



RESUMEN FINAL PROYECTO INVESTIGACIÓN

EXPEDIENTE: 2018I026

TÍTULO DEL PROYECTO: Evaluación del papel de la microbiota intestinal en la adicción al alcohol y la recaída en adolescentes y adultos. Estudios en modelos murinos con énfasis en las diferencias de género

INVESTIGADOR PRINCIPAL: María Patricia Robledo Montoya

EQUIPO DE INVESTIGACIÓN (nombre y apellidos del resto del equipo de investigación):

Rafael de la Torre Fornell

Nieves Pizarro Lozano

ENTIDAD BENEFICIARIA Y CENTRO DE INVESTIGACIÓN:

FUNDACIÓN INSTITUTO MAR DE INVESTIGACIONES MÉDICAS (IMIM)

RESUMEN (1) (2): 500 words

Estudios previos han demostrado que el consumo crónico de alcohol altera la homeostasis de la microbiota intestinal (MI). Además, las alteraciones en la MI causadas por la exposición al alcohol se han asociado con trastornos neuropatológicos como depresión y ansiedad en humanos y en modelos animales. Sin embargo, aún se desconoce si la modulación de la MI podría prevenir las conductas adictivas asociadas a la ingesta crónica de alcohol. En este proyecto, investigamos los efectos de una suplementación dietética con un simbiótico en el desarrollo de conductas adictivas relacionadas con el alcohol en ratones hembras y machos. También evaluamos si el tratamiento con simbiótico podría revertir los déficits conductuales producidos por el consumo de alcohol en forma de "atacón" durante la adolescencia. Con el fin de estudiar los mecanismos asociados a estos procesos, las pruebas conductuales se correlacionaron con los cambios en la abundancia relativa de especies bacterianas y con los niveles de ácidos grasos de cadena corta en las heces, y con el metabolismo del triptófano y niveles de neurotransmisores en el cerebro. En ratones adultos, la exposición crónica de alcohol indujo escalada y recaída tanto en machos como en hembras, dos procesos relacionados con la adicción y déficits ansiogénicos y cognitivos presentes solo en las mujeres. Estos trastornos fueron reducidos por el tratamiento con simbiótico. Además, el simbiótico anuló las alteraciones provocadas por el alcohol en la abundancia de Prevotellaceae UCG-001 y Ruminococcaceae UCG-014 en las hembras, y restauró los cambios inducidos por el alcohol en la abundancia de Akkermansia y Muribaculum uncultured en los machos. Por otra parte, se encontraron correlaciones significativas entre la abundancia relativa de



estas bacterias con las alteraciones del comportamiento y los metabolitos del triptófano, las concentraciones de noradrenalina, de dopamina y de GABA en el cerebro de manera sexo-dependiente. En ratones que consumieron alcohol durante la adolescencia, las pruebas conductuales mostraron alteraciones persistentes hasta la edad adulta. Se observó un aumento de la conducta depresiva y una disminución de la conducta social y la discriminación afectiva. El tratamiento con simbiótico revirtió significativamente la conducta de memoria social y de discriminación afectiva y mostró una tendencia a revertir la conducta depresiva. El análisis de los cambios en la abundancia relativa de las especies bacterianas mostró que el alcohol disminuye la abundancia de Clostridia UCG-014, Lachnospiraceae Blautia unidentified, Lachnospiraceae GCA-900066575, Eubacterium_Coprostanoligenes y Anaerovoracaceae Family_XIII y aumenta los niveles de Oscillospiraceae uncultured, mientras que el tratamiento con el simbiótico, revirtió estos cambios. De manera interesante, el análisis de correlación mostró una asociación entre la cantidad relativa de Anaerovoracaceae y la conducta de discriminación afectiva en ratones que bebieron alcohol y que fueron tratados con vehículo, pero no en ratones tratados con el simbiótico. En general, estos resultados sugieren que una intervención dietética con un simbiótico para reducir la disbiosis intestinal durante la ingesta crónica de alcohol, puede tener un impacto en el eje intestino-cerebro y podría contribuir a paliar las alteraciones conductuales asociadas a la adicción al alcohol.

