



RESUMEN CIENTÍFICO-TÉCNICO FINAL PROYECTO INVESTIGACIÓN

EXPEDIENTE: 2019/040

TÍTULO DEL PROYECTO: Biomarcadores circulantes de comorbilidad neurológica en el trastorno por consumo temprano de alcohol y/o drogas ilegales: Herramienta predictiva de deterioro cognitivo y demencias en poblaciones vulnerables.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Juan Suárez Pérez

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

Fermín Mayoral Cleries

Elena Baixeras Llano

José Guzmán Parra

Juan Decara del Olmo

Pedro Jesús Serrano Castro

Leticia Olga Rubio Lamia

José Antonio Reyes Bueno

Patricia Rivera González

ENTIDAD BENEFICIARIA Y CENTRO DE INVESTIGACIÓN:

Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS)

Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Hospital Regional Universitario de Málaga

RESUMEN (1) (2):

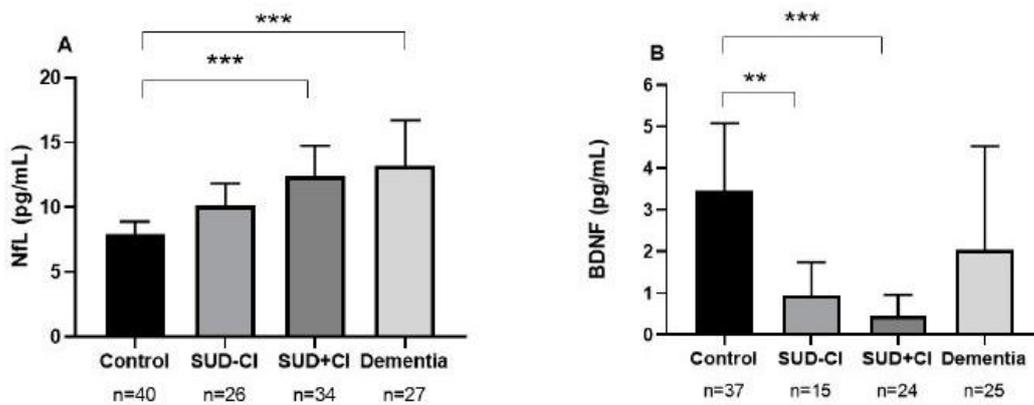
Los trastornos por uso de alcohol (TUA) y otras drogas ilícitas constituyen un problema de salud pública de primer nivel, no sólo por su prevalencia y su complicado abordaje, sobre todo en la población juvenil, sino también por la falta de herramientas diagnósticas y terapéuticas que permitan abordar correctamente su atención sanitaria. Una parte relevante de los pacientes de TUA desarrollan deterioro cognitivo y, a largo plazo, puede estar asociado al desarrollo de determinadas demencias a edades avanzadas. Estas complicaciones representan un segundo diagnóstico neurológico (destacando por su dificultad terapéutica el avance neurodegenerativo) que complica la respuesta de los sistemas de salud. Uno de los elementos clave para esta situación es la falta de herramientas objetivas de diagnóstico y seguimiento, en especial biomarcadores, que permitan estratificar a los pacientes, seguir su respuesta a tratamiento y optimizarlo. Estos biomarcadores, además, permitirían ahondar en mecanismos patogénicos de las acciones de las drogas de abuso y diferenciar si existe una evolución a demencias (Alzheimer,



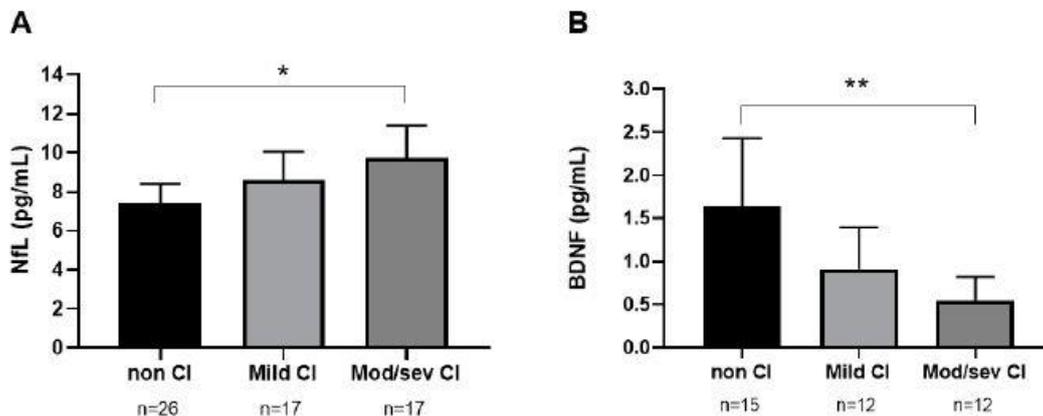
vascular, frontal, Lewy, Parkinson).

En este proyecto hemos podido identificar varios biomarcadores circulantes (BDNF, NT-3, VEGF, NFL) asociados al deterioro cognitivo en pacientes con TUA. Otros biomarcadores identificados pertenecen a la familia de las a) citoquinas pro y anti-inflamatorias, b) quimioquinas pro y anti-inflamatorias, y c) aciletanolamidas y acil gliceroles, incluyendo endocannabinoides. Este proyecto ha dado respuesta a estas cuestiones gracias a la disponibilidad de muestras de pacientes de TUA, recogidas en los Centros Provinciales de Drogodependencias, y en los Servicios de Neurología y Salud Mental de pacientes con progresión a demencias.

