



RESUMEN CIENTÍFICO-TÉCNICO FINAL PROYECTO INVESTIGACIÓN

EXPEDIENTE: PND2018/033

TÍTULO DEL PROYECTO: Dimorfismo sexual en la expresión de sistemas de señalización inflamatorios de células blancas en pacientes con trastornos por uso de alcohol: Utilidad como biomarcadores de adicción

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Francisco Javier Pavón Morón

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

Ana Luisa Gavito Collado

Juan Jesús Ruiz Ruiz

Estela Castilla Ortega

Luis Javier Santín Núñez

Antonia María Serrano Criado

ENTIDAD BENEFICIARIA Y CENTRO DE INVESTIGACIÓN:

Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)-FIMABIS

Unidad Clínica de Salud Mental. Hospital Regional Universitario de Málaga

RESUMEN (1) (2):

Los trastornos por uso de alcohol (TUA) conllevan una pesada carga social y económica para la sociedad, y están asociados con un mayor riesgo de desarrollar problemas de salud. A pesar de ello, el consumo de alcohol sigue siendo muy elevado y en mujeres se ha incrementado considerablemente a edades más tempranas. Actualmente, existen factores sociales y fisiológicos que dificultan el acceso a los recursos asistenciales, su diagnóstico clínico y el desarrollo de terapias efectivas en las mujeres que acuden a tratamiento por TUA respecto a los hombres. Sin embargo, el número de estudios en adicciones que incluyen mujeres o que se centra en las mismas es muy limitado.

Una de las principales consecuencias fisiológicas de una exposición prolongada a alcohol es la inducción de un estado proinflamatorio sistémico, por lo que determinados sistemas de señalización inflamatorios podrían ser evaluados como potenciales marcadores biológicos de alcohol. Se ha descrito la existencia de un importante dimorfismo sexual en estas señales, pero su impacto en el contexto de las adicciones es aún desconocido.



-
- Este proyecto ha examinado la expresión de sistemas de señalización moleculares relevantes (p. ej., citoquinas y quimioquinas, endocannabinoides y sus congéneres, y determinadas hormonas) en el contexto del alcohol, atendiendo a diferencias de género. Con este fin, se planteó una propuesta traslacional que incluyó una parte clínica con la caracterización de estos sistemas en la sangre de pacientes con TUA en tratamiento ambulatorio; y una parte preclínica en modelos animales de exposición a alcohol para su evaluación farmacológica y comportamental.
 - El proyecto ha pretendido promover y potenciar la incorporación de mujeres a los estudios sobre adicciones, así como profundizar en su caracterización sociodemográfica y clínica.
 - Se ha implementado en los centros de tratamiento de pacientes con TUA (Centro Provincial de Drogodependencias de Málaga y centros ambulatorios adscritos) una caracterización clínica más completa con entrevistas diagnósticas personalizadas basadas en su estado psiquiátrico y cognitivo, y con mayor información sociodemográfica (situación familiar, laboral, económica...).
 - Se ha caracterizado el dimorfismo sexual de algunos sistemas de señalización inflamatorios periféricos que pueden resultar alterados por el consumo patológico de alcohol.
 - Se ha evaluado la validez de algunas de estas señales como potenciales biomarcadores de adicción considerando el género de los pacientes.

Consecuentemente, los resultados del proyecto pretenden contribuir a la implementación de herramientas diagnósticas y pronósticas a partir de una mejora en la estratificación de los pacientes y la identificación de potenciales biomarcadores inflamatorios de enfermedad, poniendo el foco de atención en diferencias por género. Todo ello redundaría en importantes beneficios en la calidad asistencial, terapéutica y socioeconómica derivados de mejoras en la salud y un incremento en la calidad de vida de estos pacientes y sus familias.

ABSTRACT (English):

Alcohol use disorder (AUD) represents a heavy social and economic burden on society, and are associated with an increased risk of developing health problems. Despite this, alcohol consumption is still very high and it has been considerably increased in women at younger ages. Currently, there are social and physiological factors that hinder the access to healthcare resources, the clinical diagnosis and the development of effective therapies in women who come to treatment for AUD. However, the number of studies in addictive disorders that include or focus on women is very limited.

One of the main physiological consequences of prolonged exposure to alcohol is the induction of a systemic pro-inflammatory state, so certain inflammatory signaling systems could be evaluated as potential biological markers of alcohol. The existence of an important sexual dimorphism in these systems has been described, but its impact in the context of addiction is still unknown.

- This project has examined the expression of relevant molecular signaling systems (e.g., cytokines and chemokines, endocannabinoids and their congeners, and certain hormones) in the context of alcohol, based on gender differences. A translational project was proposed to this end, which included a clinical part with the characterization of these signaling systems in the blood of patients with AUD in outpatient treatment programs; and a preclinical part in animal models of alcohol exposure for pharmacological and behavioral evaluations.
 - The project has sought to promote and enhance the incorporation of women into studies on addictive disorders, as well as to deepen their sociodemographic and clinical characteristics.
 - A more complete clinical characterization has been implemented in the treatment centers for patients with AUD (Provincial Drug Addiction Center of Malaga and its dependent centers) with personal diagnostic interviews based on their psychiatric and cognitive status, and with more sociodemographic information (family, work and economic status...).
 - The sexual dimorphism of some peripheral inflammatory signaling systems, which can be altered by the pathological consumption of alcohol, has been characterized.
 - The validity of some of these signals as potential biomarkers of addiction has been assessed
-



considering the gender of the patients.

Consequently, the results of the project aim to contribute to the implementation of diagnostic and prognostic tools based on an improvement in the stratification of patients and the identification of potential inflammatory biomarkers of disease, focusing on gender differences. All this would result in important benefits in the quality of care, therapy and socioeconomic aspects derived from improvements in health and an increase in the quality of life of these patients and their families.

PALABRAS CLAVE (3):

MUJERES, CITOQUINAS, ENDOCANNABINOIDES, ALCOHOL, BIOMARCADOR

KEY WORDS (English):

WOMEN. CYTOKINES, ENDOCANNABIN OIDS, ALCOHOLISM/ ALCOHOL-INDUCED DISORDERS, BIOMARKER

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y OBJETIVOS:

Durante los últimos años, el consumo de alcohol entre mujeres se ha duplicado o triplicado en comparación con los hombres. Estos datos globales pueden asociarse a una superación progresiva de determinados estereotipos y estigmas relacionados con el uso de alcohol por parte de las mujeres, si bien este incremento aún no se correlaciona con una mayor demanda en los centros de tratamiento por problemas de alcohol. De hecho, los datos que barajamos en el Centro Provincial de Drogodependencias de Málaga nos indican que el 25% de pacientes que demandan tratamiento ambulatorio por alcohol son mujeres con una edad en torno a 45 años. La complejidad tanto en la estratificación de pacientes como en el desarrollo de terapias efectivas frente a los TUA se acrecientan en el caso de las mujeres por múltiples factores sociales y fisiológicos. Variaciones en la expresión de hormonas sexuales durante la etapa de perimenopausia (45-50 años) y una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos comórbidos (ansiedad y depresión) en las mujeres, dificultan la identificación de potenciales biomarcadores de adicción como herramientas complementarias de los manuales diagnósticos. Puesto que uno de los principales efectos asociados con la exposición prolongada a alcohol es la inducción de un estado proinflamatorio sistémico, existen una serie de sistemas de señalización inflamatorios que podrían ser caracterizados como marcadores biológicos, pero distinguiendo entre hombres y mujeres ya que se ha descrito la existencia de dimorfismo sexual.

