecen estar implicados en la adicción a los efectos de recompensa de las sustancias adictivas, incluyendo la nicotina, los narcóticos, el alcohol, la cocaína y las benzodiazepinas. Así, el SCFE puede ser un importante mecanismo regulador natural de la recompensa y diana terapéutica para el tratamiento de problemas adictivos.

Palabras claves: Marihuana, endocannabinoides, receptores CB1, CB2, dopamina, dependencia a las drogas, recompensa

Este artículo puede ser descargado, impreso y distribuido de forma gratuita con fines no lucrativos, siempre que el trabajo original sea correctamente citado (ver información sobre copyright más abajo). Disponible on-line en www.cannabis-med.org

Dirección del autor: Emmanuel S. Onaivi, Onaivie@wpunj.edu

Introducción

Haciendo un repaso a la historia de las adicciones a las drogas en los humanos, encontramos creencias falsas, como la que decía que es consecuencia de la falta de voluntad del individuo o de su débil moralidad. Ahora sabemos que la adicción a las drogas es una enfermedad del cerebro crónica y recidivante caracterizada por el consumo compulsivo de la sustancia a pesar de sus consecuencias adversas. Está demostrado que las drogas de abuso liberan dopamina en el sistema de recompensa del cerebro produciendo placer y euforia, y conduciendo a la adicción en individuos vulnerables [1, 2]. Sin embargo, los inhalantes, los barbitúricos y las benzodiazepinas, no activan la dopamina del mesencéfalo de manera importante, a pesar de lo cual tienen características de drogas que provocan recompensa y con posibilidad de abuso [1]. Por lo tanto la dopamina

no es un simple marcador de la recompensa y puede que no sea más que un indicativo de que las drogas de abuso están simplemente activando “el sistema natural de recompensa” del cerebro [2]. En este artículo proponemos que la hipótesis de la dopamina es otra de las falsas creencias. La dopamina del cerebro no transporta los estímulos de una señal de “recompensa” puesto que su liberación ocurre no sólo con las drogas de abuso sino también con el estrés, la estimulación eléctrica en las patas y los estímulos adversos importantes [3, 4]. Para probar la hipótesis de la dopamina se han empleado ratones incapaces de sintetizarla. Los resultados demuestran que la dopamina no es necesaria ni para la recompensa natural ni para la provocada por morfina [5, 6]. Así pus hay muchos problemas asociados a la hipótesis dopaminérgica de la recompensa (tabla 1). Por ejemplo, la autoadministración de opiáceos y alcohol ocurre aun cuando lesionamos el sistema meso-

límbico de dopamina [7]. Por tanto, la activación del “sistema natural de recompensa”, mediada por la dopamina de los accumbens, no puede razonablemente utilizarse como explicación general para la adicción a las drogas [2]. Aunque no podemos subestimar el papel de la dopamina en el sistema nervioso central, estudios recientes en la esquizofrenia, donde la hipótesis de la dopamina ha dominado los intentos terapéuticos, demuestran que los receptores glutamatérgicos son promesa para un nuevo tipo de agentes antipsicóticos (véase el nuevo informe en *Nature Medicine*, 2007, <http://ealerts.nature.com/cgi-bin24/DM/y/ef6D0SoYzX0HjT0Bbiv0EH>).