ABSTRACT (English):

Previous studies have shown that chronic alcohol consumption alters the homeostasis of the intestinal microbiota (IM). Furthermore, alterations in IM caused by alcohol exposure have been associated with neuropathological disorders such as depression and anxiety in humans and in animal models. However, it is still unknown whether IM modulation could prevent addictive behaviors associated with chronic alcohol intake. In this project, we investigated the effects of dietary supplementation with a synbiotic on the development of alcohol-related addictive behaviors in male and female mice. We also evaluated whether synbiotic treatment could reverse behavioral deficits caused by binge drinking during adolescence. In order to study the mechanisms associated with these processes, behavioral tests were correlated with changes in the relative abundance of bacterial species and with the levels of short-chain fatty acids in feces, and with the metabolism of tryptophan and levels of neurotransmitters in the brain. In adult mice, chronic alcohol exposure induced escalation and relapse in both males and females, two addiction-related processes, and cognitive deficits and anxiogenic behaviors, present only in females. These disorders were reduced by synbiotic treatment. In addition, the synbiotic abolished alcohol-induced alterations in abundance of Prevotellaceae UCG-001 and Ruminococcaceae UCG-014 in females, and restored alcohol-induced changes in abundance of Akkermansia and uncultured Muribaculum in males. On the other hand, significant correlations were found between the relative abundance of these bacteria with behavioral alterations and tryptophan metabolites, norepinephrine, dopamine and GABA concentrations in the brain in a sex-dependent manner. In mice that consumed alcohol during adolescence, behavioral tests showed persistent alterations into adulthood. An increase in depressive behavior and a decrease in social behavior and affective discrimination were observed. Synbiotic treatment significantly reversed social memory



and affect discrimination behavior and showed a tendency to reverse depressive behavior. The analysis of the changes in the relative abundance of bacterial species showed that alcohol decreases the abundance of Clostridia UCG-014, Lachnospiraceae Blautia unidentified, Lachnospiraceae GCA-900066575, Eubacterium_Coprostanoligenes and Anaerovoracaceae Family_XIII and increases the levels of Oscillospiraceae uncultured, while the treatment with the synbiotic reversed these changes. Interestingly, correlation analysis showed an association between the relative amount of Anaerovoracaceae and affect discrimination behavior in alcohol-drinking mice treated with vehicle, but not in synbiotic-treated mice. Overall, these results suggest that a dietary intervention with a synbiotic to reduce gut dysbiosis during chronic alcohol intake may have an impact on the gut-brain axis, and could help alleviate behavioral disturbances associated with alcohol addiction.

PALABRAS CLAVE (3):

Adicción, Alcohol, Adolescentes, Género, Microbiota, Simbiótico.

KEY WORDS (English):

Addiction, Alcohol, Adolescents, Gender, Microbiota, Synbiotic.

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y OBJETIVOS:

El consumo de alcohol en menores es de especial relevancia, ya que recientemente se ha incrementado el porcentaje de menores de 15 a 17 años y mujeres jóvenes que abusan del alcohol en grandes cantidades durante pocas horas, siguiendo un patrón de consumo por atracón que puede acelerar el proceso adictivo. Sin embargo, existen pocos tratamientos para prevenir el desarrollo de un consumo excesivo de alcohol y prevenir la adicción en poblaciones más vulnerables como son los adolescentes y las mujeres jóvenes. Varios estudios han demostrado que el alcoholismo induce cambios en la composición de la microbiota intestinal, mientras que otros sugieren que la microbiota intestinal podría influir en cierta medida en el inicio/desarrollo de conductas adictivas. Sin embargo, todavía no se ha demostrado si las modificaciones de la microbiota inducida por un consumo crónico de alcohol podrían contribuir en los procesos de recaída. Así, en este proyecto de investigación estudiaremos si la optimización de la microbiota intestinal a través de un tratamiento con una mezcla de pre y probióticos (simbiótico) previene el consumo excesivo de alcohol y la recaída en ratones adultos macho y hembra. Por otra parte, evaluaremos si el tratamiento con el simbiótico modula las deficiencias conductuales inducidas por el consumo de alcohol durante la adolescencia. En ambos objetivos, correlacionaremos las modificaciones conductuales con cambios en la microbiota intestinal y con cambios en sistemas de neurotransmisión cerebrales.

METODOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PROYECTO. ANALISIS ESTADÍSTICO:

Estudios en adultos

1. Tratamiento con una mezcla de pre- y probióticos (simbiótico: *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, y *Bifidobacterium breve*, conteniendo 1×10^9 CFU, y el prebiótico inulina disueltos en el agua de bebida) durante el desarrollo de un consumo elevado de alcohol en ratones hembra y macho.
2. Test de recaída al consumo de alcohol durante la abstinencia
3. Evaluación de las conductas asociadas a la abstinencia del consumo elevado de alcohol, incluyendo alteraciones en la memoria, y procesos emocionales (ansiedad y depresión).