Esta propuesta traslacional pretende caracterizar el dimorfismo sexual de sistemas de señalización inflamatorios periféricos que puedan resultar alterados por el consumo patológico de alcohol, y por tanto valorar la validez de estas señales como biomarcadores de adicción atendiendo al género. Los objetivos se han agrupado en 2 bloques de estudio:

A) Estudios clínicos:

Objetivo 1: Potenciar el reclutamiento y participación de mujeres con TUA y de controles sin antecedentes de consumo, ya que el número de mujeres que demandan tratamiento es sustancialmente menor al de los hombres.

Objetivo 2: Evaluación clínica y socio-demográfica de los participantes atendiendo al género.

Objetivo 3*: Determinación de la expresión de 3 sistemas de señalización inflamatorios (endocannabinoides y congéneres, citoquinas y quimioquinas) en el plasma y células blancas de sangre periférica de los participantes, evaluando la presencia de dimorfismo sexual.

Objetivo 4: Identificación de aquellos sistemas de señalización que resultaran asociados con un historial de TUA y variables relacionadas (principalmente comorbilidad psiquiátrica), y evaluación como biomarcadores de adicción diferenciales por género.

(*) El Objetivo 3 se ha ampliado con la inclusión de otros sistemas de señalización: especies de ácido lisofosfatídico y autotaxina; factores de crecimiento; y aminoácidos circulantes.



B) Estudios preclínicos (animales):

Objetivo 1: Desarrollo de un modelo de exposición intermitente al alcohol en ratas machos y hembras mediante la administración intragástrica de etanol.

Objetivo 2*: Determinación de la expresión de 3 sistemas de señalización inflamatorios (endocannabinoides y congéneres, citoquinas y quimioquinas) en plasma y células blancas de sangre periférica de animales expuestos al alcohol durante la abstinencia.

Objetivo 3: Evaluación del síndrome de abstinencia y de conductas afectivas negativas (asociadas a depresión y ansiedad) en ratas abstinentes tras el tratamiento farmacológico de inhibidores y/o activadores de receptores de estos sistemas.

(* El Objetivo 2 se ha modificado por problemas en el aislamiento de células blancas PBMC. Por ello, se ha recogido el cerebro y se ha diseccionado en regiones relevantes (hipocampo, amígdala, corteza prefrontal...) para la determinación de sistemas de señalización inflamatorios.

METODOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PROYECTO. ANALISIS ESTADÍSTICO:

A) Clínico:

PAQUETE DE TRABAJO 1

-Reclutamiento de pacientes según los criterios de participación y los consentimientos informados: Se ha reclutado un total de 177 participantes.

a) 96 pacientes con TUA, 46 de ellos mujeres.

b) 60 participantes controles, 32 mujeres.

c) Exclusión de 21 participantes (11 controles) por no cumplir criterios de participación.

-Evaluación sociodemográfica y clínica: Los participantes han sido evaluados con la entrevista PRISM, que se ha adaptado a DSM-5 para valorar la gravedad, y CIDI (Composite International Diagnostic Interview). CIDI se empleó en participantes controles como primera evaluación. Se han incluido pruebas de cognición como FAB (Frontal Assessment Battery).

-Extracción de sangre y procesamiento para obtención de plasma y células blancas PBMC: 2200 xG durante 15min a 4°C) y de células blancas mononucleares (aislamiento por gradiente de Ficoll).

-Pruebas rápidas infecciosas: HIV, HCV y HBV. Se han incluido pruebas comerciales para detectar antígenos y anticuerpos para SARS-CoV-2.

PAQUETE DE TRABAJO 2

-Determinación de lípidos transmisores (derivados de ácidos grasos) por espectrometría de masas acoplado a cromatografía líquida (LC-MS) en colaboración con el grupo del Dr. Rafael de la Torre (IMIM, Barcelona): Se ha analizado en las muestras de plasma el contenido de N-aciletanolaminas y monoacilgliceroles (incluyendo no cannabinoides como oleiletanolamida/OEA). También se ha incluido la determinación de especies de ácido lisofosfatídico.

-Determinación proteica (ELISAs comerciales y multiplex) y génica (extracción de ARNm por trizol y PCR cuantitativa a tiempo real) de mediadores circulantes no lipídicos: Se ha determinado la expresión de factores de crecimiento (BDNF, NT-3, G-CSF, VEGFA), citoquinas, quimioquinas y aminoácidos en muestras de plasma. Los aminoácidos en plasma fueron determinados en colaboración con el grupo del Dr. Emilio Ambrosio (Psicobiología, UNED) y la Dra. María Isabel Colado (Medicina, Universidad Complutense de Madrid).

-Determinación proteica (Western blot) y génica de receptores: Se ha realizado la determinación génica y proteica del sistema endocannabinoide y sistemas de señalización inflamatorios y estrés en células blancas PBMC de pacientes.

B) Preclínico:



PAQUETE DE TRABAJO 3

-*Estudios en ratas Wistar macho y hembra tras su aprobación por el Comité de Ética. Exposición a estrés por inmovilización y/o administración intragástrica de 2-3 g/kg de etanol o salino, 5 días por semana durante 4 semanas:* Se ha desarrollado el modelo de exposición a estrés y alcohol intermitente vía intragástrica supervisado por el comité de ética de investigación animal CEUMA.

-*Pruebas de laberinto en cruz elevado (relacionado con ansiedad y exploración), natación forzada (relacionado con depresión y evitación), reconocimiento de objetos nuevos (memoria) y campo abierto (relacionado con ansiedad, locomoción y estereotipias):* Se han completado las pruebas comportamentales para evaluar ansiedad, depresión y cognición en esos animales durante las primeras semanas de abstinencia.

-*Sacrificio y obtención de muestras con el procesamiento de sangre para plasma y de cerebro completo:* Tras finalizar las pruebas comportamentales, los animales fueron anestesiados y sacrificados para obtener muestras de sangre y cerebro que se almacenaron a -80°C hasta su análisis.

