



RESUMEN FINAL PROYECTO INVESTIGACIÓN

EXPEDIENTE: 2018I007

TÍTULO DEL PROYECTO: Alteraciones cognitivas y vulnerabilidad al consumo de cannabinoides debido a la exposición al alcohol en forma de atracón durante la gestación y la lactancia. Posibles tratamientos experimentales con fitocannabinoides.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Olga Valverde

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

Sandra Montagud Romero

Miguel Angel Luján Pérez

Adriana Castro Zavala

Laia Alegre Zurano

Ana Martín Sánchez

Lidia Cantacorps Centellas

ENTIDAD BENEFICIARIA Y CENTRO DE INVESTIGACIÓN:

Universitat Pompeu Fabra

Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud

RESUMEN (1) (2):

El consumo de alcohol episódica en forma de atracón se ha convertido en el tipo de consumo de preferencia entre adolescentes y jóvenes, con una edad inicio temprana. Se trata de una forma de consumo más frecuente entre mujeres e incluso se consume durante la gestación. Diversos estudios han demostrado que el consumo de alcohol durante la gestación es la principal causa de trastornos del neurodesarrollo. Sin embargo, existen pocos estudios que evalúen las consecuencias del consumo de alcohol episódico, durante la gestación sobre la descendencia. Nuestra hipótesis es que el consumo de alcohol episódico en atracón (con intoxicación) en la época perinatal produce en la descendencia alteraciones cognitivas, motivacionales y sobre el control emocional que persisten a lo largo de la vida, entre ellas una mayor vulnerabilidad a los efectos adictivos de las drogas. De acuerdo con esta hipótesis, nuestro objetivo general ha sido identificar los efectos del consumo de alcohol en la época prenatal y durante la lactancia en forma de atracón sobre las funciones cognitivas, emocionales y motivacionales en la época adolescente y en la edad adulta. Hemos evaluado diferentes modelos de respuesta emocional y de aprendizaje y memoria y hemos investigado las alteraciones motivacionales en relación al consumo de cannabinoides (Delta9-Tetrahydrocannabinol o THC). Hemos investigado el posible efecto terapéutico de dos fitocannabinoides: el cannabidiol (CBD) y el ácido cannabidiólico (CBDA). Nuestros estudios se han realizado desde una perspectiva comportamental y neuroquímica e incluyen el estudio de las posibles diferencias de sexo. Para el desarrollo de nuestro proyecto, hemos utilizado una metodología comportamental y neuroquímica en el ratón C57BL/6. Por otra parte, hemos evaluado alteraciones neuroquímicas en determinadas áreas cerebrales (cortex prefrontal, estriado, hipocampo y amígdala) para identificar biomarcadores relacionados con los trastornos abordados y



determinaremos en distintas etapas del proyecto, niveles de factores que participan en la plasticidad, como el factor neurotrófico BDNF, las enzima ERK y su forma activada pERK, el factor CREB y pCREB, subunidades de receptores de glutamato GluR1 y GluR2 en distintas áreas cerebrales. Los resultados de nuestro estudio demuestran que el consumo de alcohol en atracón produce en la descendencia una profunda alteración de tareas cognitivas, emocionales y motivacionales, que persisten a largo plazo. Estas alteraciones comportamentales están acompañadas por alteraciones neuroquímicas que incluyen la presencia de una neuroinflamación persistente, así como una neurodegeneración que se observa en áreas cerebrales como la corteza prefrontal y el hipocampo. Además, observamos alteraciones en los factores de plasticidad como BDNF y expresión de las subunidades de receptores de glutamato GluR1 y GluR2 en áreas como límbicas que se acompañan de alteraciones motivacionales, lo que apunta a una mayor vulnerabilidad al consumo de drogas de abuso en estos individuos. El cannabidiol (pero no el ácido cannabidiólico) parece mostrar un efecto beneficioso en algunos de los aspectos evaluados.

Nuestro trabajo ha permitido incrementar el conocimiento de las bases neurobiológicas y patológicas de la exposición temprana al alcohol y demuestra los efectos devastadores y permanentes de este tipo de consumo que es necesario prevenir.

ABSTRACT (English):

Episodic alcohol consumption in the form of binge eating has become the preferred type of consumption among adolescents and young people, with an early onset age. It is a more frequent form of consumption among women and is even consumed during pregnancy. Various studies have shown that alcohol consumption during pregnancy is the main cause of neurodevelopmental disorders. However, there are few studies that evaluate the consequences of episodic alcohol consumption during pregnancy on offspring. Our hypothesis is that episodic binge drinking (with intoxication) in the perinatal period produces cognitive, motivational and emotional control alterations in offspring that persist throughout life, including greater vulnerability to addictive effects of drugs. In accordance with this hypothesis, our general objective has been to identify the effects of alcohol consumption in the prenatal period and during lactation in the form of binge eating on cognitive, emotional and motivational functions in adolescents and in adulthood. We have evaluated different models of emotional response and learning and memory and we have investigated motivational alterations in relation to the consumption of cannabinoids (Delta9-Tetrahydrocannabinol or THC). We have investigated the possible therapeutic effect of two phytocannabinoids: cannabidiol (CBD) and cannabidiolic acid (CBDA). Our studies have been carried out from a behavioral and neurochemical perspective and include the study of possible gender differences. For the development of our project, we have used a behavioral and neurochemical methodology in the C57BL/6 mouse. On the other hand, we have evaluated neurochemical alterations in certain brain areas (prefrontal cortex, striatum, hippocampus and amygdala) to identify biomarkers related to the disorders addressed and we will determine, at different stages of the project, levels of factors that participate in plasticity, such as the factor neurotrophic BDNF, the enzymes ERK and its activated form pERK, the factor CREB and pCREB, glutamate receptor subunits GluR1 and GluR2 in different brain areas. The results of our study show that binge drinking produces profound alterations in cognitive, emotional and motivational tasks in offspring, which persist in the long term. These behavioral alterations are accompanied by neurochemical alterations that include the presence of persistent neuroinflammation, as well as neurodegeneration observed in brain areas such as the prefrontal cortex and the hippocampus. In addition, we observed alterations in plasticity factors such as BDNF and expression of the glutamate receptor subunits GluR1 and GluR2 in areas such as limbic that are accompanied by motivational alterations, which points to a greater vulnerability to the consumption of drugs of abuse in these individuals. Cannabidiol (but not the cannabidiolic acid) seems to show a beneficial effect in some of the aspects evaluated. Our work has allowed us to increase our knowledge of the neurobiological and pathological bases of early



exposure to alcohol and demonstrates the devastating and permanent effects of this type of consumption that must be prevented.