-
4. Secuenciación de la microbiota en heces (16Seq).
 5. Evaluación de los cambios neuroquímicos en plasma, orina y áreas cerebrales implicadas en la adicción al alcohol (estudios de metabolómica).
- Ver publicación: doi: 10.3389/fnut.2021.750333. eCollection 2021.

Estudios en adolescentes

1. Exposición a alcohol (EtOH) durante la noche en forma de “atracción” o “drinking in the dark” (DID) en ratones adolescentes macho. Se utilizaron ratones machos C57BL/6J de 4 semanas de edad (n=40) distribuidos aleatoriamente en pares de control y grupos experimentales de EtOH. Los ratones se alojaron en parejas en condiciones estándar y fueron expuestos a un protocolo de consumo de alcohol durante el ciclo de oscuridad 4 días a la semana durante 4 semanas. En los días 1 a 4 de cada semana, los ratones se colocaron individualmente en una jaula provista de una sola botella de 10 ml de agua del grifo o una sola botella de 10 ml de EtOH al 20 % (v/v). Los ratones tuvieron libre acceso al agua (grupo control, n=20) o EtOH (grupo EtOH, n=20) durante 2 h los 3 primeros días y durante 4 h el cuarto día. Se mantuvieron en reposo en abstinencia los últimos 3 días de cada semana con acceso a alimentos y agua del grifo ad libitum. Treinta minutos después de las últimas 4 h de exposición, se recogieron muestras de sangre y se midió la concentración de etanol en plasma. También se recogieron heces para su posterior análisis de la microbiota intestinal.
2. Tratamiento con un simbiótico. A continuación, se formaron 4 grupos de tratamiento con simbiótico (una mezcla de probióticos: *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, y *Bifidobacterium breve*, conteniendo 1×10^9 CFU, y el prebiótico inulina disueltos en el agua de bebida) o agua durante 3 semanas: Grupo 1: Los ratones expuestos a EtOH recibieron un tratamiento control de agua (n=10). Grupo 2: Los ratones expuestos a EtOH recibieron un tratamiento con simbiótico (n=10). Grupo 3: Los ratones expuestos a agua recibieron un tratamiento control de agua (n=10). Grupo 4: Los ratones expuestos a agua recibieron un tratamiento con simbiótico (n=10).
3. Pruebas conductuales. Al final del tratamiento se realizaron las pruebas conductuales, incluyendo tests de memoria, ansiedad, depresión y sociabilidad. Al final de los experimentos, se recogieron heces para el análisis posterior de la microbiota intestinal, sangre y cerebros de todos los animales.
4. Secuenciación de la microbiota en heces (16Seq).
5. Evaluación de los cambios neuroquímicos en plasma, orina y cerebro (estudios de metabolómica).

Análisis estadístico

Para evaluar la normalidad de la distribución de datos aplicamos la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnoff. La ingesta de alcohol, los datos de conducta, la abundancia relativa de las bacterias intestinales, la diversidad alfa y los niveles de neurotransmisores cerebrales se analizaron usando un ANOVA de una o dos vías, según corresponda. En todos estos casos, la prueba post-hoc Bonferroni fue aplicada. La diversidad bacteriana de tipo beta se calculó con un análisis de “principal components” (PCoA) y se construyeron diagramas de ordenación. Se probó la importancia de los grupos en la estructura de la comunidad utilizando Permanova. Se utilizó la prueba Permdisp para identificar la ubicación vs. efectos de dispersión. BiodiversityR (versión 2.11-1, PMCMR versión 4.3, RVAideMemoire versión 0.9-7 y versión 2.5-5), paquete de software R versión 3.6 (Viena, Austria) (<http://www.R-project.org>). Se realizaron análisis de correlación de Pearson entre parámetros de comportamiento, abundancia de especies bacterianas, SCFA fecales, metabolitos de Tryp en el cerebro y concentraciones de neurotransmisores. Estos análisis estadísticos fueron llevados a cabo utilizando el software GraphPad Prism 8.0.1., (San Diego, EE. UU.) En todos los análisis la significancia se fijó en una $p < 0.05$.