-*Tratamientos farmacológicos i.p. durante abstinencia y evaluación comportamental:* Completados los tratamientos i.p. con oleiletanolamida/OEA, y bloqueadores de CB1 y CX3CR1.

PAQUETE DE TRABAJO 4

-*Determinación en plasma por LC-MS y por ELISA (multiplex):* En las muestras de plasma se han cuantificado los niveles de corticosterona, endocannabinoides y congéneres, especies de ácido lisofosfatídico, factores de crecimiento y citoquinas y quimioquinas.

-El procesamiento de las células blancas PBMC no ha resultado exitoso debido a la poca eficiencia del procedimiento. En su lugar hemos procesado regiones cerebrales de estos animales: hipocampo, amígdala y corteza. Se ha determinado la expresión de estos sistemas inflamatorios, principalmente mediadores lipídicos, citoquinas y quimioquinas.

C) Análisis estadísticos:

Los tamaños muestrales se calcularon para cada variable bioquímica analizada (tamaño del efecto del tamaño, error alfa y potencia) en función del estudio a presentar usando el programa G*Power (<https://www.psychologie.hhu.de/arbeitsgruppen/allgemeine-psychologie-und-arbeitspsychologie/gpower.html>).

Los resultados sociodemográficos se han agrupado diferenciado entre controles sanos y pacientes con trastornos por uso de sustancias (TUA y cocaína por su elevado policonsumo). Estos datos fueron analizados empleando chi cuadrado (variables cualitativas), t de Student/Análisis de varianza-ANOVA (variables cuantitativas con normalidad) o U de Mann Whitney/Kruskal Wallis (variables cuantitativas sin normalidad). Se mostraron las frecuencias (datos cualitativos), la media y desviación estándar (distribución normal) o la mediana y rango intercuartil (distribución no normal).

Los resultados bioquímicos fueron analizados usando análisis de covarianza-ANCOVA incluyendo como factor principal el sexo/género y controlando la edad e índice de masa corporal de los participantes. En caso de no cumplir los criterios paramétricos, los datos fueron transformados en su forma logarítmica para poder aplicar la ANCOVA. Se mostraron la media y desviación estándar o la media y el intervalo de confianza del 95%.

Los resultados bioquímicos en animales fueron analizados usando t de Student/Análisis de varianza-ANOVA (variables cuantitativas con normalidad) o U de Mann Whitney/Kruskal Wallis (variables cuantitativas sin normalidad). Se mostraron la media y error de la media (distribución normal) o la mediana y rango intercuartil (distribución no normal).

Los análisis de correlación entre variables cuantitativas se realizaron usando el análisis de correlación de Pearson (r). Cuando al menos una de las variables era cualitativa o discreta se empleó el análisis de correlación de Spearman (rho).



Se desarrollaron diferentes modelos de regresión logística incluyendo el género para la distinción entre pacientes con TUA y comorbilidades o la distinción frente a controles. Para ello, también se realizaron análisis de Curva ROC (Receiver operating characteristic) que permitieron evaluar su potencia discriminadora, así como la sensibilidad y especificidad de los modelos.

Los análisis se realizaron fijando un valor $p < 0.05$ como significativo y empleando los programas estadísticos GraphPad Prism y SPSS, que permitieron representar los resultados empleando diagramas de barras y puntos fundamentalmente.

PRINCIPALES RESULTADOS:

1. Los resultados del proyecto indican la existencia de diferencias sociodemográficas y clínicas entre hombres y mujeres en variables clave para su abordaje terapéutico:

- a) Situación familiar y laboral: Las mujeres acuden a tratamiento en una situación familiar y laboral más deteriorada que los hombres y con una mayor percepción de la paciente de estigmatización social.
- b) Patrón de consumo de alcohol y gravedad del TUA: Las mujeres presentan un consumo menos social puesto que se suele producir en un ámbito doméstico y en soledad. No obstante, no existen diferencias de género en la gravedad del TUA.
- c) Policonsumo y otros trastornos por uso de sustancias: Las mujeres presentan menos policonsumo de sustancias como cocaína, opioides y cannabis; sin embargo, sí presentan un elevado uso de sedantes y medicación psicotrópica.
- d) Comorbilidad psiquiátrica: Las mujeres presentan una elevada comorbilidad psiquiátrica, principalmente trastornos depresivos y ansiedad, y uso de medicamentos psicotrópicos respecto a los hombres.
- e) Otras enfermedades asociadas al alcohol: La prevalencia de enfermedades hepáticas es mayor en hombres que en mujeres.

2. Nuestros datos confirman la existencia de un dimorfismo sexual en la expresión de sistemas de señalización inflamatorios candidatos a ser identificados como biomarcadores, tanto en personas controles (sin historial psicopatológico) como en pacientes con TUA.

Se han explorado factores de crecimiento, citoquinas, quimioquinas, aminoácidos, endocannabinoides, congéneres lipídicos no cannabinoides y especies de ácido lisofosfatídico en sangre. Este dimorfismo puede ser constitutivo (p. ej., citoquinas, monocilgliceroles, ácido lisofosfatídico y aminoácidos) y en otras ocasiones se ve alterado o emerge con un historial por TUA (p. ej., N-aciletanolaminas).

3. Los estudios traslacionales derivados del proyecto han revelado posibles biomarcadores de adicción y sus complicaciones asociadas que precisan de más caracterización en otras poblaciones. Estos podrían ayudar a predecir el curso clínico y la gravedad del consumo y/o complicaciones de los pacientes con TUA:

- a) Factores de crecimiento: G-CSF (TUA y depresión); BDNF (TUA y riesgo de deterioro cognitivo); VEGFA (deterioro cognitivo asociado a TUA).
- b) Endocannabinoides y congéneres: N-aciletanolaminas (TUA y comorbilidad psiquiátrica); monoacilgliceroles (TUA y estrés).
- c) Ácido lisofosfatídico (TUA con cocaína y enfermedad hepática).
- d) Citoquinas y quimioquinas (TUA, comorbilidad psiquiátrica y otras comorbilidades).
- e) Aminoácidos (comorbilidad psiquiátrica).

DISCUSIÓN:



• Este estudio en el contexto de la adicción al alcohol se ha abordado desde una perspectiva clínico-asistencial y básica, al estudiar a hombres y mujeres que demandan tratamiento por TUA en la red de centros ambulatorios del Centro Provincial de Drogodependencias de la provincia de Málaga en combinación con modelos animales de exposición repetida a alcohol.