PALABRAS CLAVE (3):

Alcohol, consumo en atracón, consumo de alcohol prenatal, memoria, respuestas emocionales, motivación, animal de experimentación, cannabidiol.

KEY WORDS (English):

Alcohol, binge drinking, prenatal alcohol consumption, memory, emotional responses, motivation, experimental animal, cannabidiol.

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y OBJETIVOS:

De acuerdo a los datos existentes en la literatura, nuestra **hipótesis** de trabajo propone distintas premisas que han de ser analizadas. En una primera cuestión proponemos que el consumo de alcohol en forma de atracón durante la época prenatal y la lactancia origina alteraciones en el comportamiento a pesar de ser un consumo episódico y no crónico. Por tanto, el consumo episódico de alcohol durante la gestación cuando alcanza niveles de intoxicación produce alteraciones cognitivas, emocionales y motivacionales persistentes, alteraciones que tiene un sustrato neuroquímico que también evaluaremos. En una segunda cuestión proponemos, que el consumo de alcohol en atracón de la madre durante la gestación y la lactancia produce alteraciones en los circuitos de recompensa que alteran la vulnerabilidad al consumo de otras drogas y en este caso nos centraremos en el estudio de los cannabinoides (Delta9-Tetrahidrocannabinol o THC), droga ilegal de mayor consumo y con una prevalencia elevada en adolescentes y jóvenes. En una tercera cuestión planteamos que ciertos fitocannabinoides, en especial el cannabidiol y el ácido cannabidiólico pueden representar una alternativa terapéutica para algunas de las alteraciones inducidas por el consumo de alcohol en forma de atracón en la época prenatal. Potencial terapéutico que exploraremos. Una cuarta y última cuestión es que proponemos que el impacto de la exposición al alcohol en atracón durante la época prenatal y la lactancia tiene un impacto diferencial a nivel de sexo y evaluaremos esta variable, desarrollando nuestros objetivos en animales de experimentación machos y hembras.

En base a nuestra hipótesis **nuestro objetivo general** es identificar los efectos del consumo de alcohol prenatal y la lactancia en forma de atracón sobre aspectos cognitivos, emocionales y motivacionales en la época adolescente y en la edad adulta. Por una parte, evaluaremos las consecuencias en la descendencia de dicho consumo maternal en diferentes modelos de respuesta emocional y de aprendizaje y memoria. Además, evaluaremos las alteraciones motivacionales producidos por este consumo y la vulnerabilidad proporcionada por la exposición perinatal de alcohol sobre el posterior consumo de cannabinoides (Delta9-Tetrahidrocannabinol o THC) en la época adolescente y adulta. Investigaremos también el posible efecto terapéutico sobre los efectos del alcohol consumido en la época perinatal de dos fitocannabinoides, como son el cannabidiol (CBD) y el ácido cannabidiólico (CBDA). Nuestros estudios se realizarán desde una perspectiva comportamental y neuroquímica e incluirán el estudio en el animal de experimentación de los dos sexos (machos y hembras) para abordar posibles diferencias ligadas al sexo de los animales en las variables que se estudien.

Nuestro **objetivo general** puede desglosarse en los siguientes **objetivos específicos** que abordaremos de forma experimental:

1.- Evaluación del consumo de alcohol en atracón (Modelo de "Drinking in the Dark test, DID test) puesto a punto en nuestro laboratorio, durante la gestación y el periodo de la



lactancia en el ratón. Evaluaremos en la descendencia de los animales expuestos a este tipo de consumo de alcohol el posterior consumo de cannabinoides (Delta9-Tetrahidrocannabinol-THC) durante la época adolescente y su repercusión motivacional en distintos modelos comportamentales.

2.- Estudiar durante la edad adolescente y en la edad adulta del ratón expuesto a alcohol durante la época prenatal y la lactancia las consecuencias de dicho consumo en las funciones cognitivas y emocionales, tanto desde el punto de vista comportamental como desde el punto de vista neuroquímico, evaluando marcadores específicos de inflamación y plasticidad. Evaluaremos también estos efectos en aquellos animales que hayan recibido alcohol y THC.

3.- Investigar el efecto de dos fitocannabinoides; el cannabidiol (CBD) y el ácido cannabidiólico (CBDA) administrados de forma repetida en el ratón como posible tratamiento para paliar las alteraciones cognitivas, emocionales, motivacionales y neuroquímicas inducidas por la exposición al alcohol durante la época prenatal y durante la lactancia.

4.- Evaluar en cada una de las fases de nuestro estudio las posibles diferencias relacionadas con el sexo de los animales en función de las pruebas comportamentales y neuroquímicas que se van a realizar para alcanzar los objetivos descritos. Por tanto, todos nuestros estudios se realizarán en machos y hembras.

METODOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PROYECTO. ANALISIS ESTADÍSTICO :

Para la realización de nuestro proyecto hemos utilizado un conjunto de técnicas comportamentales, neuroquímicas e inmunohistoquímicas. Para los estudios comportamentales utilizamos ratones C57BL/6 (Charles Rivers).

Todos los experimentos se realizaron en el Laboratorio del Grup de Recerca en Neurobiologia del Comportament (GReNeC-NeuroBio) del Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud de la Universidad Pompeu Fabra o en las instalaciones centralizadas que posee esta Universidad para uso común del colectivo de investigadores. La metodología que hemos empleado, atendiendo a los objetivos propuestos para nuestro proyecto, ha sido la siguiente:

Objetivo 1.