En la investigación sobre la adicción a las drogas y la recompensa ya hay acumulada suficiente evidencia que indican un papel fundamental del sistema de control fisiológico endocannabinoide (SCFE) en la regulación de los efectos de la recompensa de las sustancias de abuso. Los estudios demuestran que el sistema endocannabinoide está implicado en el normal mecanismo neurobiológico que subyace en la adicción a las drogas [9-12], ver tablas 2 y 3. Por lo tanto postulamos a partir de los datos de nuestros estudios, entre otros, una hipótesis endocannabinoide de la recompensa de las drogas. Es importante que el acercamiento sea cauto, puede que con la hipótesis endocannabinoide ocurra igual que con la de la dopamina y caigamos en la misma “trampa”, como advierten los contrarios a ésta teoría. Ya está admitido que la adicción a las drogas depende de la convergencia de factores genéticos y ambientales que, sin duda, afectan a múltiples neurotransmisores de múltiples circuitos cerebrales. Sin embargo, si hay un sistema capaz de explicar la adicción, puede que sea el endocannabinoide. Es un complejo sistema que sólo estamos comenzando a esclarecer. Esto se debe a que los receptores cannabinoides son los lugares de acción más abundantes de todo el cerebro humano. El sistema cannabinoide parece ejercer una acción moduladora de gran importancia en la señalización retrógrada asociada a la inhibición cannabinoide de la transmisión sináptica que suprime la liberación de neurotransmisores por los receptores cannabinoides presinápticos (CB-Rs). Esta intensa acción moduladora de la transmisión sináptica tiene implicaciones e interacciones funcionales significativas respecto a los efectos de las sustancias de abuso. Los CB-Rs están en la mayoría de los sistemas biológicos, proporcionan al sistema cannabinoide una capacidad de señalización ilimitada para interferir en, y posiblemente entre, las familias de receptores que pueden explicar los diversos efectos comportamentales asociados al acto de fumar marihuana. De hecho, el receptor vanilloide 1 (RVI) ha sido propuesto como parte del sistema cannabinoide. Otro dato que apoya la hipótesis endocannabinoide de la recompensa a las drogas se deriva del hecho de que las rutas cerebrales de la recompensa tras consumir cannabinoides o marihuana son similares al de otras sustancias de abuso. Más aún, tanto la administración de cannabinoides como el consumo de marihuana produce numerosos efectos

Tabla 1: Problemas asociados a la hipótesis dopamina de la recompensa.

- No todos los estudios apuntan a un único papel para la dopamina como el más importante sistema en el abuso de drogas.
- Puede que la dopamina no esté implicada en los mecanismos de la recompensa del cerebro, como creíamos.
- Los mecanismos independientes de la dopamina incluyen otros neurotransmisores como el glutamato, el GABA, la serotonina, el endocannabinoide, las hormonas del estrés, la dinorfina, potenciales substratos para los efectos de recompensa de las sustancias de abuso.
- Los centros de la recompensa del cerebro están formados por múltiples sistemas y substratos neuroanatómicos, además del circuito de la dopamina de los mesoaccumbens.
- En los esquizofrénicos, un exceso de dopamina causa un estado de excitación aumentado, no placer.
- Los fumadores y los adictos a la cocaína continúan con el consumo aun después de que los cigarrillos lleguen a ser desagradables o de que sus efectos se hayan extinguido.
<http://dericbownds.net/bom99/Ch10/Ch10.html>
- Los adictos presentan un complejo patrón de situaciones patogenéticas y ambientales.
- La manipulación de los circuitos de la dopamina como diana farmacológica no ha proporcionado medicación para la adicción a las drogas
- No hay demostración causal de que la dopamina sea un transmisor de placer y recompensa al activarse por las sustancias de abuso.
- Los diferentes efectos de las sustancias de abuso sobre la compleja red de genes, hormonas, neurotransmisores y moduladores no apoyan el concepto de un solo transmisor en la recompensa.
- La activación de los circuitos de la dopamina no está implicada en la estimulación cerebral de recompensa de todos los sitios del cerebro relacionados con la adicción.
- La lesión electrolítica y de la dopamina 6-OH de las células del área tegmental ventral y otros sitios del cerebro no atenuaron la recompensa cerebral inducida.

farmacológicos con interacciones con varios neurotransmisores y neuromoduladores (tabla 2 y 3).

En los estudios para probar la hipótesis endocannabinoide, investigamos la interacción entre los agonistas y antagonistas vanilloides y cannabinoides en un modelo de aversión en ratones. También determinamos el efecto del rimonabant sobre los síntomas de abstinencia tras la administración crónica de una serie de drogas de abuso. Nuestros resultados sugieren que el sistema endocannabinoide puede ser un importante mecanismo regulador natural en la recompensa a las drogas.