• En la actualidad, las unidades y centros de tratamiento de adicciones y drogodependencias se enfrentan a una serie de limitaciones para desarrollar sus programas de tratamiento de forma adecuada:

- Pobre estratificación de los pacientes con TUA.
- Vulnerabilidad persistente a la recaída, incluso después de largos períodos de abstinencia.
- Elevada prevalencia de policonsumo y coexistencia de varios trastornos por uso de sustancias en un mismo paciente.
- Elevada prevalencia de comorbilidad psiquiátrica, la cual comparte en muchas ocasiones sintomatología y etiología con los TUA.
- Ausencia de terapias eficaces o biomarcadores fiables de adicción que actúen como una herramienta complementaria para las entrevistas y guías diagnósticas.

• El reclutamiento y evaluación de pacientes que acuden a tratamiento por TUA, demuestra la dificultad asistencial que presentan debido a la coexistencia de otros trastornos psiquiátricos y el desarrollo de complicaciones médicas relacionadas con la toxicidad del alcohol en órganos como el aparato digestivo y circulatorio. Atendiendo al género, el número de mujeres que acuden a tratamiento por TUA es muy bajo (20-25%) y presentan una elevada comorbilidad psiquiátrica (75%) pero baja prevalencia de otros trastornos por uso de sustancias comórbidos. A pesar de que el número de jóvenes que consumen alcohol (habitualmente siguiendo un patrón en atracón o botellón) es similar entre hombres y mujeres, el desarrollo de TUA es desigual si sólo atendemos al número de persona que acuden a tratamiento. Este hecho es aún más difícil de entender cuando existe una mayor vulnerabilidad en las mujeres a los efectos del alcohol. Nuestros estudios demuestran que el patrón de consumo de las mujeres con TUA es sensiblemente diferente al de los hombres, con un consumo menos social y la coexistencia de trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión. La estigmatización social de la mujer con TUA y la no percepción de los trastornos por uso de sustancias como enfermedades que precisan de asistencia sanitaria dificultan el acceso de la mujer a los recursos asistenciales y terapéuticos de las adicciones.

• Por otro lado, no existen verdaderos biomarcadores de vulnerabilidad, diagnóstico o pronóstico de los trastornos por uso de sustancias. En los últimos años, la aparición de las Ciencias Ómicas y de tecnologías de análisis más sensibles ha permitido sugerir posibles biomarcadores de diferentes enfermedades. En los trastornos adictivos, un mecanismo común que subyace de forma sistémica es el desarrollo de un estado proinflamatorio que conlleva alteraciones de marcadores moleculares involucrados en diferentes aspectos fisiológicos. Por esta razón, el proyecto ha evaluado sistemas de señalización inflamatorios que incluyen citoquinas, quimioquinas, factores de crecimiento, aminoácidos y derivados de ácidos grasos (N-aciletanolaminas, monoacilglicérols y ácidos lisofosfatídicos).

Los análisis multivariados de estos marcadores bioquímicos han mostrado la existencia de un dimorfismo sexual en su expresión basal (p. ej., citoquinas, endocannabinoides y especies de ácido lisofosfatídico) y en presencia de TUA o comorbilidades (p. ej., aminoácidos, factores de crecimiento, quimioquinas). No obstante, el impacto de la perimenopausia de la mujer en estos sistemas susceptibles de aportar biomarcadores debe ser analizado cuidadosamente. Hay que considerar que las variables del TUA son muy numerosas y las complicaciones médicas asociadas al uso patológico del alcohol también, por lo que la identificación de biomarcadores específicos es un proceso que requerirá más investigación en otras poblaciones con un número elevado de mujeres.



-
- Consecuentemente, esta propuesta pretende una mejora en la estratificación de los pacientes y la identificación de potenciales biomarcadores inflamatorios de enfermedad, poniendo el foco de atención en las diferencias por género encontradas y la existencia de un dimorfismo sexual. Todo ello redundaría en importantes beneficios en la calidad asistencial, terapéutica y socioeconómica derivados de mejoras en la salud y un incremento en la calidad de vida de estos pacientes y sus familias.

APLICABILIDAD E IMPACTO SOCIO-SANITARIO DEL PROYECTO:

APLICABILIDAD I. MEJOR ESTRATIFICACIÓN: El desarrollo del proyecto ha implementado en el Centro Provincial de Drogodependencias de Málaga y sus centros de tratamiento ambulatorio una caracterización sociodemográfica y clínica más completa de sus pacientes con TUA a través de la actualización de la entrevista diagnóstica psiquiátrica PRISM al DSM-5, la inclusión de pruebas de déficit cognitivo asociado al consumo de sustancias (p. ej., FAB) y una mejor caracterización de las mujeres que acuden a tratamiento.

APLICABILIDAD II. DIMORFISMO SEXUAL EN SISTEMAS INFLAMATORIOS ALTERADOS: La existencia de un dimorfismo sexual en la expresión de sistemas de señalización inflamatorios exige una caracterización de los mecanismos centrales y periféricos que subyacen en el TUA en hombres y mujeres por factores fisiológicos (hormonales fundamentalmente) que influyen en la susceptibilidad y vulnerabilidad al desarrollo de complicaciones médicas (p. ej., comorbilidad psiquiátrica, déficit cognitivo, enfermedades hepáticas...).

APLICABILIDAD III. POTENCIALES BIOMARCADORES DE ADICCIÓN A ALCOHOL Y COMORBILIDADES: La naturaleza traslacional del proyecto ha permitido proponer potenciales biomarcadores de adicción (incluyendo comorbilidades comunes) que precisan de más investigación mediante estudios farmacológicos que permitan mayor manipulación de los diferentes sistemas de señalización inflamatorios y la consideración del dimorfismo sexual antes descrito.

Todos estos puntos confluyen en la necesidad de aplicar una **estrategia terapéutica más completa y personalizada a los pacientes con trastornos por uso de sustancias, en la que las diferencias de género tienen que ser valoradas dadas las peculiaridades sociodemográficas, clínicas y fisiológicas que existen**. Una atención clínica integral y personalizada de los hombres y mujeres que se encuentran en tratamiento por sustancias de abuso como el alcohol permitiría una mayor eficiencia en el uso de los recursos sanitarios, evitando el tratamiento de comorbilidades de una forma aislada, y menores tasas de recaída conllevando a una mejora en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. La identificación de biomarcadores de adicción, como herramientas complementarias preventivas, diagnósticas y/o pronósticas; y la consideración de los trastornos por uso de sustancias como una enfermedad sin género contribuirán a avanzar en esta nueva estrategia terapéutica.