Para este primer objetivo hemos utilizado ratones machos y hembras de la cepa C57BL/6 comprado en Charles Rivers (Barcelona). Los animales con una edad de 12 semanas fueron aclimatado a las condiciones de nuestro estabulario con temperatura (21 +1°C) y humedad (55% + 10%) controladas. El ciclo de luz oscuridad (12 h) se mantuvo invertido, con un periodo de oscuridad entre las 08 y 20 h. La aclimatización a estas condiciones se prolongó durante al menos una semana. Posteriormente se aparearon machos y hembras. El día del nacimiento de la camada se marca como el día postnatal 0 (PD0) y las crías permanecen con la madre durante la lactancia hasta el día 21 que son destetados y diferenciados entre machos y hembras. Durante la gestación y la lactancia, las madres recibieron una solución de alcohol (20%) en el agua de bebida, siguiendo el procedimiento del "Drinking in the Dark test" (DID test), tal como hemos publicado previamente (Cantacorps et al., 2017). El consumo de alcohol comienza el día 2 tras el inicio de la gestación. Las madres gestantes se dividen en dos grupos de forma randomizada, aquellas que consumieron alcohol y aquellas que consumieron agua. El



consumo de alcohol se produce ubicando unas pipetas graduadas que contienen la solución alcohólica en las jaulas de los animales. Estas pipetas se colocan 3 h más tarde del inicio de la fase de oscuridad del ritmo circadiano. Previamente se ha retirado el agua y la comida durante la presentación del alcohol. El alcohol se presenta durante dos horas al día (de lunes a miércoles), el jueves, el alcohol se presenta durante cuatro horas, facilitando el consumo en atracón durante este día. Una vez acabado el periodo de consumo, se retorna el agua y la comida a las jaulas. El consumo de alcohol de las madres se calcula como g de alcohol ingerido por kg de peso corporal. Las madres se pesarán cada día. Este procedimiento se mantuvo durante las tres semanas de gestación y las tres semanas de lactancia.

Para medir las concentraciones de alcohol en sangre (BEC) de las madres se procedió a la extracción de sangre de la vena submandibular al finalizar el consumo de alcohol de la tercera semana de gestación.

Una vez nacidas las crías y a partir del PD5 se analizó la composición de la camada, mortalidad observada, número de crías y sexo de estas.

A partir de la adolescencia PD30, un grupo de animales (que habían recibido alcohol o agua durante la época prenatal y la lactancia) de ambos sexos (machos y hembras) fueron tratados durante 15 días con dos administraciones diarias (9h y 21h) de THC a la dosis de 10 mg/kg por vía intraperitoneal (ip) (o el vehículo correspondiente). Se evaluó en este grupo de animales los efectos agudos (día 1 del tratamiento) y los efectos de la administración repetida del THC (día 15 del tratamiento) los efectos sobre la locomoción, los efectos analgésicos y los efectos sobre la temperatura corporal del tratamiento. El día 15, se evaluaron los síntomas físicos de abstinencia al THC tras recibir los animales una administración del antagonista CB1 rimonabant (5 mg/kg) (ip).

Cuando estos animales llegan al inicio de la edad adulta PD60 (tanto machos como hembras), los animales que han recibido alcohol o agua, THC o no han recibido THC, se les evaluó los efectos motivacionales del THC (1 and 5 mg/kg), en el modelo de preferencia de plaza, tal como hemos descrito previamente (Martín et al., 2000). Tras finalizar los estudios, los animales fueron sacrificados y diseccionamos determinadas áreas cerebrales para su análisis que describimos en el objetivo 2.

El número de animales para los análisis comportamentales fueron entre 10-15 animales por grupo. Los datos obtenidos se analizaron con el programa estadístico Spss. Realizamos análisis de la varianza para cada uno de los experimentos y los post-hocs apropiados cuando corresponde. El nivel de significación para todos los experimentos será de $p < 0.05$.

Objetivo 2.

Con un nuevo grupo de animales, hemos analizado, como en el objetivo anterior, los consumos en las madres y el BEC al finalizar la gestación en las madres. La descendencia (machos y hembras, animales expuestos al alcohol o al agua durante la época perinatal) fueron evaluados en dos momentos temporales, durante la adolescencia (PD30) y en la edad adulta (PD60). Evaluamos las posibles alteraciones cognitivas y emocionales en la descendencia.

Desde el punto de la evaluación cognitiva, los animales fueron examinados en el radial maze, el test del reconocimiento de objetos para evaluar memoria hipocampal, utilizaremos el reversal learning en el T-maze y el Y-maze para evaluar función prefrontal y hemos evaluado también las respuestas en el modelo de evitación activa para evaluar memoria emocional. Evaluaremos la actividad de los animales en el rotard para evaluar coordinación motora y aprendizaje motor.

Hemos evaluado las respuestas emocionales en estos animales, realizando una batería de test específico para dichas respuestas, como el modelo del campo abierto, el laberinto en cruz elevado, la caja blanca y negra y el test de suspensión de la cola. Evaluamos también



la actividad de socialización de los animales en el modelo de interacción social y los efectos motivacionales utilizando el modelo operante de auto-administración de comida, para evaluar los efectos de un refuerzo natural. Estos modelos se evaluaron en animales diferentes en dos momentos temporales: PD30 y PD60.

A un grupo de animales expuesto al THC, se les evaluó los efectos comportamentales aquí descritos. Tras la evaluación, los animales fueron sacrificados y se extrajeron las áreas cerebrales mencionadas en el objetivo anterior: PFC, HPC, AMIG y ESTR.

Entre los factores inflamatorios evaluamos niveles de IL-1beta, IL-6 y IL-8 mediante técnicas de ELISA en las áreas cerebrales mencionadas. Evaluamos también la expresión de proteínas NF-kbeta, en este caso realizando un análisis de western blot (Cantacorps et al., 2017).

Para la investigación de los factores relacionados de plasticidad, evaluamos mediante técnicas de western blot la expresión de los receptores cannabinoides CB1, la enzima ERK y ERK activada (pERK), así como el factor de transcripción CREB y su proteína activada (pCREB). Evaluamos las subunidades proteicas de los receptores para glutamato GluR1 y GluR2. Evaluamos también niveles de BDNF mediante técnicas de ELISA.

El número de animales para los análisis comportamentales fueron entre 10-15 animales por grupo. Los datos obtenidos se analizaron con el programa estadístico Spss. Realizamos análisis de la varianza para cada uno de los experimentos y los post-hocs apropiados cuando corresponde. El nivel de significación para todos los experimentos será de $p < 0.05$.

Objetivo 3.

Para la realización de este objetivo, hemos utilizado nuevos grupos de animales expuestos al consumo de alcohol en forma de atracón, a través de las madres durante la gestación y la época de la lactancia, utilizando el procedimiento del DID test. En este tercer objetivo hemos investigado los posibles efectos terapéuticos de dos fitocannabinoides que carecen del efecto psicoactivo el cannabidiol (CBD) y el ácido cannabidiólico (CBDA). Estos fitocannabinoides tienen distintos efectos farmacológicos, tal como se ha descrito en el apartado introductorio y nos han interesado, en el caso del CBD por sus efectos pro-neurogénicos y como modulador de la plasticidad (Luján et al., 2018). En el caso del CBDA por sus efectos anti-inflamatorios (CBDA).