PRINCIPALES RESULTADOS:

Ratones adultos

1. La suplementación dietética con un simbiótico durante el consumo crónico intermitente de alcohol en ratones adultos reduce la escalada y la recaída en ratones de ambos sexos. En paralelo, las alteraciones afectivas y cognitivas que se observaron después de la privación de alcohol, se anularon en los ratones hembra.
2. La exposición al simbiótico moduló los cambios en la abundancia relativa de bacterias intestinales, y en el cerebro, indujo cambios en las concentraciones de triptófano y sus metabolitos, de GABA y de noradrenalina de manera sexo-dependiente.
3. Los análisis de correlación mostraron asociaciones relevantes entre cambios en la abundancia relativa de bacterias intestinales específicas, con las concentraciones cerebrales de neurotransmisores y con las alteraciones conductuales con marcadas diferencias entre sexos.

Ver publicación: doi: 10.3389/fnut.2021.750333. eCollection 2021.

Ratones adolescentes

1. El análisis del consumo de alcohol durante la noche (DID) en ratones adolescentes macho mostró un consumo elevado y un patrón estable cuando el alcohol se presenta de forma intermitente durante 4 semanas. Además, la cantidad de alcohol consumida durante la última sesión de 4 h correlacionó significativamente con un aumento de alcohol en plasma.
2. Las pruebas conductuales mostraron alteraciones en ratones adultos que habían sido expuestos a un consumo de alcohol durante la adolescencia. Así, en comparación con los ratones que solo bebieron agua, en aquellos que bebieron alcohol se observó un aumento de la conducta depresiva (aumento del tiempo de inmovilidad en el test de suspensión de la cola), una disminución de la memoria de referencia y de reconocimiento de objetos y una disminución significativa de la conducta de memoria social y de discriminación afectiva. Por otro lado, el tratamiento con simbiótico revirtió significativamente la conducta de memoria social y de discriminación afectiva (recuadro rojo) y mostró una tendencia a revertir la conducta depresiva.
3. El análisis de la microbiota intestinal también mostró cambios en la taxonomía bacteriana intestinal en ratones adultos que habían sido expuestos a un consumo de alcohol durante la adolescencia. Así, en comparación con los ratones que solo bebieron agua, en aquellos que bebieron alcohol se observó un aumento de la abundancia relativa de bacterias pertenecientes a los *Phylum Actinobacteriota* y una disminución en las bacterias de los *Phylum Bacteroidota*, *Deferribacterota* y *Desulfobacterota*. Por otro lado, el tratamiento con simbiótico aumento y disminuyo significativamente la abundancia de las bacterias pertenecientes a los *Phylum de Firmicutes* y *Patescibacteria*, respectivamente.
4. El análisis de correlación entre las conductas emocionales y cognitivas y los cambios inducidos por el consumo de alcohol en cuanto a la categoría de Phylum mostró:
 - (i) una correlación significativa entre los *Phylum Bacteroidota* y *Verrucomicrobiota* y la conducta de tipo depresiva en los ratones tratados con vehículo, que desaparece en los ratones tratados con simbiótico.
 - (ii) una correlación significativa entre la conducta de sociabilidad y el *Phylum Desulfobacterota* en ratones tratados tanto con vehículo como con simbiótico.
 - (iii) una correlación significativa entre la conducta de memoria social y la discriminación afectiva con los *Phylum Actinobacteriota* y *Deferribacterota*, respectivamente, solo en los ratones tratados con vehículo y no en los ratones tratados con simbiótico.
5. El análisis de los cambios en la abundancia relativa de las especies bacterianas reveló efectos significativos del consumo de alcohol, que en algunos casos fueron revertidos por el tratamiento



con el simbiótico, en las especies pertenecientes a los *Phylum Actinobacteriota*, *Bacteroidota* y *Firmicutes*. Específicamente, el alcohol disminuyó la abundancia relativa de *Clostridia UCG-014*, *Lachnospiraceae Blautia unidentified*, *Lachnospiraceae GCA-900066575*, *Eubacterium_Coprostanoligenes* y *Anaerovoracaceae Family_XIII* y aumentó los niveles de *Oscillospiraceae uncultured*, mientras que el tratamiento con el simbiótico, revirtió estos cambios.

6. Sin embargo, el análisis de correlación entre las conductas emocionales/cognitivas y los cambios inducidos en las especies bacterianas solo mostró una asociación significativa entre la cantidad relativa de *Anaerovoracaceae* y la conducta de discriminación afectiva en ratones que bebieron alcohol y que fueron tratados con vehículo, pero no en ratones tratados con el simbiótico.

Manuscrito en preparación.