SÍNTESIS DE LOS ASPECTOS MÁS RELEVANTES QUE APORTA EL ESTUDIO:

- Los resultados del proyecto indican la existencia de diferencias sociodemográficas y clínicas entre hombres y mujeres en variables clave para su abordaje terapéutico. De este modo, las mujeres presentan una menor demanda terapéutica por TUA (20%) pero una mayor complejidad diagnóstica. Una mejora en la caracterización de los pacientes, considerando las diferencias de género, repercutirá en una estratificación más completa y un abordaje terapéutico más adecuado.

- Las determinaciones bioquímicas muestran un dimorfismo sexual en la expresión de sistemas de señalización inflamatorios candidatos a ser identificados como biomarcadores, tanto en personas controles sin historial psicopatológico como en pacientes con TUA. La etapa de perimenopausia de las mujeres puede ser crítica en la manifestación de estas diferencias de género en la expresión de



biomarcadores.

Los mecanismos moleculares periféricos y centrales que subyacen en los trastornos por uso de sustancias son diferentes en hombres y mujeres, por lo que es necesario la inclusión de ambos sexos en estudios bioquímicos y traslacionales.

- Los estudios traslacionales derivados del proyecto han revelado posibles biomarcadores de adicción al alcohol y sus complicaciones asociadas (comorbilidad psiquiátrica, deficiencia cognitiva, enfermedad hepática, etc.) que precisan de más caracterización en otras poblaciones. No obstante, la mayoría de estos biomarcadores pueden resultar afectados por el género, pero también por la edad y el peso.

Nuestros datos confirman que alteraciones a largo plazo en la expresión de señales periféricas inflamatorias pueden ser específicas de variables vinculadas al TUA (tiempo de abstinencia, gravedad de la adicción y comorbilidades).

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

Notas de Prensa desde IBIMA para presentar el proyecto en prensa escrita y diarios digitales:

<https://www.europapress.es/andalucia/malaga-00356/noticia-investigadores-ibima-trabajan-identificar-biomarcadores-adiccion-diferenciales-genero-debido-alcohol-20190425160448.html>

<https://www.20minutos.es/noticia/3624176/0/investigadores-trabajan-identificar-biomarcadores-adiccion-diferenciales-por-genero-debido-al-alcohol/>

<https://www.lavanguardia.com/local/sevilla/20190425/461859161728/investigadores-trabajan-en-identificar-biomarcadores-de-adiccion-diferenciales-por-genero-debido-al-alcohol.html>

<https://www.laopiniondemalaga.es/malaga/2019/04/26/cientificos-identifican-biomarcadores-adiccion/1084395.html>

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS GENERADAS (4):

1) Sanchez-Marin L, Gavito AL, Decara J, Pastor A, Castilla-Ortega E, Suarez J, de la Torre R, Pavon FJ, Rodriguez de Fonseca F, Serrano A. Impact of intermittent voluntary ethanol consumption during adolescence on the expression of endocannabinoid system and neuroinflammatory mediators. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020 Apr;33:126-138. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.01.012. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32057593.

2) Romero-Sanchiz P, Nogueira-Arjona R, Araos P, Serrano A, Barrios V, Argente J, Garcia-Marchena N, Lopez-Tellez A, Rodriguez-Moreno S, Mayoral F, Pavón FJ, Fonseca FR. Variation in chemokines plasma concentrations in primary care depressed patients associated with Internet-based cognitive-behavioral therapy. *Sci Rep.* 2020 Jan 23;10(1):1078. doi: 10.1038/s41598-020-57967-y. PMID: 31974503; PMCID: PMC6978323.

3) Montesinos J, Castilla-Ortega E, Sánchez-Marín L, Montagud-Romero S, Araos P, Pedraz M, Porrás-Perales Ó, García-Marchena N, Serrano A, Suárez J, Baixeras E, Rodríguez-Arias M, Santín LJ, Miñarro J, Guerri C, Rodríguez de Fonseca F, Pavón FJ. Cocaine-induced changes in CX3CL1 and inflammatory signaling pathways in the hippocampus: Association with IL1 β . *Neuropharmacology.* 2020 Jan 1;162:107840. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107840. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31704270.

4) Vidal R, García-Marchena N, O'Shea E, Requena-Ocaña N, Flores-López M, Araos P, Serrano A, Suárez J, Rubio G, Rodríguez de Fonseca F, Colado MI, Pavón FJ. Plasma tryptophan and kynurenine



pathway metabolites in abstinent patients with alcohol use disorder and high prevalence of psychiatric comorbidity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Aug 30;102:109958. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109958. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32360814.

5) Pavon FJ, Polis I, Stouffer DG, Roberto M, Martin-Fardon R, Rodriguez de Fonseca F, Parsons LH, Serrano A. COX-2 Inhibition Antagonizes Intra-Accumbens 2-Arachidonoylglycerol-Mediated Reduction in Ethanol Self-Administration in Rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020 Nov;44(11):2158-2165. doi: 10.1111/acer.14456. Epub 2020 Oct 3. PMID: 32944989; PMCID: PMC7680444.

6) Pavón FJ, Polis IY, Stouffer DG, Cravatt BF, Roberto M, Martin-Fardon R, Rodríguez de Fonseca F, Parsons LH, Serrano A. Selective inhibition of monoacylglycerol lipase is associated with passive coping behavior and attenuation of stress-induced dopamine release in the medial prefrontal cortex. *Neurobiol Stress*. 2021 Jan 9;14:100293. doi: 10.1016/j.ynstr.2021.100293. PMID: 33490317; PMCID: PMC7809503.

7) García-Marchena N, Maza-Quiroga R, Serrano A, Barrios V, Requena-Ocaña N, Suárez J, Chowen JA, Argente J, Rubio G, Torrens M, López-Gallardo M, Marco EM, Castilla-Ortega E, Santín LJ, Rodríguez de Fonseca F, Pavón FJ, Araos P. Abstinent patients with alcohol use disorders show an altered plasma cytokine profile: Identification of both interleukin 6 and interleukin 17A as potential biomarkers of consumption and comorbid liver and pancreatic diseases. *J Psychopharmacol*. 2020 Nov;34(11):1250-1260. doi: 10.1177/0269881120928176. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32536325.

8) García-Marchena N, Pizarro N, Pavón FJ, Martínez-Huélamo M, Flores-López M, Requena-Ocaña N, Araos P, Silva-Peña D, Suárez J, Santín LJ, de la Torre R, Rodríguez de Fonseca F, Serrano A. Potential association of plasma lysophosphatidic acid (LPA) species with cognitive impairment in abstinent alcohol use disorders outpatients. *Sci Rep*. 2020 Oct 13;10(1):17163. doi: 10.1038/s41598-020-74155-0. PMID: 33051508; PMCID: PMC755527.