3.a.- Hemos utilizado ratones C57BL/6 machos y hembras que han estado expuestos al consumo maternal de alcohol en forma de atracón y episódico durante la época prenatal y la lactancia. Tras el destete (PD21) y comenzando el PD30, los animales recibieron un tratamiento de uno de los dos fitocannabinoides. En el caso del CBD, hemos evaluado el efecto de un tratamiento de CBD empleando las dosis de 10 y 20 mg/kg/día durante 10 días consecutivos, a las 9.00 h y siempre a la misma hora. Posteriormente y tras dejar pasar 5 días sin tratamiento hemos expuesto a los animales a aquellos modelos cognitivos, emocionales, de interacción social y de motivación que se han explicado para el objetivo 2. A partir de estos animales que han recibido tratamiento con CBD, también se extrajeron áreas cerebrales para evaluar marcadores de inflamación y marcadores de plasticidad, tal como se ha descrito en el objetivo 2.

3.b.- En el caso del ácido cannabidiólico (CBDA), hemos evaluado los efectos de varias de estas dosis de forma aguda sobre paradigmas como la actividad locomotora, modelos de ansiedad y algún modelo cognitivo como el laberinto en T y el test de reconocimiento de objetos. Tras el análisis comportamental, los animales fueron sacrificados y se procedió a la extracción de áreas cerebrales (PFC, HPC, ESTR y AMIG) para el análisis de los diferentes marcadores de inflamación y de plasticidad.

3.c.- Hemos evaluado también el efecto del CBD. En este estudio evaluamos los efectos



beneficioso del CBD, sobre las alteraciones inducidas por el consumo de alcohol en forma de atracón en la madre podrían modular el impacto del efecto crónico del THC en estos individuos. No se evaluaron los efectos del CBDA porque el estudio farmacológico de este compuesto no mostró efectos relevantes in vivo (Alegre-Zurano et al., 2020).

El número de animales para los análisis comportamentales fueron entre 10-15 animales por grupo. Los datos obtenidos se analizaron con el programa estadístico Spss. Realizamos análisis de la varianza para cada uno de los experimentos y los post-hocs apropiados cuando corresponde. El nivel de significación para todos los experimentos será de $p < 0.05$.

Objetivo 4.

Este objetivo se ha realizado de forma transversal. Intentando en la medida de lo posible realizar los experimentos más significativos en ambos sexos (Martín-Sánchez et al., 2022; García-Baos et al., 2021; Duart-Castell et al., 2021; Castro-Zavala et al., 2021).

PRINCIPALES RESULTADOS y DISCUSIÓN:

Hemos punto a punto un modelo de consumo de alcohol en atracón en hembras gestantes y durante la lactancia, hemos evaluado en la descendencia alteraciones conductuales de aprendizaje y memoria a largo plazo y cambios moleculares epigenéticos en el hipocampo y en el córtex prefrontal, que podría estar asociados con las alteraciones cognitivas encontradas. Hemos estudiado el efecto de un inhibidor de la enzima histona deacetilasa (HDAC), la Tricostatina A, como posible tratamiento de las alteraciones cognitivas y emocionales que encontramos en el síndrome alcohólico fetal en el ratón, y hemos demostrado que la inhibición de la enzima HDAC podría tener efectos beneficiosos para el tratamiento de estos pacientes. En esta línea, hemos también abordado el estudio de los efectos de la curcumina sobre las alteraciones cognitivas y la liberación de factores inflamatorios causados por el síndrome alcohólico fetal, como nueva posible alternativa terapéutica. Este complemento dietético parece ser efectivo para contrarrestar los efectos deletéreos comportamentales y neuroinflamatorios que acontecen en el síndrome alcohólico fetal.

En cuanto a la participación del sistema endocannabinoide sobre los efectos del consumo de alcohol prenatal, hemos observado una disminución en los niveles de N-aciletanolaminas (NAEs) en la descendencia de madres expuestas al alcohol. Nos hemos planteado si el incremento de los niveles de NAEs podría restaurar las alteraciones cognitivas producidas por la exposición temprana al alcohol. Estamos investigando el mecanismo de acción a través del cual las NAEs pueden mejorar el fenotipo de los animales expuestos al alcohol durante la época prenatal y en particular estamos interesados en la función de los receptores PPARg. Nuestros resultados muestran que el consumo de alcohol prenatal produce una reducción general de las NAEs en el hipocampo de las crías el día 25 tras su nacimiento. Al ser la FAAH la enzima encargada de catabolizar las NAEs, hemos procedido a la inhibición de esta enzima administrando URB597 y observamos que el incremento de los niveles de los NAEs durante un periodo crítico del desarrollo restaura las alteraciones cognitivas inducidos por la exposición prenatal al alcohol. Por otra parte, el bloqueo del receptor PPARg con el compuesto GW9662 bloqueó los efectos positivos del inhibidor de la FAAH. En conjunto, nuestros resultados apoyan la función de los NAEs en las alteraciones cognitivas inducidas por la exposición prenatal al alcohol. En consecuencia, este sistema puede representar una diana potencial para contrarrestar algunas de las alteraciones cognitivas de los individuos expuestos al alcohol durante la época prenatal y proponemos que los receptores PPARg están involucrados en estas acciones beneficiosas de las NAEs.

Por otra parte, hemos evaluado la influencia del consumo de alcohol durante la gestación



y la lactancia sobre el posterior consumo de alcohol durante la edad adulta y hemos evaluado los posibles mecanismos neurobiológicos que subyacen a los efectos comportamentales encontrados. Nuestros resultados proponen que el consumo de alcohol durante la gestación proporciona una vulnerabilidad al consumo de alcohol en la edad adulta por un mecanismo que implica una disminución de la actividad CREB y de la plasticidad glutamatérgica. Hemos examinado el efecto del consumo de alcohol prenatal sobre el consumo de la cocaína en la edad adulta, demostrando que los efectos de recompensa de la cocaína están incrementados tras la exposición prenatal al alcohol. Nuestros resultados demuestran que el consumo de alcohol prenatal altera la sensibilidad a los efectos de recompensa de la cocaína en la descendencia, y puede incrementar la vulnerabilidad hacia el trastorno por consumo de psicoestimulantes en la edad adulta. Por otra parte, hemos evaluado la influencia del consumo de alcohol prenatal en interacción con el consumo de una dieta rica en grasa durante la infancia y la adolescencia sobre el comportamiento posterior del animal. Este estudio se ha realizado en hembras y hemos observado una facilitación de los efectos negativos del alcohol en las hembras expuestas a la dieta rica en grasa, por lo que concluimos que ambos tipos de consumo (alcohol y grasas) comparten mecanismos fisiopatológicos.