Tabla 2: Marco de trabajo para una hipótesis endocannabinoide de la recompensa de las drogas (I).

- La existencia de un sistema de control fisiológico endocannabinoide (SCFE) con un papel central en la regulación de los efectos de recompensa de las sustancias de abuso.
- El SCFE está íntimamente vinculado con casi todos los procesos biológicos humanos, cerebrales y del resto del cuerpo.
- Parece ser que el SCFE ejerce una acción moduladora de gran importancia en la señalización retrógrada asociada a la inhibición cannabinoide de la transmisión sináptica.
- La señalización retrógrada parece estar implicada en la modulación de la liberación de neurotransmisores por los cannabinoides y los endocannabinoides.
- La abundante distribución de receptores cannabinoides en el cerebro facilita una ilimitada capacidad de señalización al SCFE para interferir en, y posiblemente entre, las distintas familias de receptores.
- La mutación missense (de cambio de sentido) de la amido hidrolasa de ácidos grasos en humanos puede estar asociada a problemas de consumo de drogas en individuos vulnerables.
- Los cannabinoides inducen alteraciones en sitios cerebrales y acciones farmacológicas con las drogas de abuso.
- Los cambios en el contenido de endocannabinoides en el cerebro de ratas expuestas de manera crónica a la nicotina, al etanol o a la cocaína.
- El “subidón de los corredores”, la sensación de bienestar eufórica consecuencia del ejercicio vigoroso tras el estímulo de correr, induce liberación y elevación de los niveles de endocannabinoides.

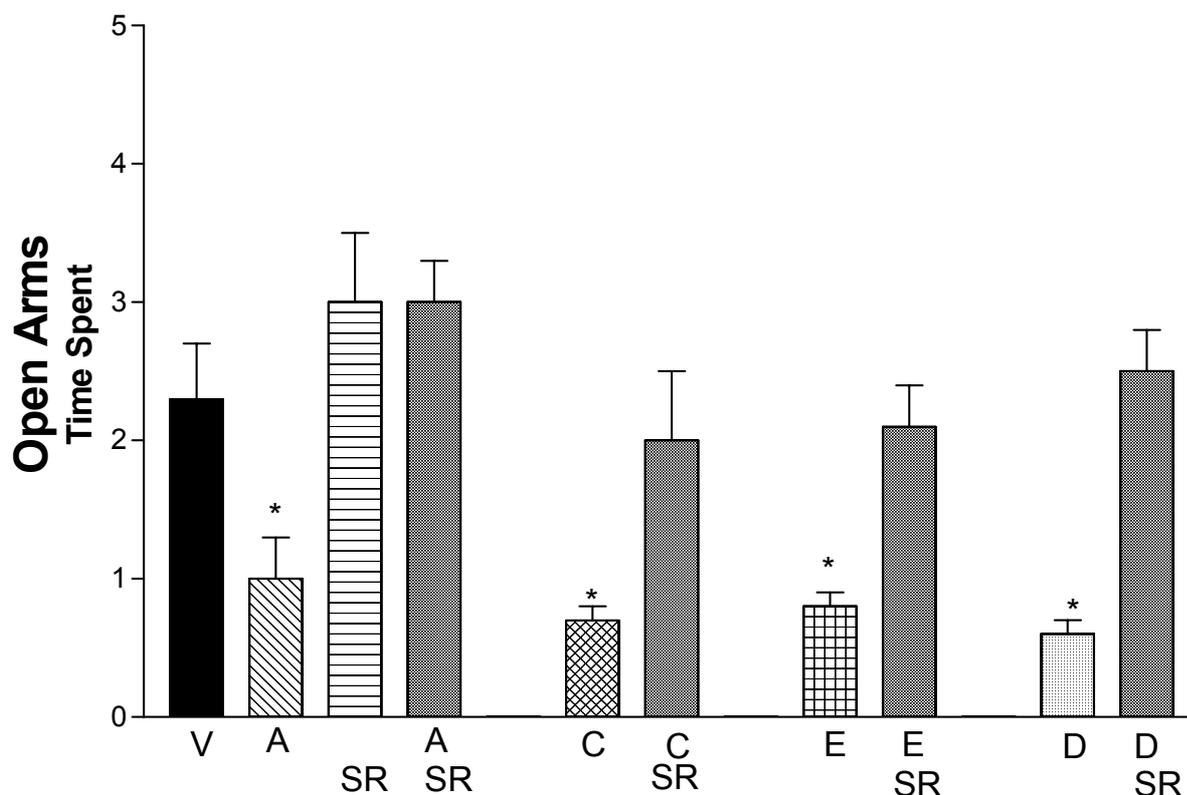
El sistema fisiológico de control endocannabinoide y la recompensa, abuso de drogas y adicción