DISCUSIÓN:

Ratones adultos

Este trabajo reveló que la exposición a un simbiótico durante la ingesta de alcohol en ratones adultos mejora los comportamientos relacionados con la adicción tanto en machos como en hembras. Los efectos beneficiosos se asocian a cambios en abundancia bacteriana, y en concentraciones cerebrales de neurotransmisores de manera diferente en machos y hembras. En general, los resultados sugieren que la modulación de la microbiota intestinal a través de la exposición a un simbiótico puede ser beneficioso para evitar conductas adictivas relacionadas con el alcohol. Así, la modulación de la microbiota intestinal por suplementos dietéticos simbióticos puede afectar de manera diferente el eje intestino-cerebro durante la ingesta crónica de alcohol en mujeres y machos. Estos hallazgos destacan la necesidad de investigar más a fondo los efectos dependientes del sexo en cuanto a los suplementos dietéticos en las alteraciones de la microbiota intestinal inducidas por el alcohol y su impacto en la conducta adictiva.

Ratones adolescentes

Los resultados obtenidos en adolescentes macho expuestos a un protocolo de consumo de alcohol nocturno (DID), mostraron alteraciones conductuales relacionadas con procesos emocionales y cognitivos en ratones adultos. Estos datos sugieren que el consumo de alcohol durante la adolescencia en forma de "atacón" podría inducir alteraciones conductuales perdurables hasta la edad adulta. De manera importante, algunas de estas alteraciones conductuales fueron revertidas por el tratamiento con un simbiótico después del consumo elevado de alcohol. Además, las alteraciones conductuales se correlacionaron con cambios en la taxonomía bacteriana intestinal. Los análisis de correlación sugieren que el tratamiento con simbiótico podría mejorar la conducta depresiva inducida por el alcohol en adolescentes macho ejerciendo cambios en las bacterias pertenecientes a los *Phylum Bacteroidota* y *Verrucomicrobiota*. Por otro lado, los efectos beneficiosos del simbiótico sobre la memoria social y la discriminación afectiva parecen asociarse con cambios en los *Phylum Actinobacteriota* y *Deferribacterota*. Estos resultados sugieren que el tratamiento con simbiótico podría mejorar algunas alteraciones conductuales inducidas por el consumo de alcohol en adolescentes. De manera más específica, los efectos beneficiosos del simbiótico en cuanto a las alteraciones en discriminación afectiva podrían ser debidos a cambios en la abundancia relativa de *Anaerovoracaceae*.

APLICABILIDAD E IMPACTO SOCIO-SANITARIO DEL PROYECTO:

Este proyecto demostró que los cambios que comporta un tratamiento con una mezcla de prebióticos y probióticos (simbiótico) tiene un impacto en los procesos adictivos relacionados con el consumo de alcohol en ratones adultos de ambos géneros. Además, este tratamiento podría reducir las alteraciones conductuales inducidas por una exposición al alcohol en forma de atacon en adolescentes. Así, la intervención para cambiar la microbiota por medio de la administración de



un simbiótico se configura como un tratamiento, pero también constituye una modificación en la dieta y en el estilo de vida que mejor se adapta a las circunstancias ambientales de las poblaciones a riesgo.

SÍNTESIS DE LOS ASPECTOS MÁS RELEVANTES QUE APORTA EL ESTUDIO:

- El tratamiento con simbiótico durante el consumo elevado de alcohol en ratones adultos macho y hembra reduce la conducta adictiva.
- El tratamiento con simbiótico en adultos durante induce cambios en la microbiota intestinal y en neurotransmisores cerebrales que están asociados a sus efectos beneficiosos sobre las conductas adictivas.
- El tratamiento con simbiótico después de una ingesta de alcohol en atracán en adolescentes machos reduce las alteraciones conductuales perdurables en adultos.
- El tratamiento con simbiótico induce cambios en la microbiota intestinal y en neurotransmisores cerebrales que están asociados a sus efectos beneficiosos sobre las conductas adictivas.

ENLACES O REFERENCIAS PARA AMPLIAR INFORMACIÓN ACERCA DEL PROYECTO (en su caso):

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS GENERADAS (4) (SI NO LO HA HECHO, LE ROGAMOS ENVÍE JUNTO CON ESTA FICHA **COPIA DE CADA UNO DE LOS TRABAJOS PUBLICADOS**)

Pizarro N, Kossatz E, González P, Gamero A, Veza E, Fernández C, Gabaldón T, de la Torre R, Robledo P. Sex-Specific Effects of Synbiotic Exposure in Mice on Addictive-Like Behavioral Alterations Induced by Chronic Alcohol Intake Are Associated with Changes in Specific Gut Bacterial Taxa and Brain Tryptophan Metabolism. *Front Nutr.* 2021 Nov 26;8:750333. doi: 10.3389/fnut.2021.750333.