Respecto a los estudios de comorbilidad, hemos realizado avanzado de forma notable. Evaluamos la comorbilidad entre depresión y consumo de sustancias. Para ello, hemos puesto a punto un modelo de depresión inducida por la separación maternal (SM) en épocas tempranas en el ratón. Esta situación emocional negativa parece alterar los efectos producidos por la administración del agonista cannabinoide WIN55,212-2. Nuestros resultados demuestran que la exposición temprana al estrés promueve cambios comportamentales y moleculares en la sensibilidad a los cannabinoides, debidos a alteraciones en la señalización del receptor cannabinoide CB1 en áreas límbicas y a un aumento de la neuroinflamación identificado con el marcador microglial Iba1, lo cual parece interferir con la formación de memorias emocionales. En relación con el estudio de las consecuencias negativas producidas por el estrés temprano en el desarrollo del proceso adictivo a cocaína, hemos podido demostrar que la exposición a estrés temprano produce efectos a largo plazo de plasticidad aberrante. Así, a nivel molecular, las alteraciones que produce el estrés temprano de la SM son poco conocidas y en estos trabajos, hemos evaluado cambios en la expresión de las subunidades del receptor AMPA GluR1, GluR2, además del factor CREB y su forma activada (pCREB) en el núcleo accumbens y en el área tegmental ventral (VTA) en condiciones basales, tras el aprendizaje de la auto-administración de cocaína y tras la recaída al consumo tras la extinción. Nuestros resultados demuestran que los animales expuestos a la SM presentan un mayor consumo de cocaína que los animales controles y una mayor dificultad para extinguir la conducta operante. A nivel molecular, los animales expuestos a la SM muestran un incremento de la expresión de la subunidad GluR1 y del factor pCREB en el núcleo accumbens, así como un incremento del cociente GluR1/GluR2 en el VTA, lo que sugiere un incremento de la función glutamatérgica en esta estructura, así como un incremento de la excitabilidad de las neuronas dopaminérgicas del VTA. Nuestros resultados sugieren que la MSEW produce alteraciones moleculares en áreas relacionadas con el procesamiento de la recompensa, incrementando la vulnerabilidad a desarrollar depresión y al consumo de cocaína. Nos ha interesado estudiar las posibles diferencias de efectos según el sexo en estas respuestas. Nuestros resultados muestran que las hembras en condiciones normales alcanzan un mayor nivel de consumo de cocaína que los machos, mientras que los machos expuestos a la SM consumieron más cocaína que machos y hembras en condiciones basales. Además, encontramos diferencias de sexo en la expresión de GluR1, GluR2, CREB y pCREB en el núcleo accumbens y en el VTA. Nuestros resultados demuestran la existencia de cambios moleculares en áreas relacionadas con el control de la recompensa que pueden contribuir a explicar los



mecanismos implicados en la progresión diferencial del uso de cocaína a su abuso en machos y hembras. Hemos explorado también los cambios en el comportamiento de impulsividad inducido por la separación maternal para evaluar la posible asociación entre comportamiento de tipo depresivo y el consumo de cocaína en animales machos y hembras. Nuestros resultados demuestran que los ratones hembra mostraron un incremento de la actividad glutamatérgica en la corteza prefrontal, facilitando la conducta impulsiva durante la conducta de auto-administración de cocaína. Además, la SM altera la función glutamatérgica en los ratones macho, incrementando su impulsividad y su vulnerabilidad para consumir cocaína.

Respecto a los estudios realizados acerca del potencial terapéutico del cannabidiol, hemos investigado los efectos del cannabidiol sobre los efectos deletéreos del alcohol. Hemos demostrado que el cannabidiol atenúa las alteraciones cognitivas producidas por la exposición temprana al alcohol. Además, la evaluación de distintos marcadores apoptóticos y neuroinflamatorios medidos en la corteza prefrontal y en el hipocampo mostró que el cannabidiol restaura los niveles de TNF α y de la interleukina 6 en las mencionadas estructuras cerebrales, lo cual apoya nuestra hipótesis de que el cannabidiol revierte la neuroinflamación causada por productos tóxicos para el sistema nervioso, como el alcohol y otras drogas de abuso. Hemos evaluado los efectos del cannabidiol en diferentes situaciones de estrés, como el producido a edades tempranas en hembras y hemos observado que el cannabidiol previene los efectos ansiogénicos y pro-depresivos que produce la SM. Estos cambios están acompañados de alteraciones en el metabolismo mitocondrial de la amígdala y del núcleo accumbens, lo que apoya a existencia de efectos beneficiosos del cannabidiol en los procesos relacionados con estrés, incluido el que puede aparecer durante el consumo de sustancias. Hemos también estudiado los efectos de este fitocannabinoide sobre un modelo de extinción y recaída al consumo de cocaína. La recaída ha estado inducida por estrés, un "priming" de cocaína y por una clave contextual respectivamente. Hemos también evaluado la participación de los receptores cannabinoides CB1 utilizando un antagonista de estos receptores, AM4113. Nuestros resultados muestran que el cannabidiol moduló la recaída al consumo de cocaína, aunque de forma diferente según el modelo de recaída que se empleara. El cannabidiol bloqueó la recaída ante la presentación de una clave contextual, efecto revertido por el antagonista CB1 AM4113. En cambio, el cannabidiol facilitó la recaída inducida por estrés, la cual también estaba mediada por un mecanismo CB1 cannabinoide. Así el cannabidiol modula alguno de los procesos que llevan a la recaída al consumo de cocaína y el sistema cannabinoide, a través de los receptores CB1, parece tener una función crucial en los procesos de neuroplasticidad relacionados con los efectos del cannabidiol. Como continuación de estos estudios, evaluamos los efectos del cannabidiol en un modelo de "comportamiento económico" y de incubación del "craving" al consumo de cocaína, modelos desarrollados específicamente para ser evaluados en ratón en estas condiciones experimentales. Nuestros resultados demostraron que el cannabidiol no alteró el deseo de consumir cocaína o "craving".