El sistema endocannabinoide [13, 14] está implicado como importante protagonista y es mecanismo neurobiológico subyacente común en el abuso de drogas. Hay evidencia substancial que apoya el papel de éste sistema como modulador de la actividad dopaminérgica en los ganglios basales [15]. Por tanto el sistema endocannabinoide participa en los principales efectos de recompensa del alcohol, los opiáceos, la nicotina, la cocaína, la anfetamina, los cannabinoides y las benzodiazepinas a través de la liberación de endocannabinoides que actúan como mensajeros retrógrados que inhiben transmisores clásicos como la dopamina, la serotonina, el GABA, el glutamato, la acetilcolina y la norepinefrina [13]. Además, el sistema endocannabinoide está fuertemente imbricado en los mecanismos básicos más comunes relacionados con el comportamiento de recaída y búsqueda de nuevo de la droga, por mediación de los efectos motivacionales de estímulos ambientales relacionados con la droga y a su re-explosión [11]. Por tanto, el sistema endocannabinoide desempeña un papel en el desencadenamiento y/o la

Tabla 3: Marco de trabajo para una hipótesis endocannabinoide de la recompensa de la droga (II).

- Los mecanismos de la dependencia a diversas sustancias parecen ser diferentes en términos de impacto sobre el SCFE.
- La transmisión endocannabinoide es un componente del sistema de la recompensa del cerebro y parece desempeñar un papel en la dependencia y al síndrome de abstinencia a las sustancias de abuso.
- Los ratones sin receptores CB1 (knockout) tienen reducida su sensibilidad a la recompensa. Pero los ratones que no pueden sintetizar dopamina (que carecen de la tirosinhidroxilasa) responden a los estímulos de recompensa, lo que indica que hay recompensa sin dopamina.
- La sobre-ingesta y el consumo de alcohol y sucrosa está disminuida en los ratones a los que se les suprime los receptores CB1.
- La implicación del sistema endocannabinoide en los circuitos neuronales de regulación del consumo de alcohol y de la motivación a su consumo.
- La evidencia de la existencia de una relación funcional entre los sistemas de receptores cannabinoide y opiáceo en el control de la ingesta de alcohol y la motivación para su consumo.
- La disminución de la autoadministración de alcohol y el aumento de la sensibilidad al alcohol y a los síntomas de su abstinencia en ratones CB1 knockout.
- El sistema endocannabinoide modula la recompensa opiáceo y sus efectos adictivos por interferencia entre el sistema endógeno opiáceo y el endocannabinoide en la recompensa de la droga.
- La implicación de la neurotransmisión endocannabinoide y glutamatérgica en los circuitos cerebrales ligados a los procesos de la recompensa y los mnemónicos. La abolición del LTP en los ratones que carecen de receptores mGluR5 y el realce del LTP y de la memoria en los que carecen de receptores cannabinoides CB1.
- El sistema endocannabinoide en la plasticidad relacionada con la memoria puede ser un mecanismo común en el control ejercido por los cannabinoides en el comportamiento de búsqueda de la droga.

