

AYUDAS ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE DROGODEPENDENCIAS EN EL AÑO 2015.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Juan Suárez Pérez
Número de expediente: 2015I047
Entidad: FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA INVESTIGACIÓN DE MÁLAGA EN BIOMEDICINA Y SALUD (FIMABIS)
Tipo de investigación: Básica
Nombre del proyecto: <i>Interacción del consumo abusivo de alcohol y cannabis en neurogénesis durante la adolescencia: prevención del deterioro cognitivo</i>
Número de anualidades: 3 1ª anualidad: 34.723€ 2ª anualidad: 8.000€ 3ª anualidad: 30.000€ Total concedido: 72.723€
RESUMEN DEL PROYECTO: <p>En España, los adolescentes (14-18 años) muestran un elevado consumo recreativo de alcohol (botellones/borracheras) y Cannabis. El consumo de estas drogas es muy frecuente en los jóvenes estudiantes y está asociado a un peor rendimiento académico (ESTUDES 1994-2012/2013). Esto ocurre porque el alcohol activa mecanismos implicados en neurotoxicidad y deterioro cognitivo (Guerra and Pascual, 2010). El cerebro en desarrollo es más vulnerable a los efectos deletéreos del alcohol. El consumo intermitente de alcohol actúa sensiblemente sobre los sistemas de recompensa corticolímbico (corteza prefrontal e hipocampo), dopaminérgico (sustancia negra y área tegmental ventral) y endocannabinoide del cerebro. La alta vulnerabilidad de estos circuitos neuronales por el consumo de alcohol durante la adolescencia conlleva neuroadaptaciones persistentes relacionadas con la plasticidad y maduración estructural y funcional del cerebro, lo que se traduce en disfunciones cognitivas y de la conducta (demencia). El sistema de señalización basado en el mediador lipídico endógeno oleiletanolamida (OEA)-PPARα ejerce un importante papel homeostático que, desde el intestinal y a través de sistema nervioso autónomo, regula procesos motivacionales (apetito, saciedad) controlados por los sistemas de recompensa. Tras conocer la maquinaria de señalización de la OEA en el cerebro y su capacidad de consolidar la memoria a través de procesos motivacionales y cognitivos, pensamos que la OEA puede interferir en las señales que el alcohol activa y que conllevan a un mayor deterioro cognitivo en periodos de alta vulnerabilidad neuronal (pubertad).</p> <p>Nuestro primer objetivo consiste en establecer y estudiar dos modelos de animales puberales con distinto régimen de consumo de alcohol (<i>binges</i> y <i>free-choice</i>) y tratados con Δ9-THC y OEA. Una vez evaluada la tasa de consumo de alcohol en ambos modelos, analizaremos procesos inflamatorios (intestino, hígado, cerebro), alteraciones en señales químicas específicas del desarrollo puberal (factores neurogénicos), y las posibles consecuencias en el desarrollo neuronal (neurodegeneración <i>versus</i> neurogénesis) y capacidad cognitiva del cerebro adulto. Por otro lado, como segundo objetivo, vamos a reclutar y establecer dos cohortes de pacientes abstinentes con un consumo prolongado y abusivo de alcohol y/o Cannabis que se inicia desde la adolescencia o desde la edad adulta. En ambas cohortes evaluaremos si se producen cambios en los niveles plasmáticos de factores neurogénicos/neurotróficos específicos y los correlacionaremos con el grado de deterioro cognitivo en los mismos sujetos de ambas cohortes.</p> <p>Los resultados de este estudio posibilitarían desarrollar una estrategia terapéutica que permita prevenir o paliar el deterioro cognitivo que se produce en jóvenes con consumo abusivo de alcohol y cannabis.</p>

HIPÓTESIS

Teniendo en cuenta los resultados dispares en la eficacia de los tratamientos clásicos para el alcoholismo (por ejemplo, antidepresivos), nuestra hipótesis de trabajo se centraría en contestar la siguiente pregunta: ¿la activación del receptor PPAR α mediante el mediador lipídico endógeno OEA generaría efectos terapéuticos positivos que ayudasen a prevenir o paliar el deterioro cognitivo como consecuencia de una alteración en la plasticidad neuronal (neuroinflamación y neurogénesis) debido al abuso intermitente y prolongado de alcohol durante la adolescencia?