Hemos realizado una caracterización farmacológica para investigar los efectos emocionales, cognitivos, motivacionales y antinociceptivos de la administración aguda y crónica del ácido cannabidiólico (CBDA) en el ratón, utilizando para ello diferentes modelos comportamentales y neuroquímicos en la corteza prefrontal. Nuestros resultados muestran que la administración aguda de CBDA tiene efectos antinociceptivos en el modelo del hot-plate. La administración crónica del CBDA mostró por su parte efectos antidepresivos. En conjunto, el CBDA tiene unos efectos conductuales limitados tras su administración "in vivo", lo que parece implicar una limitación para su utilización en terapéutica.

El desarrollo de nuestra actividad investigadora nos ha permitido realizar algunos trabajos de revisión durante este periodo de tiempo. Uno de ellos aborda el estudio de los



mecanismos por los que la exposición al alcohol produce respuestas de tipo neuroinflamatorias y como los cannabinoides podrían también actuar como reguladores de la respuesta inflamatoria producida por el consumo de alcohol en distintas épocas de la vida (época perinatal, adolescencia y edad adulta). Hemos revisado los estudios preclínicos que apoyan los efectos pro-neurogénicos del cannabidiol y sus efectos protectores, ansiolíticos, antidepresivos y moduladores de la recompensa. Nuestro estudio propone que el cannabidiol podría ser un agente terapéutico para determinadas alteraciones neuropsiquiátricas.

APLICABILIDAD E IMPACTO SOCIO-SANITARIO DEL PROYECTO:

El desarrollo de nuestro proyecto tiene una gran aplicabilidad en el ámbito de la investigación básica, la medicina traslacional y la epidemiología. Así, el desarrollo de nuestro proyecto ha sido de utilidad para profundizar en los mecanismos fisiopatológicos implicados en el síndrome alcohólico fetal y en las alteraciones que aparecen a largo plazo a nivel cognitivo, emocional y motivacional que tendrán una afectación de la mayor relevancia en la vida del paciente y de su entorno. El síndrome alcohólico fetal como trastorno, supone una serie de retos sanitarios, sociales y económicos de nuestra sociedad. De hecho, representa, un grave problema de Salud Pública, ya que se trata de una afectación crónica que aparece desde el nacimiento y no tiene tratamiento efectivo a día de hoy.

Entre los problemas urgentes a resolver respecto a este síndrome, podemos mencionar:

- La dificultad del diagnóstico y la necesidad de proponer medidas diagnósticas alternativas.
- La amplitud de los síntomas que afectan a distintas esferas del comportamiento: afectiva, cognitiva y motivacional.
- La afectación es crónica, a lo largo de la vida dificultando la proyección social, personal y profesional de estos pacientes y sus familiares.
- Falta de tratamientos específicos.
- Importante comorbilidad, en particular con trastornos por consumo de sustancias.

En estas circunstancias, los resultados de nuestro trabajo generan una indudable utilidad práctica, en particular por las razones siguientes:

- Hemos demostrado que el consumo de alcohol episódico y no crónico pero en atracón (binge drinking) es suficiente para producir alteraciones compatibles con síndrome alcohólico fetal.
- Hemos proporcionado información relevante acerca de algunos de los mecanismos fisiopatológicos, en especial aquellos relacionados con la neuroinflamación y las alteraciones del sistema endocannabinoide.
- Proporcionamos evidencias de alteraciones emocionales, cognitivas y motivacionales debidas al consumo de alcohol en la época prenatal.
- Proporcionamos evidencias de mecanismos implicados en la vulnerabilidad al consumo de sustancias inducidas por el síndrome alcohólico fetal.
- Hemos evaluado algunas alternativas terapéuticas y estudiado los mecanismos de actuación.

Esta información se ha difundido a distintos niveles (comunidad científica, ciudadanía, profesionales del ámbito de la salud y el derecho), en una importante actividad de transferencia. A destacar, el hecho de que nuestro equipo está en contacto con asociaciones de pacientes y familiares de pacientes con síndrome alcohólico fetal, haciéndoles partícipe de nuestros trabajos y proyectos. En concreto estamos en contacto con las asociaciones AFASAF y VISUALTEAF.



Además, nuestro proyecto ha servido para la formación de investigadores predoctorales (ver tesis doctorales dirigidas) y postdoctorales.

Nos ha permitido mejorar nuestra colaboración con otros investigadores que trabajan en áreas afines (investigación básica, epidemiológica y clínica), en especial gracias a formar parte de la Ricors Riapad (ver colaboraciones científicas).

Gracias a este trabajo previo y al establecimiento de colaboraciones con equipos básicos y clínicos estamos preparando una propuesta que presentaremos a la próxima convocatoria de la Marató TV3 que está centrada en proyectos dirigidos a la Salud Mental y presentaremos un proyecto orientado al estudio del Síndrome Alcohólico Fetal.

Hemos realizado una importante y extensa actividad de transferencia con algunos resultados que están siendo explotados en la actualidad (véase por ejemplo la creación de la Spin-off MedBioinformatic Solutions).

Hemos generado una productividad científica extensa y de calidad, publicando nuestros resultados en 20 artículos internacionales del primer cuartil y tres tesis doctorales.

SÍNTESIS DE LOS ASPECTOS MÁS RELEVANTES QUE APORTA EL ESTUDIO:

Nuestro estudio demuestra que el consumo prenatal de alcohol en atracón produce profundas alteraciones cognitivas y emocionales en la descendencia evaluada en un modelo en ratón. En este modelo de consumo de alcohol, a diferencia de los utilizados en estudios clásicos, el consumo de alcohol es intermitente. Sin embargo es suficiente para originar alteraciones permanentes en los ámbitos estudiados. Las alteraciones comportamentales observadas se acompañan de modificaciones moleculares, entre las cuales destacamos la liberación de agentes inflamatorios, cambios epigenéticos y una profunda alteración del sistema endocannabinoide y cambios en la plasticidad que afecta al desarrollo de nuevos aprendizajes.

Por otra parte, el consumo de alcohol en forma de atracón facilita la comorbilidad con trastornos neuropsiquiátricos, facilitando el consumo de sustancias y en especial el consumo de cocaína. La mayor parte de estas alteraciones afectan a machos y hembras, aunque en algunas circunstancias, hemos encontrado diferencias de sexo.