prevención de la reaparición del comportamiento de búsqueda de la droga [12]. Parece ser que las consecuencias de la perturbación del sistema endocannabinoide producido por las drogas de abuso pueden ser mejorado restaurando el sistema alterado mediante el uso de ligandos cannabinoides. No es de sorprender que los estudios preliminares con antagonistas cannabinoides están demostrando que son una promesa para la reducción del consumo de droga, para dejar de fumar y disminuir la ingesta de alcohol, y por supuesto el rimonabant ha sido aprobado en Europa para el tratamiento de la obesidad. Se espera que estos positivos y estimuladores resultados llevarán al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos en el tratamiento de la dependencia a las drogas. El SCFE, por tanto, parece desempeñar un papel central en la regulación de los substratos neuronales donde subyace muchos aspectos



Cuadro 1: Comparación entre los síntomas de abstinencia a drogas de abuso con el tratamiento de rimonabant en la prueba del laberinto en cruz. Modificación del comportamiento en la abstinencia en ratones tras cocaína (1'0 mg/kg) C, diazepam (1'0 mg/kg) D, etanol (8% peso/volumen) E, metanandamida (10 mg/kg) A, por rimonabant, (SR, 3 mg/kg). V es el vehículo 1:1: 18, Emulphor, etanol (75%) y agua.

de la adicción a las drogas, incluyendo el impulso a buscarlas y la recaída [8]. El descubrimiento de que el SCFE está implicado en el modelo de reinstauración proporciona evidencia de que el SCFE está en el sustrato de los mecanismos neuronales de la recaída. La recaída, el volver a consumir después de un periodo de abstinencia a la droga, se considera el principal obstáculo a la hora de tratar la adicción a las drogas y la modulación farmacológica del tono endocannabinoide con rimonabant ha dado resultados positivos en ensayos humanos. Ya que la utilidad de los fármacos existentes en la actualidad para el tratamiento del abuso de sustancia es limitada, hay suficiente evidencia pre-clínica para que ensayos clínicos evalúen la eficacia de medicamentos derivados cannabinoides para la terapia de la dependencia a las drogas.

Interacción entre receptores CB1 y CB2 en el abuso de drogas y la adicción

Ha sido bien estudiada la expresión de los receptores cannabinoides CB1 (CB1-Rs) en el cerebro y en los tejidos periféricos, pero aún es ambigua y polémica la expresión neuronal cerebral de los CB2-Rs y su papel en el abuso de sustancias es desconocido. Existe evidencia sobre la presencia funcional de los CB2-Rs en

las neuronas del cerebro de los mamíferos [16-18]. Investigamos la implicación de los CB2-Rs en ratones y humanos alcohólicos [19]. Nuestros datos revelaron que los CB2-Rs están funcionalmente expresados en las neuronas del cerebro y desempeñan un papel en el abuso y la dependencia a sustancias [17-19]. ¿Cuál es la naturaleza y la contribución de los CB2-Rs a los efectos de los CB1-Rs en los efectos de recompensa en el abuso de drogas? Una posible explicación puede ser que los CB2-Rs y los CB1-Rs trabajen independiente y/o en cooperación en diversas poblaciones neuronales regulando numerosas actividades fisiológicas influenciadas tras el consumo de drogas de abuso, cannabinoides, o marihuana. No obstante los CB-Rs del cerebro pueden proporcionar nuevas dianas para los efectos de los cannabinoides en los trastornos por abuso de sustancias.

Métodos experimentales

Utilizamos la prueba del laberinto en cruz elevado para medir el grado de ansiedad en roedores introducidos en un laberinto. El laberinto en cruz consiste en dos brazos abiertos y dos cerrados unidos por una plataforma central y dispuestos en un signo más (+). La prueba del laberinto en cruz ha sido utilizada para estudiar la an-