9) Rivera P, Aranda J, Alén F, Vargas A, Serrano A, Pavón FJ, Orio L, Rubio L, Moratalla R, de Fonseca FR, Suárez J. Sex-specific behavioral and neurogenic responses to cocaine in mice lacking and blocking dopamine D1 or dopamine D2 receptors. *J Comp Neurol*. 2021 Jun;529(8):1724-1742. doi: 10.1002/cne.25052. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33047300.

10) Galván ST, Flores-López M, Romero-Sanchiz P, Requena-Ocaña N, Porrás-Perales O, Nogueira-Arjona R, Mayoral F, Araos P, Serrano A, Muga R, Pavón FJ, García-Marchena N, de Fonseca FR. Plasma concentrations of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with substance use disorders and comorbid major depressive disorder. *Sci Rep*. 2021 Jul 1;11(1):13629. doi: 10.1038/s41598-021-93075-1. PMID: 34211033; PMCID: PMC8249412.

11) Requena-Ocaña N, Araos P, Flores M, García-Marchena N, Silva-Peña D, Aranda J, Rivera P, Ruiz JJ, Serrano A, Pavón FJ, Suárez J, Rodríguez de Fonseca F. Evaluation of neurotrophic factors and education level as predictors of cognitive decline in alcohol use disorder. *Sci Rep*. 2021 Aug 2;11(1):15583. doi: 10.1038/s41598-021-95131-2. PMID: 34341419; PMCID: PMC8328971.

12) Aranda J, Fernández-Arjona MDM, Alén F, Rivera P, Rubio L, Smith-Fernández I, Pavón FJ, Serrano A, Serrano-Castro PJ, Rodríguez de Fonseca F, Suárez J. Sudden cessation of fluoxetine before alcohol drinking reinstatement alters microglial morphology and TLR4/inflammatory neuroadaptation in the rat brain. *Brain Struct Funct*. 2021 Sep;226(7):2243-2264. doi: 10.1007/s00429-021-02321-9. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34236532; PMCID: PMC8354990.

13) Flores-López M, García-Marchena N, Pavon FJ, Lara E, Porrás-Perales O, Araos P, Requena-Ocaña N, Torres-Galván S, Mañas-Padilla MC, Rubio G, Suárez J, Santín LJ, Rodríguez de Fonseca F, Castilla-



Ortega E, García-Fernández MI, Serrano A. Plasma Concentrations of Lysophosphatidic Acid and Autotaxin in Abstinent Patients with Alcohol Use Disorder and Comorbid Liver Disease. *Biomedicines*. 2021 Sep 13;9(9):1207. doi: 10.3390/biomedicines9091207. PMID: 34572393; PMCID: PMC8469650.

14) Requena-Ocaña N, Flores-Lopez M, Martín AS, García-Marchena N, Pedraz M, Ruiz JJ, Serrano A, Suarez J, Pavón FJ, de Fonseca FR, Araos P. Influence of gender and education on cocaine users in an outpatient cohort in Spain. *Sci Rep*. 2021 Oct 22;11(1):20928. doi: 10.1038/s41598-021-00472-7. PMID: 34686732; PMCID: PMC8536710.

15) Sánchez-Marín L, Flores-López M, Pastor A, Gavito AL, Suárez J, de la Torre R, Pavón FJ, Rodríguez de Fonseca F, Serrano A. Acute stress and alcohol exposure during adolescence result in an anxious phenotype in adulthood: Role of altered glutamate/endocannabinoid transmission mechanisms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022 Mar 8;113:110460. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110460. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34695542.

16) Sánchez-Marín L, Flores-López M, Gavito AL, Suárez J, Pavón-Morón FJ, de Fonseca FR, Serrano A. Repeated Restraint Stress and Binge Alcohol during Adolescence Induce Long-Term Effects on Anxiety-like Behavior and the Expression of the Endocannabinoid System in Male Rats. *Biomedicines*. 2022 Mar 3;10(3):593. doi: 10.3390/biomedicines10030593. PMID: 35327395; PMCID: PMC8945821.

17) Requena-Ocaña N, Flores-Lopez M, Papaseit E, García-Marchena N, Ruiz JJ, Ortega-Pinazo J, Serrano A, Pavón-Morón FJ, Farré M, Suarez J, Rodríguez de Fonseca F, Araos P. Vascular Endothelial Growth Factor as a Potential Biomarker of Neuroinflammation and Frontal Cognitive Impairment in Patients with Alcohol Use Disorder. *Biomedicines*. 2022 Apr 20;10(5):947. doi: 10.3390/biomedicines10050947. PMID: 35625687; PMCID: PMC9138236.

18) Flores-López M, García-Marchena N, Araos P, Requena-Ocaña N, Porras-Perales O, Torres-Galván S, Suarez J, Pizarro N, de la Torre R, Rubio G, Ruiz-Ruiz JJ, Rodríguez de Fonseca F, Serrano A, Pavón-Morón FJ. Sex Differences in Plasma Lysophosphatidic Acid Species in Patients with Alcohol and Cocaine Use Disorders. *Brain Sci*. 2022 Apr 30;12(5):588. doi: 10.3390/brainsci12050588. PMID: 35624975; PMCID: PMC9139721.

19) Sánchez-Marín L, Pavón-Morón FJ, Rodríguez de Fonseca F, Serrano A. Attenuation of oleylethanolamide-induced reduction of alcohol consumption in adult rats exposed intermittently to alcohol during adolescence. *Neurosci Lett*. 2022 Jun 11;781:136670. doi: 10.1016/j.neulet.2022.136670. Epub 2022 Apr 29. PMID: 35500667.

20) García-Marchena N, Marcos A, Flores-López M, Moreno-Fernández M, Requena-Ocaña N, Porras-Perales O, Torres-Galván S, Araos P, Serrano A, Muga R, Ruiz-Ruiz JJ, Rodríguez de Fonseca F, Ambrosio E, Pavón-Morón FJ. Plasma Amino Acid Concentrations in Patients with Alcohol and/or Cocaine Use Disorders and Their Association with Psychiatric Comorbidity and Sex. *Biomedicines*. 2022 May 14;10(5):1137. doi: 10.3390/biomedicines10051137. PMID: 35625874; PMCID: PMC9138967.

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

• Congreso Internacional: 1st International Congress XLVI JORNADAS NACIONALES DE SOCIDROGALCOHOL". Marzo 2019. Málaga:

1-Póster: "N-acyl-ethanolamines and BDNF in the plasma of patients with substance use and major depressive disorders". Sánchez-Marín L, et al.

2-Póster: "Evaluation of plasma levels of biomarkers in psychotic patients with alcohol use disorders



comorbidity". García-Marchena N, et al.

3-Póster: "Inflammatory mediators as potential biomarkers in plasma of primary and substance-induced major depression in cocaine and alcohol use disorders". Pavón-Morón FJ, et al.