Por último, hemos evaluado algunas sustancias que podrían resultar de interés en terapéuticas, entre ellos, la curcumina, el cannabidiol y el ácido cannabidiólico. Este último mostró efectos limitados in vivo. Sin embargo, el cannabidiol y la curcumina parecen tener efectos beneficiosos actuando por mecanismos diferentes y complementarios.

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

<https://www.upf.edu/web/gre nec>

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

1.- Cantacorps L, Alfonso-Loeches A, Guerri C, **Valverde O**. Long-term epigenetic changes in offspring mice exposed to alcohol during gestation and lactation. *J Psychopharmacology*. 33: 1562-1572, 2019. **IF: 4,15**.

2.- Montagud-Romero S, Cantacorps L, **Valverde O**. The histone deacetylases inhibitor trichostatin A



reverses anxiety-like symptoms and memory impairments induced by maternal binge alcohol drinking in mice. *J Psychopharmacology*. 33: 1573-1587, 2019. **IF: 4,15.**

3.- Cantacorps L, Montagud-Romero S, **Valverde O**. Curcumin treatment attenuates alcohol-induced alterations in a mouse model of foetal alcohol spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat*. 100:109899, 2020. **IF: 5,06.**

4.- Montagud-Romero S, Cantacorps L, Fernández-Gómez FJ, Núñez C, Miñarro J, Rodríguez-Árias M, Milanés MV, **Valverde O**. Alcohol exposure during prenatal and lactational periods enhances reinforcing effects of alcohol through a mechanism involving glutamatergic neuroplasticity. *Progress Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat*. 104: 110025, 2021. **IF: 5,06.**

5.- Cantacorps L, Montagud-Romero S, Luján MA, **Valverde O**. Prenatal and postnatal alcohol exposure increases vulnerability to cocaine addiction in adult mice. *Br J Pharmacol*. 177: 1090-1105, 2020. **IF: 8,73.**

6.- Duart-Castells L, Cantacorps L, López-Arnau R, Montagud-Romero S, Puster B, Mera P, Serra D, Camarasa J, Pubill D, **Valverde O**, Escubedo E. Effects of High-Fat Diet and Maternal Binge-Like Alcohol Consumption and Their Influence on Cocaine Response in Female Mice Offspring. *Int J Neuropsychopharmacol*. 24: 77-88, 2021. **IF: 5,17.**

7.- García-Baos A, Alegre-Zurano L, Cantacorps L, Martín-Sánchez A, **Valverde O**. Role of the cannabinoids in alcohol-induced neuroinflammation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat*. 104: 110054, 2021. **IF: 5,06.**

8.- García-Baos A, Puig-Reyne X, García-Algar Ó, **Valverde O**. (2021) Cannabidiol attenuates cognitive deficits and neuroinflammation induced by early alcohol exposure in a mice model. *Biomed Pharmacother*. 141: 111813. **IF: 6,52.**

9.- Sebastiani G, Almeida-Toledano L, Serra-Delgado M, Navarro-Tapia E, Sailer S, **Valverde O**, Garcia-Algar O, Andreu-Fernández V. Therapeutic Effects of Catechins in Less Common Neurological and Neurodegenerative Disorders. *Nutrients* 13: 2232, 2021. **IF: 5,71**

10.- Martín-Sánchez A, García-Baos A, Castro-Zavala A, Alegre-Zurano L, **Valverde O**. Early-life stress exacerbates the effects of WIN55,212-2 and modulates the cannabinoid receptor type 1 expression. *Neuropharmacology*. 184: 108416, 2021. **IF: 5,25**

11.- Luján MA, Alegre-Zurano L, Martín-Sánchez A, **Valverde O**. CB1 receptor antagonist AM4113 reverts the effects of cannabidiol on cue and stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behaviour in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat*. 113. 110462, 2021. **IF: 5,06.**

12.- Alegre-Zurano L, Luján MA, Cantacorps L, Martín-Sánchez A, García-Baos A, **Valverde O**. Cannabidiol effects on cocaine-seeking behaviour and incubation of craving in mice. *Biomed Pharmacother*. 148:112708, 2022. **IF: 6,52.**

13.- Alegre-Zurano L, Martín-Sánchez A, **Valverde O**. Behavioural and molecular effects of cannabidiolic acid in mice. *Life Sci*. 259: 118271, 2020. **IF: 5,03.**

14.- Martín-Sánchez A, González-Pardo H, Alegre-Zurano L, Castro-Zavala A, López-Taboada I, **Valverde O***, Conejo NM Early-life stress induces emotional and molecular alterations in female mice that are partially reversed by cannabidiol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 115: 110508, 2022. *autora para la correspondencia. **IF: 5,02**



15.- Gallego-Landin I, García-Baos A, Castro-Zavala A, **Valverde O**. Reviewing the Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Depression. *Front Pharmacol*. 12: 762738, 2021. **IF: 5,81**

16.- Luján MA, **Valverde O**. The pro-neurogenic effects of cannabidiol and its potential therapeutic implications in psychiatric disorders. *Frontier Behav Neurosci*. 14: 109, 2020. **IF: 3,55**.

17.- Castro-Zavala A, Martín-Sánchez A, Luján MA, **Valverde O**. Maternal separation increases cocaine intake through a mechanism involving plasticity in glutamate signalling. *Addict. Biol*. 26: e12911, 2021. **IF: 4,28**.

18.- Castro-Zavala A, Martín-Sánchez A, **Valverde O**. Sex differences in the vulnerability to cocaine addictive effects after early-life stress in mice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 32: 12-24, 2020. **IF: 4,6**.

19.- Castro-Zavala A, Martín-Sánchez A, Montalvo-Martínez L, Camacho A, **Valverde O**. Cocaine-seeking behaviour is differentially expressed in male and female mice exposed to maternal separation and is associated with alterations in AMPA receptors subunits in the medial prefrontal cortex. *Progress Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat*. 109: 110262, 2021. **IF: 5,02**

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

- Valverde O. Cannabinoids modulate cognitive deficits and neuroinflammation induced by early alcohol exposure. ESBRA Meeting. Timisoara . Romania. Octubre, 2021. (Invitada).