siogénesis de la abstinencia a una serie de drogas con potencial de abuso. Fueron evaluados en la prueba del laberinto en cruz ratones adulto C57Bl/6 a los que se les suspendió de manera brusca la administración crónica (ip) dos veces al día de: cocaína (1'0 mg/kg), diazepam (1'0 mg/kg), etanol (al 8% peso/volumen) y metanandamida (10 mg/kg). Determinamos en otro grupo de ratones la capacidad de bloquear los síntomas negativos en la abstinencia a determinadas drogas seleccionadas con potencial de abuso mediante la administración previa, 30 minutos antes, de rimonabant (3 mg/kg). El conocimiento de que la capsaicina activa los receptores CB-Rs y vanilloides ha llevado a estudiar la implicación del SCFE en los efectos de recompensa en los ratones. La interacción entre el sistema vanilloide y el cannabinoide se llevó a cabo usando algunos de sus agonistas y antagonistas (datos no mostrados). Los resultados fueron probados mediante análisis de variación unidireccional seguida de la prueba t de Dunnett para comparaciones múltiples. El nivel de significación aceptado fue de $p < 0.05$.

Resultados y discusión

Mostramos los efectos del rimonabant sobre los síntomas desagradables de la abstinencia tras el cese de la administración crónica a ratones de determinadas drogas adictivas (cuadro 1). El reducido tiempo que el animal pasó en los brazos abiertos del laberinto en cruz fue invertido mediante la administración previa del rimonabant. Manipulando el SCFE pudimos estudiar el efecto de la reducción de las consecuencias sobre el comportamiento que provoca la abstinencia a las drogas de abuso. Aunque la interacción entre el SCFE y el sistema vanilloide no está bien establecida respecto a si dicha interacción está inducida por la capsaicina, podría ser el motivo básico del porqué lo hacen ciertos tipos de pimienta picante de chili y otros no, lo que resulta intrigante (datos no mostrados). El rimonabant ha demostrado contrarrestar el CPP provocado por reforzadores clásicos como el alimento, la cocaína y la morfina [20]. Esto concuerda con los datos que demuestran la actividad antagónica del rimonabant que disminuye las alteraciones cognitivas y la estimulación de la recompensa que provocan la morfina, la Anfetamina, la cocaína [21], y que hemos extendido al etanol y al diazepam. El bloqueo del comportamiento adverso provocado por el antagonista cannabinoide tras una administración crónica de drogas de abuso concuerda con los datos obtenidos al inducir alteraciones con cannabinoides en las estructuras cerebrales relacionadas con el abuso de drogas y que están correlacionados con las alteraciones del comportamiento en los ratones [22].

Conclusiones

La asociación entre la activación de los receptores cannabinoides y vanilloides demuestra que la interacción entre las sustancias de abuso y el sistema endo-

cannabinoide es fundamental en la creación de los hábitos y una base neurológica de la recompensa. El rimonabant bloqueó el comportamiento adverso en los brazos abiertos del laberinto en cruz, que fue provocado al retirar la droga de abuso. Los resultados sugieren que el SCFE puede ser un mecanismo regulador natural directo para la recompensa en el cerebro y también contribuir a reducir las consecuencias adversas de las sustancias de abuso. Es bueno que la controversia sea uno de los combustibles de investigaciones científicas. Así continuaremos investigando lo mucho que nos queda para entender mejor la naturaleza, la neurobiología del sistema endocannabinoide en la salud y la enfermedad. El final del eterno dilema puede que no sea la dopamina, sino los endocannabinoides. La marihuana del cerebro y del cuerpo, y más allá [13].

Reconocimientos

Este trabajo no habría podido realizarse sin la ayuda de la Universidad William Paterson, centro investigador, al Dean College of Science and Health, la financiación de los trabajos de estudio del Dr. DeYoung para el mantenimiento de los animales de investigación, y a Provost por su tiempo. Agradezco a mis colegas del Departamento de Biología, y especialmente a su responsable, el Dr. Gardner y a Norman Schanz del laboratorio de ratones. Reconozco la ayuda y el apoyo de la Dra. Patricia Tagliaferro y de mi colaborador el Dr. Hiroki Ishiguro. También me complace agradecer a los Drs. John McPartland, Richard Rothman, Mike Baumann y William Freed por sus comentarios constructivos. Estoy en deuda con el Dr. George Uhl, jefe del Departamento Molecular de Neurobiología de la NIDA-NIH al que pertenezco como Científico Invitado.

