

## AYUDAS ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN 2014

Investigadora principal: DEL OLMO IZQUIERDO, Nuria

Nº de expediente: 2014I029

Entidad: FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN PABLO CEU

Departamento: UNIVERSIDAD CEU SAN PABLO. DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y DE LA SALUD. FACULTAD DE FARMACIA

Tipo de investigación: CLÍNICA

Nombre del proyecto: *Efectos del consumo excesivo de alcohol durante la adolescencia en los procesos plásticos que subyacen al aprendizaje y la memoria*

Número de anualidades: 3

1ª anualidad: 26.887

2ª anualidad: 14.996

3ª anualidad: 15.953

Total concedido: 57.836

### RESUMEN DEL PROYECTO

La adicción a las drogas se caracteriza por la pérdida del control ejecutivo y la búsqueda compulsiva de la sustancia adictiva, pudiendo involucrar estos cambios comportamentales modificaciones en el funcionamiento de diversas estructuras cerebrales a través de neuroadaptaciones. El alcohol está presente en casi todos los repertorios de policonsumo de drogas y en la actualidad, el consumo de esta droga se inicia a edades cada vez más tempranas. Esta exposición prematura al alcohol puede producir cambios duraderos en las funciones del SNC que pueden alterar los procesos cognitivos en etapas posteriores de la vida.

Diversos estudios en animales han puesto de manifiesto que la administración crónica de alcohol produce alteraciones en las neuronas de regiones cerebrales que se han implicado en la adicción y que parecen estar relacionadas con los fenómenos neuroplásticos que subyacen a los procesos de aprendizaje y memoria. Ya que el consumo de drogas tiene un componente contextual muy relevante, los estudios en el hipocampo resultan especialmente interesantes para conocer los mecanismos que influyen en la adicción al alcohol.

En el humano, el consumo de alcohol se asocia a un consumo moderado durante la edad adulta que se ha caracterizado por la regularidad de su uso y la asociación a acontecimientos sociales. Pero sin embargo, recientemente ha surgido una nueva forma de consumo, intermitente y con preferencia por bebidas de alta graduación, concentrado en sesiones de pocas horas y asociado a la edad adolescente. Es bien sabido que la adolescencia se presenta como un periodo de máxima neuroplasticidad en el que se da un aumento en el consumo de drogas de abuso, por lo que nos planteamos evaluar si esta nueva forma de consumo de alcohol en la adolescencia podría afectar al desempeño en tareas de reconocimiento espacial realizadas en la edad adulta, así como sus posibles efectos sobre los mecanismos plásticos subyacentes. En el presente proyecto pretendemos, examinar los efectos del consumo crónico de alcohol en la morfología neuronal, la plasticidad sináptica y la memoria espacial dependiente de hipocampo en un modelo animal de autoadministración intermitente excesiva (AIE) versus un modelo de autoadministración crónica moderada (ACM) con el fin de mimetizar las formas de consumo en el humano. Además, pretendemos estudiar las diferencias en estos procesos entre animales que consumen

alcohol desde su edad adolescente a aquellos que comienzan a hacerlo en edades más adultas.

En la presente propuesta estudiaremos dos de los fenómenos más relevantes que subyacen a la plasticidad sináptica: la plasticidad estructural mediante el análisis de las espinas dendríticas y la potenciación a largo plazo o de larga duración (LTP) en las neuronas del hipocampo. Para el estudio de las espinas dendríticas combinaremos la técnica de inyecciones intracelulares con Lucifer Yellow con la adquisición de imágenes seriadas de microscopía confocal y las técnicas más avanzadas de análisis de imagen tridimensional. Ya que existe una clara relación entre la morfología y la función de las espinas, analizaremos estas estructuras en parámetros como son el tamaño, el volumen de las espinas dendríticas y su longitud, con ayuda de un software específico (Imaris; Bitplane AG, Zurich, Switzerland).

Por otro lado, estudiaremos los efectos de la administración de alcohol en la memoria dependiente de hipocampo utilizando un protocolo de memoria espacial de reconocimiento de nuevas localizaciones para ver los efectos de esta droga sobre la memoria, así como los mecanismos de plasticidad sináptica hipocampal mediante registros extracelulares de hipocampo. Además, con el fin de conocer los posibles mecanismos moleculares que subyacen a estos procesos, realizaremos un estudio del fosfoproteoma del hipocampo. Las proteínas identificadas en estos estudios podrían servir como biomarcadores de riesgo en el consumo de alcohol y como nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento del alcoholismo. Los resultados del proyecto pueden ayudar a entender mejor lo que ocurre en el cerebro durante la adquisición del comportamiento adictivo en relación con la plasticidad cerebral en el hipocampo. Estos conocimientos podrían dar lugar al desarrollo de estrategias de intervención más focalizadas en relación con la prevención del consumo de alcohol en edades tempranas.

## OBJETIVOS

---

Estudiaremos por tanto, mediante técnicas avanzadas de microscopía y análisis de imagen, técnicas electrofisiológicas y paradigmas conductuales, las alteraciones inducidas por la autoadministración de alcohol, en los dos modelos de consumo propuestos; 1) excesivo intermitente y 2) crónico y moderado.

Los objetivos concretos del proyecto serán:

1. Comparar los efectos de la autoadministración de alcohol en edades adolescentes en los dos modelos propuestos (excesivo intermitente y crónico-moderado) en la memoria espacial mediante el protocolo de reconocimiento de espacios nuevos. Se compararán los resultados con los encontrados en animales que se autoadministran el alcohol en edades adultas.
2. Estudiar los efectos de la autoadministración de alcohol en edades adolescentes en la plasticidad sináptica hipocampal a través de los cambios en la potenciación de larga duración (LTP) en los dos modelos de administración. Se compararán los resultados con los encontrados en animales que se autoadministran el alcohol en edades adultas.
3. Investigar los efectos de la autoadministración de alcohol en edades adolescentes en la neuromorfología hipocampal en los dos modelos

propuestos. Se compararán los resultados con los encontrados en animales que se autoadministren el alcohol en edades adultas.

4. Analizar el fosfoproteoma de todos los grupos experimentales para compararlos con sus respectivos controles.

## **HIPÓTESIS**

---

Nuestra principal hipótesis es que el consumo crónico de alcohol depende y afecta a los mecanismos neuroplásticos que subyacen a los procesos de aprendizaje y memoria. Basándonos en las alteraciones fisiológicas y morfológicas que el alcohol puede provocar en el cerebro, el principal objetivo de este proyecto es el estudio de los efectos de la autoadministración de alcohol en los procesos de memoria y plasticidad sináptica así como la valoración de diversos parámetros morfológicos de las neuronas piramidales del hipocampo. Además, analizaremos el fosfoproteoma de los grupos experimentales para conocer las posibles dianas moleculares del tratamiento crónico con alcohol.