OBJETIVOS GENERALES

Este proyecto tiene como objetivo general evaluar: 1) si las alteraciones en el desarrollo y maduración del cerebro como consecuencia de un consumo intermitente, prolongado y abusivo de alcohol y/o Cannabis (interacción) durante el periodo puberal-adolescente está asociado al grado de deterioro cognitivo (demencia); y 2) si el mediador homeostático OEA es capaz de bloquear este deterioro cognitivo como consecuencia de una reducción de la neurotoxicidad del alcohol (neuroinflamación y muerte celular) y un incremento en la neurogénesis y plasticidad neuronal. Este estudio permitiría prevenir el deterioro cognitivo en jóvenes con consumo abusivo de alcohol y cannabis.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

El presente proyecto de investigación se articula en torno a dos grandes bloques conceptuales: un primer bloque donde realizaremos Estudios de los Sistemas Periféricos (tracto digestivo, hígado y factores circulantes) y un segundo bloque referido a Estudios de los Sistemas Centrales (neuroinflamación, neurogénesis y cognición); ambos estudios se realizarán en dos modelos animales con distinto régimen de consumo abusivo de alcohol (intermitente y continuado) y tratados con $\Delta 9$ -THC y OEA, y en dos cohortes de pacientes abstinentes con un consumo prolongado y abusivo de alcohol y/o Cannabis que se inicia desde la adolescencia o desde la edad adulta.

A. Modelo animal: Dos modelos experimentales con exposición intermitente-excesiva (modelo *binge* o *borrachera*) y continuada (modelo *free-choice*) a alcohol y/o tratados con $\Delta 9$ -THC y OEA.

Objetivo 1. Evaluar diferencias en la tasa de consumo de alcohol y cambios en el metabolismo energético (balance O₂/CO₂, gasto energético y actividad locomotora). Bloqueo del consumo con OEA.

Objetivo 2. Evaluar la activación de mecanismos proinflamatorios (citoquinas, PPAR α , NAPE-PLD, FAAH, COX-2, iNOS, Cd38, Cyp2e1) en la sangre (plasma), intestino (yeyuno y plexos entéricos) e hígado. Capacidad antiinflamatoria de OEA a nivel periférico.

Objetivo 3. Evaluar la activación de mecanismos neuroinflamatorios (GFAP, Iba1, S100 β , PPAR α , NAPE-PLD, FAAH, COX-2, iNOS) en las regiones cerebrales mesocorticolímbicas del sistema de recompensa (corteza prefrontal, estriado, accumbens, area tegmental ventral, hipocampo, hipotálamo, núcleo del tracto solitario). Capacidad antiinflamatoria de OEA a nivel central. Objetivo vinculado al plan de trabajo durante la estancia formativa avalada por el NIDA.

Objetivo 4. Evaluar alteraciones en los niveles plasmáticos de factores neurotróficos/neurogénicos (BDNF, GH, IGF1/2, GDF11, TGF β , PDGF, GLP-1) en sangre. Capacidad trófica de OEA a nivel periférico.

Objetivo 5. Evaluar cambios en neurogénesis (fosfo-histona 3, BrdU/IdU, doblecortina, NeuN) y supervivencia neuronal (caspasa 3 activada) en las principales regiones neurogénicas del cerebro adulto. Capacidad neurogénica de OEA.

Objetivo 6. Evaluar cambios en memoria, aprendizaje y procesos cognitivos (memoria de referencia y trabajo espacial y reconocimiento de objeto). Correlación de los factores tróficos, neurogénesis y alteraciones cognitivas. Papel homeostático de OEA.

B. Modelo humano: Cohorte de sujetos abstinentes que muestren un consumo abusivo y prolongado de alcohol durante la adolescencia o en edad adulta.

Objetivo 7. Reclutamiento, caracterización fenotípica (inicio y duración del consumo, comorbilidad con Cannabis, etc.) y recogida de muestras (sangre) en Centros de Tratamiento Ambulatorio (CTA) de drogadicción en la provincia de Málaga. Los pacientes serán evaluados psiquiátricamente mediante entrevistas personalizadas con cuestionarios basados en manuales de criterios diagnósticos (PRISM y DSM-IV-TR) y pruebas específicas de evaluación del deterioro cognitivo.

Objetivo 8. Evaluar cambios en los niveles plasmáticos de factores neurotróficos/neurogénicos (BDNF, GH, IGF1/2, GDF11, TGF β , PDGF, GLP-1) en sangre y correlación con el grado de deterioro cognitivo.

Objetivo 9. Planteamiento terapéutico de OEA en alcoholismo.