Referencias

- Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci.* 1999; 22: 521-527.
- Salamone JD, Correa M, Mingote SM, Weber SM. Beyond the reward hypothesis: alternative functions of nucleus accumbens dopamine. *Curr. Opin. Pharmacology.* 2005; 5: 34-41.
- Horvitz JC. Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience.* 2000; 651-656.
- Roll ET. *Emotion explained.* 1st ed. Oxford. NY. 2005.
- Cannon MC, Palmiter RD. Reward without dopamine. *J Neuroscience.* 2003; 23: 10827-10831.
- Hnasko TS, Sotak BN, Palmiter RD. Morphine reward in dopamine-deficient mice. *Nature.* 2005; 438: 854-857.
- Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science.* 1997; 278: 52-58.

8. Yamamoto T, Anggadiredja K, Hiranita T. New perspectives in the studies on endocannabinoid and cannabis: A role for the endocannabinoid-arachidonic acid pathway in drug reward and long-lasting relapse to drug taking. *J Pharmacol Sci.* 2004; 96: 382-388.
9. De Vries TJ, Schoffelmeer ANM. Cannabinoid CB1 receptors control conditioned drug seeking. *Trends Pharmacol Sci.* 2005; 26: 420-426.
10. Parolaro D, Vigano D, Rubino T. Endocannabinoid and drug dependence. *Curr Drug Target – CNS Neurol Disorders.* 2005; 4: 643-655.
11. Maldonado F, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci.* 2006; 29: 225-232.
12. Fattore L, Spano MS, Deiana S, Melis V, Cossu G, Fadda P, Fratta W. An endocannabinoid mechanism in relapse to drug seeking: A review of animal studies and clinical perspectives. *Brain Res Rev.* 2007; 53: 1-16.
13. Onaivi ES, Sugiura T, Di Marzo V, editors. *The brain and body's marijuana and beyond.* 1st ed. Boca Raton. CRC Taylor and Francis; 2006.
14. Di Marzo. *Cannabinoids. Handbook of experimental pharmacology.* Ed. Pertwee. Springer-Verlag, Heidelberg. 2005.
15. Giuffrida A, Piomelli D. The endocannabinoid system: a physiological perspective on its role in psychomotor control. *Chem. Phys. Lipids.* 2000; 108: 151-158.
16. Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouhate A, Urbani P, Mackie K, Stella N, Makriyanis A, Piomelli D, Davidson JS, Di Marzo V, Pittman QJ, Patel KD, Sharkey KA. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science.* 2005; 310: 329-332.
17. Gong JP, Onaivi ES, Ishiguro H, Liu QR, Tagliaferro PA, Brusco A, Uhl GR. Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Res.* 2006; 1071: 10-23.
18. Onaivi ES. Neuropsychobiological evidence for the functional presence and expression of cannabinoid CB2 receptors in the brain. *Neuropsychobiology.* 2006; 54: 231-246.
19. Ishiguro H, Iwasaki L, Teasenfitz L, Higuchi S, Horiuchi Y, Saito T, Arinami T, Onaivi ES. Involvement of cannabinoid CB2 receptor in alcohol preference in mice and alcoholism in humans. *The Pharmacogenomics J.* 2006; Epub ahead of print.
20. Chaperon F, Soubrie P, Puech AJ, Theibot MH. Involvement of central cannabinoid (CB1) in the establishment of place conditioning in rats. *Psychopharmacology.* 1999; 135: 324-332.
21. Poncelet M, Barnouin MC, Breliere JC, Le Fur G, Soubrie P. Blockade of CB1 receptors by SR141716 selectively antagonizes drug-induced reinstatement of exploratory behavior in gerbils. *Psychopharmacology.* 2003; 144: 144-150.
22. Reid MJ, Bornheim LM. Cannabinoid-induced alterations in brain disposition of drugs of abuse. *Biochem. Pharmacol.* 2001; 61: 1357-1367.