Impacto Mediático de la publicación:

Biotech Spain: <http://biotech-spain.com/es/articulos/una-dieta-rica-en-prebi-ticos-y-probi-ticos-puede-ayudar-a-reducir-los-trastornos-relacionados-con-la-adicci-n-al-alcohol/>

El Periódico: <https://www.elperiodico.com/es/sociedad/20211202/alimentos-probioticos-ayudan-reducir-efectos-alcohol-12933067>

Infosalus: <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-microbiota-intestinal-sana-reduce-efectos-consumo-adictivo-alcohol-estudio-20211202110848.html>

El Punt-Avui: <https://www.elpuntavui.cat/societat/article/5-societat/2066386-una-dieta-rica-en-prebiotics-i-probiotics-pot-ajudar-a-reuir-l-addicci-a-l-alcohol.html>

El Mundo Deportivo: <https://www.mundodeportivo.com/vidae/nutricion/20211203/1001720727/beneficios-dieta-rica-prebioticos-probioticos-act-pau.html>

Faro de Vigo: <https://www.farodevigo.es/vida-y-estilo/salud/2021/12/02/alimentos-probioticos-ayudan-disminuir-efectos-60230481.html>



PRESENTACIÓN DE RESULTADOS (CONGRESOS, JORNADAS Y ACTIVIDADES DE DISEMINACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA):

Se han presentado los resultados a la comunidad científica del IMIM-Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas en el 2021 y 2022 y en el congreso de la sociedad European Brain and Behaviour Society (EBBS) en el 2021. Además, se ha hecho difusión a todos los integrantes del Parque de Investigación Biomédica de Barcelona.

PATENTES Y MODELOS DE UTILIDAD (en su caso) :

BIBLIOGRAFÍA (4):

Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* (2012) 13:701–12. doi: 10.1038/nrn3346

Costin BN, Miles MF. Molecular and neurologic responses to chronic alcohol use. *Handb Clin Neurol.* (2014) 125:157–71. doi: 10.1016/B978-0-444-62619-6.00010-0

Leclercq S, De Timary P, Delzenne NM, Stärkel P. The link between inflammation, bugs, the intestine and the brain in alcohol dependence. *Transl Psychiatry.* (2017) 7:e1048. doi: 10.1038/tp.2017.15

Irantzu Rico-Barrio, Sara Peñasco, Leire Lekunberri, Maitane Serrano, Jon Egaña-Huguet, Amaia Mimenza, Edgar Soria-Gomez, Almudena Ramos, Ianire Buceta, Inmaculada Gerrikagoitia, Juan Mendizabal-Zubiaga, Izaskun Elezgarai, Nagore Puente, and Pedro Grandes. Environmental Enrichment Rescues Endocannabinoid-Dependent Synaptic Plasticity Lost in Young Adult Male Mice after Ethanol Exposure during Adolescence. *Biomedicines.* 2021 Jul 16;9(7):825. doi: 10.3390/biomedicines9070825.

COFINANCIACIÓN (APARTE DE LA DELGACIÓN DEL GOBIERNO PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS), en su caso:

AGRADECIMIENTOS:

CONTACTO (dirección de correo electrónico para consultas al equipo de investigación):
probledo@imim.es

NOTAS:

(1): Este resumen está dirigido a dar a conocer los aspectos sustanciales de los proyectos financiados por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas tanto a la población general como a profesionales, a través de su publicación en la página web del Ministerio de Sanidad. Procure ser conciso en las exposiciones. Incluya las gráficas y tablas que considere oportunas. En el caso de precisar otro tipo de información (audiovisuales,



MINISTERIO
DE SANIDAD

DELEGACIÓN DEL GOBIERNO PARA
EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS

SUBDIRECCIÓN GENERAL DE
COORDINACIÓN DE PROGRAMAS

archivos de datos, etc.), consulte con el órgano instructor para valorar procedimiento de difusión.

(2): Máximo 500 palabras.

(3): Utilice como fuente el Medical Subjects Headings, MeSH, del Index Medicus.

(4) Se recomienda seguir los Requisitos de Uniformidad del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas conforme a las normas de la US National Library of Medicine (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7250/>)