

Investigadores del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC identifican alteraciones genéticas clave en el cerebro de personas con alcoholismo

El consumo crónico de alcohol altera profundamente la expresión de genes del sistema endocannabinoide en regiones clave del cerebro, según un estudio liderado por el Instituto de Neurociencias, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH) y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. El trabajo, [publicado en la revista *Addiction*, muestra cómo estos cambios afectan a áreas implicadas en la recompensa, el control de impulsos y la toma de decisiones](#) y abre nuevas vías para comprender la biología de la adicción y mejorar su tratamiento.

“El alcoholismo es una de las principales causas de enfermedad y muerte en el mundo, pero, pese a su impacto social y sanitario, las opciones terapéuticas disponibles siguen siendo limitadas”, explica el catedrático de la UMH Jorge Manzanares, líder del estudio. “Por eso, comprender qué cambia en el cerebro tras décadas de consumo resulta clave para desarrollar terapias más eficaces”, apunta el experto.

En este contexto, el estudio se centró en analizar los mecanismos neurobiológicos asociados al trastorno por uso de alcohol mediante el examen de tejido cerebral *post mortem* de personas que habían consumido alcohol de forma crónica durante una media de 35 años. En concreto, los investigadores buscaron cambios en el sistema endocannabinoide, estrechamente ligado a los mecanismos de recompensa y de adicción.

El sistema endocannabinoide es una red de comunicación química que regula funciones tan básicas como el placer, la memoria, el estado de ánimo o la respuesta al estrés. Está formado por receptores, como CB1 y CB2, sus ligandos naturales y las enzimas responsables de su degradación, entre ellas FAAH y MGLL. “Este sistema actúa como un modulador fino del funcionamiento cerebral y desempeña un papel central en los procesos de recompensa y motivación”, explica Manzanares.

Hasta ahora se sabía que el alcohol interactúa con este sistema, pero existían pocos datos basados en estudios sobre el cerebro humano. El nuevo trabajo aporta una visión detallada de cómo el consumo crónico altera la expresión de genes clave del sistema endocannabinoide en regiones implicadas en la adicción.

Los investigadores analizaron dos áreas fundamentales del sistema mesocorticolímbico: la corteza prefrontal, relacionada con el juicio, la planificación y la toma de decisiones, y el núcleo accumbens, considerado el centro neurálgico de la recompensa y la formación de hábitos.

Al comparar las muestras de personas con trastorno por uso de alcohol con las de individuos sin adicción, el equipo observó un desequilibrio notable en la expresión de varios genes del sistema endocannabinoide. En primer lugar, detectaron un aumento marcado del receptor CB1: los niveles del gen que lo codifica se incrementaron en un 125 % en la corteza prefrontal y en un 78 % en el núcleo accumbens. “Este receptor está estrechamente implicado en el refuerzo de las conductas adictivas y en el riesgo de recaída”, comenta la profesora de la UMH María Salud García Gutiérrez, primera autora del estudio.

Por el contrario, la expresión del gen del receptor CB2 se redujo aproximadamente en un 50 % en ambas regiones. “Dado que el receptor CB2 cumple funciones neuroprotectoras y antiinflamatorias, su disminución sugiere un deterioro de los mecanismos de defensa del cerebro frente al daño inducido por el alcohol”, explica la investigadora.

Un hallazgo llamativo para los investigadores fue la alteración del receptor GPR55, conocido como ‘huérfano’ porque durante años no se sabía con certeza cuál era su ligando natural. Los investigadores encontraron niveles más altos en la corteza prefrontal, con un aumento del 19 %, pero significativamente más bajos en el núcleo accumbens, con una reducción del 51 %. El estudio del Instituto de Neurociencias es el primero en documentar cambios en este gen en humanos con trastorno por uso de alcohol.

Además, observaron cambios en la enzima FAAH, responsable de degradar la anandamida, un cannabinoide generado por el sistema nervioso que influye en la ansiedad y el placer. En las personas con alcoholismo, la expresión génica de FAAH era menor en la corteza prefrontal, pero un 24 % mayor en el núcleo accumbens, lo que podría alterar la disponibilidad de estas sustancias reguladoras.

Una de las fortalezas del trabajo es el uso de muestras de tejido cerebral del *New South Wales Tissue Resource Centre*, en Sydney (Australia). Estas muestras pertenecían a personas con alcoholismo crónico que no consumían otras drogas ilícitas, lo que permitió aislar los efectos específicos del alcohol en el cerebro humano sin la interferencia habitual del policonsumo. “Este enfoque aporta una imagen más clara de cómo el alcohol, por sí solo, remodela la expresión génica en regiones cerebrales clave para la adicción”, comenta García Gutiérrez.

Según los autores, estos hallazgos ayudan a comprender mejor por qué el cerebro de las personas con trastorno por uso de alcohol presenta una mayor vulnerabilidad a la recaída y una menor capacidad de control ejecutivo. Identificar qué componentes del sistema endocannabinoide se alteran y en qué regiones

cerebrales abre la puerta a nuevas dianas terapéuticas más específicas y personalizadas.

Además del profesor Manzanares y de la profesora García, firman el estudio los investigadores Abraham Bailén Torregrosa, Francisco Navarrete y Auxiliadora Aracil, también pertenecientes al grupo Neuropsicofarmacología traslacional de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas del Instituto de Neurociencias y vinculados a la Red de Investigación en Atención Primaria de Adicciones del Instituto de Salud Carlos III y al Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Asimismo, es autor del estudio el investigador del Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (i+12) Gabriel Rubio.

La investigación ha sido financiada por el Instituto de Salud Carlos III, el Ministerio de Ciencia e Innovación y el Ministerio de Sanidad, a través de redes nacionales de investigación en adicciones y salud, con el apoyo del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). El Instituto de Neurociencias está acreditado como Centro de Excelencia Severo Ochoa.

Acceso al artículo: García-Gutiérrez, M. S., Torregrosa, A. B., Navarrete, F., Aracil-Fernández, A., Rubio, G., & Manzanares, J. (2025). Endocannabinoid system gene expression in mesocorticolimbic brain regions of individuals with alcohol use disorder: A descriptive study. *Addiction*. <https://doi.org/10.1111/add.70293>

Elche, 09 de febrero de 2026