4-Póster: "Dysregulated Endocannabinoid Signaling in the Central Amygdala Contributes to Alcohol Dependence-Related Anxiety-Like Behavior and Excessive Alcohol Intake". Serrano A, et al.

- Comunicación oral en el Congreso Internacional: 17th European Society for Biomedical Research on Alcoholism, ESBRA 2019. Lille, Francia:

1-Comunicación oral invitada: "Dysregulated Endocannabinoid Signaling in the Central Nucleus of the Amygdala (CeA): Role in Anxiety and Excessive Alcohol Consumption". Serrano A y Pavón FJ.

- Congreso Internacional: III World Congress of the World Association on Dual Disorders (WADD) and 6th International Congress of the Spanish Society on Dual Disorders (SEPD). 2019, Madrid:

1-Comunicación oral invitada: "Inflammation-related Molecules as Potential Biomarkers for Depression in Substance Use Disorders" (Symposium: NEW FINDINGS IN DUAL DEPRESSION). Pavón FJ.

- Congreso Nacional: XX Reunión Nacional de la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC). 2019. Barcelona:

1-Póster: "Effects of intermittent voluntary ethanol consumption on the endocannabinoid and other signaling systems related to neuroinflammation and emotional behaviour". Sánchez-Marín L, et al.

- Congreso Nacional: II Congreso / IV Jornadas de Investigadores en Formación: Fomentando la Interdisciplinariedad. 2019. Granada:

1-Póster: "Niveles plasmáticos de N-acil-etanolaminas y BDNF alterados en pacientes con trastornos por uso de sustancias y depresión mayor". Porras-Perales O, et al.

- Congreso Nacional: 22 Congreso de Patología Dual. 2020. Virtual:

1-Póster: "Estudio del Factor Estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en los trastornos por uso de alcohol: Influencia del género y la comorbilidad psiquiátrica". Torres-Galván S, et al.

2-Póster: "Evaluación de especies de LPA en plasma de pacientes con trastornos por uso de alcohol: potencial asociación con déficits cognitivos". García-Marchena N, et al.

- Congreso Nacional: XIV Jornadas de Género de la Sociedad Española de Patología Dual. 2020. Castellón:

1-Póster: "Evaluación del dimorfismo sexual en niveles plasmáticos de N-aciletanolamidas en una población con trastorno por uso de sustancias". Flores-López M, et al.

2-Póster: "Estudio del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en los trastornos por uso de alcohol: influencia del género y la comorbilidad psiquiátrica". Torres-Galván S, et al.

- Congreso Nacional: 23 Congreso de Patología Dual. 2021. Sevilla:

1-Póster: "Análisis de las concentraciones plasmáticas del ácido lisofosfatídico (LPA) y la autotaxina en pacientes con trastorno por uso de alcohol (TUA) e influencia de la comorbilidad hepática". Flores-López M, et al.

- Congreso Nacional: XXI Reunión Nacional de la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC). 2021. Málaga:

1-Póster: "Altered glutamate/endocannabinoid transmission mechanisms by acute stress and alcohol exposure during adolescence". Sánchez-Marín L, et al.

- Congreso Nacional: III Congreso Nacional SEMERGEN SEFAC. 2021. Virtual:

1-Póster: "Concentraciones plasmáticas del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF)



en pacientes con Trastorno por Uso de Sustancias y comorbilidad con Trastorno Depresivo Mayor". Torres-Galván S, et al.

• Congreso Internacional: III International Congress y XLVIII JORNADAS NACIONALES DE SOCIDROGALCOHOL. 2021. Barcelona. Dos comunicaciones en póster resultaron premiadas:

1-Póster: "Pacientes con trastornos por uso de cocaína y alcohol presentan niveles plasmáticos de troponinas cardíacas elevados en ausencia de un diagnóstico cardiovascular previo". Medina-Vera D, et al. Premio: Miguel Ángel Torres Hernández.

2-Póster: "Evaluation of plasma neurofilaments in cognitive impairment associated with substance use disorders". Requena-Ocaña N, et al. Premio: Francesc Freixa Santfeliú.

3-Póster: "Evaluación de las concentraciones plasmáticas de ácido fosfatídico y autotaxina en pacientes con trastorno por uso de sustancias: Potencial asociación con problemas digestivos relacionados con el consumo de alcohol". Flores-López M, et al.

4-Póster: "Estudio del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF) en Pacientes con Trastornos por Uso de Sustancias y Trastornos Depresivos Comórbidos". Flores-López M, et al.

PATENTES Y MODELOS DE UTILIDAD (en su caso):

No se han generado patentes o modelos de utilidad

BIBLIOGRAFÍA (4):

PUBLICACIONES MÁS RELEVANTES EN DROGODEPENDENCIAS DEL INVESTIGADOR

1) Ladrón de Guevara-Miranda D, Moreno-Fernández RD, Gil-Rodríguez S, Rosell-Valle C, Estivill-Torrús G, Serrano A, Pavón FJ, Rodríguez de Fonseca F, Santín LJ, Castilla-Ortega E. Lysophosphatidic acid-induced increase in adult hippocampal neurogenesis facilitates the forgetting of cocaine-contextual memory. *Addict Biol.* 2019 May;24(3):458-470. doi: 10.1111/adb.12612. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29480526.

2) Serrano A, Pavon FJ, Buczynski MW, Schlosburg J, Natividad LA, Polis IY, Stouffer DG, Zorrilla EP, Roberto M, Cravatt BF, Martin-Fardon R, Rodriguez de Fonseca F, Parsons LH. Deficient endocannabinoid signaling in the central amygdala contributes to alcohol dependence-related anxiety-like behavior and excessive alcohol intake. *Neuropsychopharmacology.* 2018 Aug;43(9):1840-1850. doi: 10.1038/s41386-018-0055-3. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29748627; PMCID: PMC6046053.

3) Sánchez-Marín L, Ladrón de Guevara-Miranda D, Mañas-Padilla MC, Alén F, Moreno-Fernández RD, Díaz-Navarro C, Pérez-Del Palacio J, García-Fernández M, Pedraza C, Pavón FJ, Rodríguez de Fonseca F, Santín LJ, Serrano A, Castilla-Ortega E. Systemic blockade of LPA1/3 lysophosphatidic acid receptors by ki16425 modulates the effects of ethanol on the brain and behavior. *Neuropharmacology.* 2018 May 1;133:189-201. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.033. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29378212.

4) Pavon FJ, Serrano A, Sidhpura N, Polis I, Stouffer D, de Fonseca FR, Cravatt BF, Martin-Fardon R, Parsons LH. Fatty acid amide hydrolase (FAAH) inactivation confers enhanced sensitivity to nicotine-induced dopamine release in the mouse nucleus accumbens. *Addict Biol.* 2018 Mar;23(2):723-734. doi: 10.1111/adb.12531. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28660730; PMCID: PMC5747548.

