

**AYUDAS ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE
INVESTIGACIÓN SOBRE ADICCIONES EN EL AÑO 2018.**

DATOS BÁSICOS DEL PROYECTO

Número de expediente: 2018I003

Entidad: Fundación de la Comunidad Valenciana Centro de Investigación Príncipe Felipe

Tipo de investigación:

Nombre del proyecto: Neuroinflamación y alteraciones en la plasticidad cerebral en adolescentes con abuso de alcohol: Diferencias de género , biomarcadores y terapias

IP: Dra. Consuelo Guerri

Número de anualidades:

1ª anualidad: 48.500

2ª anualidad 20.000

3ª anualidad: 17.000

Total concedido: 85.500

RESUMEN DEL PROYECTO¹:

La última encuesta de ESTUDES sigue demostrando que el alcohol es la droga con un mayor consumo entre los más jóvenes, y aunque los planes de prevención son importantes, hay que buscar tratamientos efectivos para paliar los efectos del alcohol en aquellos jóvenes que hayan iniciado su consumo y presenten daños neurológicos o psicológicos. Para ello es importante profundizar en los mecanismos del daño que ocasiona en alcohol en cerebro y buscar nuevos tratamientos. Hemos sido pioneros en demostrar que la neurotoxicidad del alcohol esta mediada por neuroinflamacion causada por una activación de la respuesta de los receptores TLR4. El primer objetivo de este proyecto es evaluar los procesos de difusión de la neuroinflamacion en cerebro. Estudios recientes indican la participación de pequeñas vesículas extracelulares (VE, incluyendo exosomas) liberadas por las células, que facilitan y difunden la neuroinflamacion. En la actualidad las VE se usan como biomarcadores plasmáticos de daño cerebral. Por tanto, **el primer objetivo** es evaluar el papel de las VE en la transmisión de la neuroinflamacion en corteza cerebral de animales con consumo de alcohol. Se analizara su contenido en cerebro y en plasma de animales (machos y hembras) y jóvenes adolescentes (chicos/chicas) con o sin dosis agudas de alcohol, y se evaluara su posible papel como biomarcadores de neuroinflamacion. **El segundo objetivo** que proponemos es evaluar los mecanismos que causan alteraciones en la plasticidad en animales adolescentes con consumo de alcohol y que conllevan a disfunciones conductuales a largo plazo así como la predisposición al abuso de alcohol. Mediante el uso de diferentes aproximaciones experimentales se analizara los mecanismos por los que el abuso de alcohol altera la plasticidad de la corteza prefrontal, nucleo acumbens (NAc) y área tegmental ventral (ATV). Resultados recientes indican que la participación de la autofagia y de la quinasa mTOR en la regulación de la plasticidad cerebral durante el desarrollo de cerebro. Se utilizaran inhibidores del mTOR para tratar de revertir los efectos del alcohol sobre las disfunciones en la plasticidad cerebral. Los resultados pueden conllevar, tanto a la detección temprana de la neuroinflamacion, mediante el uso de biomarcadores en fases iniciales, así como el desarrollo de tratamientos que puedan revertir los efectos del alcohol sobre la plasticidad cerebral y su relación con las disfunciones cognitivas y la predisposición al abuso de alcohol en el adulto

HIPOTESIS y OBJETIVOS

Nuestra hipótesis que planteamos es que el que abuso de alcohol en adolescentes causa neuroinflamación y activación de los receptores TLR4 en células gliales que liberan pequeñas vesículas denominadas exosomas que contienen compuestos inflamatorios (TLR4, IL-1R1, RNAs, citocinas) capaces de extender la inflamación en cerebro y liberarse a plasma, actuando como biomarcadores. La neuroinflamación causa alteraciones en la autofagia y mTOR dando lugar a disfunciones en la plasticidad sináptica que conllevan a disfunciones en la conducta y predisposición al consumo de alcohol y de otras drogas. La inhibición de mTOR activa la autofagia y revierte las alteraciones de la plasticidad, mejora las alteraciones cognitivas y reduce la predisposición al consumo de alcohol. Así mismo la eliminación de los receptores TLR4, suprime la neuroinflamación y los efectos del alcohol en los adolescentes.

¹ Máximo de 200 palabras

AYUDAS ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE ADICCIONES EN EL AÑO 2018.

Objetivos

- 1) Evaluar el papel de los exosomas en el transporte de mediadores inflamatorios en cerebro
 - Aislar exosomas de corteza cerebral de animales (hembras y machos) normales (C) o deficientes en el receptor TLR4 (TLR4-KO) con o sin exposición intermitente al alcohol al final del tratamiento (día 45) evaluar:
 - La composición proteínica y genómica de los exosomas de los 4 grupos, C, C+ EtOH, TLR-4-KO, TLR4-KO +EtOH procedentes de machos y de hembras hembras
 - La posible transferencia del contenido de los exosomas de astrocitos a neuronas corticales.
 - Los exosomas de plasma de animales adolescentes (machos y hembras) expuestos al etanol y compararlos con los obtenidos en cerebro.
 - Los exosomas plasmáticos de chicas y chicos adolescentes con dosis agudas de alcohol, su contenido en citocinas, TLR4 y miRNAs y compararlos con los obtenidos en cerebro y plasma de animales.
- 2) Examinar el efecto del consumo intermitente de alcohol sobre la plasticidad neuronal en corteza cerebral y en el Nac/ATV. Se utilizarán ratones normales y TLR4-KO, para evaluar los efectos del etanol mediados por la respuesta inmunitaria de estos receptores. Evaluar tratamientos que reviertan el daño, mediante la utilización de la rapamicina que inhibe la mTOR y revierte la plasticidad cerebral.
 - Analizar mecanismos implicados en la autofagia en corteza cerebral, Nac y ATV y su regulación por mTOR, una quinasa activada por la proteína quinasa AMPK que regula la autofagia y la plasticidad cerebral.
 - Evaluar la plasticidad cerebral en corteza y en NAc, el número de dendritas y sus alteraciones, visualizándose mediante la utilización de la tinción lipofílica DIL descritos ([Shen HW et al, J Neurosci. 2009](#)).
 - . Se tratará de revertir los efectos del alcohol sobre la plasticidad sináptica mediante la inhibición de la quinasa mTOR (rapamicina) y mediante la administración de indometacina, un anti-inflamatorio que protege de los efectos del alcohol durante la adolescencia (Pascual et al., Eur J.Neurosci 2007)
 - Se evaluará si los dos tratamientos anteriormente descritos (Rapamicina y endometacina) no solo revierten la plasticidad neuronal, sino que también protegen de los efectos de predisposición al consumo de alcohol

APLICABILIDAD

Los resultados pueden conllevar el establecimiento de biomarcadores plasmáticos iniciales de neuroinflamación en jóvenes para tratar de prevenir los daños irreversibles que causa el abuso de alcohol. Al mismo tiempo, la terapia con rapamicina y endometacina no solo podría ser una terapia para reducir el abuso de alcohol sino también para revertir la neuroinflamación, las alteraciones en plasticidad y las disfunciones conductuales y cognitivas asociadas con el abuso de alcohol

PLAN DE DIFUSIÓN DEL PROYECTO

Los resultados del proyecto se presentarán en congresos nacionales, europeos (ESBRA) e internacionales (ISBRA). Además, se difundirán en seminarios científicos y charlas para jóvenes. Finalmente, también se presentarán a la prensa local y nacional.

PALABRAS CLAVE²

Alcohol, neuroinflamación, exosomas, plasticidad cerebral, indometacina, inhibidores del mTOR

² Tres palabras clave: sustancia, población diana/muestra, problema de estudio