- Valverde O. Alteraciones cognitivas producidas por la exposición prenatal al alcohol. Efectos de los endocannabinoides. Congreso Internacional de Patología Dúal. Sevilla, Diciembre 2021.(Invitada)

- Valverde O. Uso del cannabidiol para el tratamiento del consumo de cocaína en el animal de experimentación. XLVIII Jornadas de Sociodrogalcohol. Noviembre 2021, Barcelona. (Invitada).

- Valverde O. El consumo de alcohol en atracción en épocas tempranas incrementa la vulnerabilidad al consumo de cocaína en la edad adulta. XLVII Jornadas de Sociodrogalcohol. 30Nov al 4Dic, 2020. (Invitada).

- Alegre-Zurano L, Martín-Sánchez A, Valverde O. Behavioural and molecular effects of cannabidiolic acid in mice. Symposium DCEXS. UPF. 20 Octubre-2020. (Oral)

- Cantacorps L, Montagud-Romero S, Valverde O. Curcumin attenuates the long-term alterations induced by early alcohol exposure. Symposium DCEXS. UPF. 20 Octubre-2020. (Oral)

- Castro-Zavala A, Martín-Sánchez A, Montalvo-Martínez L, Camacho-Morales A, Valverde O. Sex differences in cocaine consumption vulnerability induced by early-stress in mice. Jornadas de Género de la Sociedad Española de Patología Dual. 11Dic, 2020. (Póster)

- García-Baos, A, Valverde O. Modulation of endocannabinoid signaling as an anti-inflammatory mechanism for prenatal and lactational alcohol exposure in mice. FENS, 11-15 Julio, 2020. (Póster)

- García-Baos, A, Valverde O. La modulación de las N-aciletanolaminas rescata las alteraciones cognitivas inducidas por el alcohol prenatal. VIII Laboratorio de Ideas para jóvenes investigadores



CIBERSAM. 25-27 Mayo 2021. (Poster)

- García-Baos, A, Valverde O. Modulation of N-acylethanolamines restores the cognitive deficits induced by early alcohol exposure. ECNP Workshop for Early Career Scientists in Europe. 3-5 Mayo 2021. (Oral)

- García-Baos, A, Valverde O. La modulació del sistema endocannabinoide rescata los déficits cognitivos inducidos por la exposición temprana al alcohol. Jornades doctorals juny 2021 organitzada per la Societat Catalana de Farmacologia. 2 Junio 2021. (Oral)

- García-Baos, A, Valverde O. Modulation of N-acylethanolamines restores the cognitive deficits induced by early alcohol exposure. 34th Meeting of the ECNP Congress 2021. 2-5 Octubre 2021. (oral)

- Alegre-Zurano L, Valverde O. Modulació del sistema endocannabinoide sobre la búsqueda de cocaína en el ratón. VIII Laboratorio de Ideas para jóvenes investigadores CIBERSAM. 25-27 Mayo 2021. (Póster)

- Alegre-Zurano L, Valverde O. A mouse model for demand task and incubation of craving to cocaine: cannabidiol effects on drug-seeking behaviour'. ECNP Workshop for Early Career Scientists in Europe. 3-5 Mayo 2021. (Oral)

- Alegre-Zurano L, Valverde O. Efectes del cannabidiol en el consum i la cerca de cocaína en ratolins. Jornades doctorals juny 2021 organitzada per la Societat Catalana de Farmacologia. 2 Junio 2021. (Oral)

- Alegre-Zurano L, Valverde O. Cannabidiol effects on cocaine consumption and seeking behaviour during abstinence in mice. 49th Meeting of the European Brain and Behaviour Society (EBBS). 4t - 8t Septiembre 2021. (Póster)

- Castro-Zavala A; A Martín-Sánchez; L Montalvo-Martínez; A Camacho-Morales; O Valverde. Cocaine-seeking behaviour is differentially expressed in male and female mice exposed to maternal separation and is associated with alterations in AMPA receptors subunits in the medial prefrontal cortex. EBPS Biennial Meeting 13-16 Julio, 2021. (Póster)

- Castro-Zavala A, Martín-Sánchez A, Montalvo-Martínez L, Camacho-Morales A, Valverde O. Sex differences in cocaine consumption vulnerability induced by early-life stress in mice XIV Jornadas de Género de la SEPD. 11/12/2020. (Póster).

PATENTES Y MODELOS DE UTILIDAD (en su caso) :

BIBLIOGRAFÍA (4):

Cantacorps L, Alfonso-Loeches S, Moscoso-Castro M, Cuitavi J, Gracia-Rubio I, López-Arnau R, Escubedo E, Guerri C, Valverde O. Maternal alcohol binge drinking induces persistent neuroinflammation associated with myelin damage and behavioural dysfunctions in offspring mice. *Neuropharmacology*. Sep 1;123:368-384, 2017.

Duart-Castells L, Cantacorps L, López-Arnau R, Montagud-Romero S, Puster B, Mera P, Serra D, Camarasa J, Pubill D, Valverde O, Escubedo E. Effects of High-Fat Diet and Maternal Binge-Like



Alcohol Consumption and Their Influence on Cocaine Response in Female Mice Offspring. *Int J Neuropsychopharmacol*. 24: 77-88, 2021.

García-Baos A, Puig-Reyne X, García-Algar Ó, Valverde O. Cannabidiol attenuates cognitive deficits and neuroinflammation induced by early alcohol exposure in a mice model. *Biomed Pharmacother*. 141: 111813, 2021.

Luján MÁ, Castro-Zavala A, Alegre-Zurano L, Valverde O. Repeated Cannabidiol treatment reduces cocaine intake and modulates neural proliferation and CB1R expression in the mouse hippocampus. *Neuropharmacology*. Dec;143:163-175, 2018.

Martin M, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. Cocaine, but not morphine, induces conditioned place preference and sensitization to locomotor responses in CB1 knockout mice. *Eur J Neurosci*. Nov;12(11):4038-46, 2000.

Martín-Sánchez A, González-Pardo H, Alegre-Zurano L, Castro-Zavala A, López-Taboada I, Valverde O, Conejo NM Early-life stress induces emotional and molecular alterations in female mice that are partially reversed by cannabidiol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 115: 110508, 2022.

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

AGRADECIMIENTOS:

Agradecemos a la Red de Trastornos Adictivos (RTA) y ahora a la Ricors RIADPAd, de la cual forma parte nuestro equipo.

CONTACTO (dirección de correo electrónico para consultas al equipo de investigación):
Olga.valverde@upf.edu

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, 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/>)