5) García-Marchena N, Ladrón de Guevara-Miranda D, Pedraz M, Araos PF, Rubio G, Ruiz JJ, Pavón FJ, Serrano A, Castilla-Ortega E, Santín LJ, Rodríguez de Fonseca F. Higher Impulsivity As a Distinctive Trait of Severe Cocaine Addiction among Individuals Treated for Cocaine or Alcohol Use Disorders. *Front Psychiatry.* 2018 Feb 13;9:26. doi: 10.3389/fpsy.2018.00026. PMID: 29491842; PMCID: PMC5817335.



-
- 6) García-Marchena N, Silva-Peña D, Martín-Velasco AI, Villanúa MÁ, Araos P, Pedraz M, Maza-Quiroga R, Romero-Sanchiz P, Rubio G, Castilla-Ortega E, Suárez J, Rodríguez de Fonseca F, Serrano A, Pavón FJ. Decreased plasma concentrations of BDNF and IGF-1 in abstinent patients with alcohol use disorders. *PLoS One*. 2017 Nov 6;12(11):e0187634. doi: 10.1371/journal.pone.0187634. PMID: 29108028; PMCID: PMC5673472.
- 7) Maza-Quiroga R, García-Marchena N, Romero-Sanchiz P, Barrios V, Pedraz M, Serrano A, Nogueira-Arjona R, Ruiz JJ, Soria M, Campos R, Chowen JA, Argente J, Torrens M, López-Gallardo M, Marco EM, Rodríguez de Fonseca F, Pavón FJ, Araos P. Evaluation of plasma cytokines in patients with cocaine use disorders in abstinence identifies transforming growth factor alpha (TGF α) as a potential biomarker of consumption and dual diagnosis. *PeerJ*. 2017 Oct 12;5:e3926. doi: 10.7717/peerj.3926. PMID: 29038767; PMCID: PMC5641428.
- 8) Castilla-Ortega E, Ladrón de Guevara-Miranda D, Serrano A, Pavón FJ, Suárez J, Rodríguez de Fonseca F, Santín LJ. The impact of cocaine on adult hippocampal neurogenesis: Potential neurobiological mechanisms and contributions to maladaptive cognition in cocaine addiction disorder. *Biochem Pharmacol*. 2017 Oct 1;141:100-117. doi: 10.1016/j.bcp.2017.05.003. Epub 2017 May 6. PMID: 28483462.
- 9) García-Marchena N, Pavón FJ, Pastor A, Araos P, Pedraz M, Romero-Sanchiz P, Calado M, Suarez J, Castilla-Ortega E, Orio L, Boronat A, Torrens M, Rubio G, de la Torre R, Rodríguez de Fonseca F, Serrano A. Plasma concentrations of oleoylethanolamide and other acylethanolamides are altered in alcohol-dependent patients: effect of length of abstinence. *Addict Biol*. 2017 Sep;22(5):1366-1377. doi: 10.1111/adb.12408. Epub 2016 May 22. PMID: 27212249.
- 10) Ladrón de Guevara-Miranda D, Millón C, Rosell-Valle C, Pérez-Fernández M, Missiroli M, Serrano A, Pavón FJ, Rodríguez de Fonseca F, Martínez-Losa M, Álvarez-Dolado M, Santín LJ, Castilla-Ortega E. Long-lasting memory deficits in mice withdrawn from cocaine are concomitant with neuroadaptations in hippocampal basal activity, GABAergic interneurons and adult neurogenesis. *Dis Model Mech*. 2017 Mar 1;10(3):323-336. doi: 10.1242/dmm.026682. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28138095; PMCID: PMC5374316.
- 11) Sanchez-Marin L, Pavón FJ, Decara J, Suarez J, Gavito A, Castilla-Ortega E, Rodríguez de Fonseca F, Serrano A. Effects of Intermittent Alcohol Exposure on Emotion and Cognition: A Potential Role for the Endogenous Cannabinoid System and Neuroinflammation. *Front Behav Neurosci*. 2017 Feb 7;11:15. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00015. PMID: 28223925; PMCID: PMC5293779.
- 12) García-Marchena N, Araos PF, Barrios V, Sánchez-Marín L, Chowen JA, Pedraz M, Castilla-Ortega E, Romero-Sanchiz P, Ponce G, Gavito AL, Decara J, Silva D, Torrens M, Argente J, Rubio G, Serrano A, de Fonseca FR, Pavón FJ. Plasma Chemokines in Patients with Alcohol Use Disorders: Association of CCL11 (Eotaxin-1) with Psychiatric Comorbidity. *Front Psychiatry*. 2017 Jan 18;7:214. doi: 10.3389/fpsy.2016.00214. PMID: 28149283; PMCID: PMC5242327.
- 13) Castilla-Ortega E, Serrano A, Blanco E, Araos P, Suárez J, Pavón FJ, Rodríguez de Fonseca F, Santín LJ. A place for the hippocampus in the cocaine addiction circuit: Potential roles for adult hippocampal neurogenesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Jul;66:15-32. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.030. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27118134.
- 14) Castilla-Ortega E, Blanco E, Serrano A, Ladrón de Guevara-Miranda D, Pedraz M, Estivill-Torrús G, Pavón FJ, Rodríguez de Fonseca F, Santín LJ. Pharmacological reduction of adult hippocampal neurogenesis modifies functional brain circuits in mice exposed to a cocaine conditioned place preference paradigm. *Addict Biol*. 2016 May;21(3):575-88. doi: 10.1111/adb.12248. Epub 2015 Apr
-



14. PMID: 25870909.

15) Blanco E, Galeano P, Palomino A, Pavón FJ, Rivera P, Serrano A, Alen F, Rubio L, Vargas A, Castilla-Ortega E, Decara J, Bilbao A, de Fonseca FR, Suárez J. Cocaine-induced behavioral sensitization decreases the expression of endocannabinoid signaling-related proteins in the mouse hippocampus. Eur Neuropsychopharmacol. 2016 Mar;26(3):477-92. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.12.040. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26811312.

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

No ha habido cofinanciación del proyecto

AGRADECIMIENTOS:

Pacientes y familiares; voluntarios controles; red de biobancos nacionales; personal administrativo y asistencial del CPD de Málaga y de sus centros ambulatorios; red de trastornos adictivos (Programa RETICS, Instituto de Salud Carlos III).

CONTACTO (dirección de correo electrónico para consultas al equipo de investigación):

javier.pavon@ibima.eu

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 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/?amp=&depth=2>).