Incremento de NFL y disminución de BDNF en los pacientes con Trastorno por Uso de Sustancias (Substance Use Disorder, SUD) con deterioro cognitivo (CI)



Cambios en NFL y BDNF asociados a la gravedad del deterioro cognitivo (CI) en pacientes con Trastornos por Uso de Sustancias (Substance Use Disorder, SUD)



ABSTRACT (English):

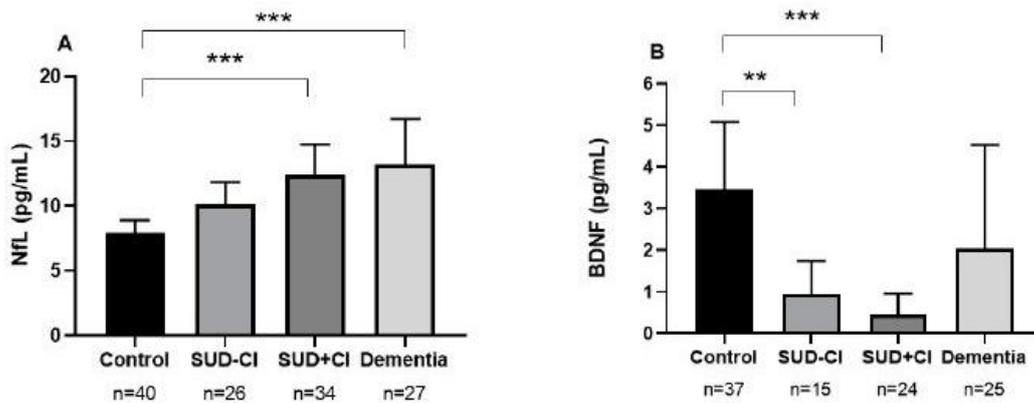
Alcohol use disorders (AUD) and other illicit drugs constitute a major public health problem, not only because of their prevalence and complicated approach, especially in the juvenile population, but also because of the lack of diagnostic and therapeutic tools to properly address their health care. A relevant part of AUD patients develop cognitive impairment and, in the long term, may be associated with the development of certain dementias at an advanced age. These complications represent a second neurological diagnosis (highlighting for its therapeutic difficulty the neurodegenerative progress) that complicates the response of health systems. One of the key elements in this situation is the lack of objective diagnostic and follow-up tools, especially biomarkers, which allow stratifying patients,



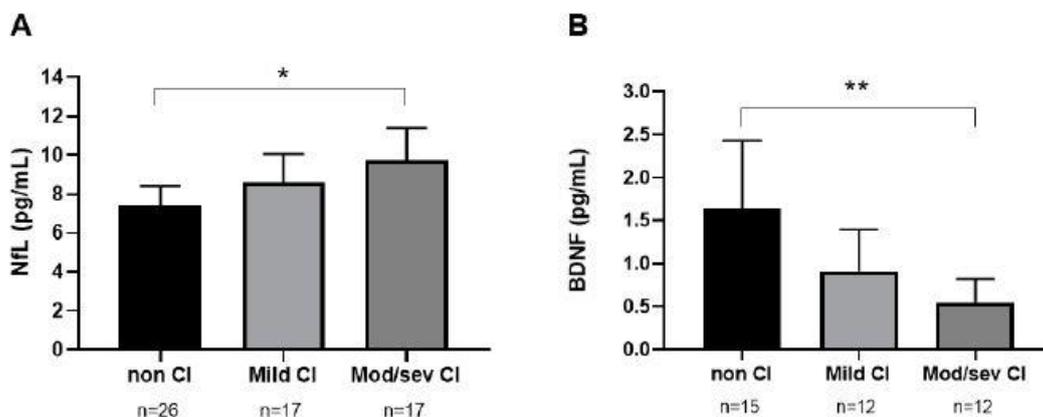
following their response to treatment and optimizing it. These biomarkers would also make it possible to delve into the pathogenic mechanisms of the actions of drugs of abuse and differentiate whether there is a progression to dementia (Alzheimer's, vascular, frontal, Lewy, Parkinson's).

In this project we have been able to identify several circulating biomarkers (BDNF, NT-3, VEGF, NFL) associated with cognitive impairment in patients with AUD. Other biomarkers identified belong to the family of a) pro- and anti-inflammatory cytokines, b) pro- and anti-inflammatory chemokines, and c) acylethanolamides and acyl glycerols, including endocannabinoids. This project has provided answers to these questions thanks to the availability of samples from AUD patients, collected in the Provincial Centers for Drug Dependence, and in the Neurology and Mental Health Services of patients with progression to dementia.

Increased NFL and decreased BDNF in Substance Use Disorder (SUD) patients with cognitive impairment (CI).



Changes in NFL and BDNF associated with severity of cognitive impairment (CI) in patients with Substance Use Disorder (SUD)



PALABRAS CLAVE (3):

Alcoholismo, Biomarcadores, Demencia, Trastornos mentales, Trastornos relacionados con sustancias

KEY WORDS (English):

Alcoholism, Biomarkers, Dementia, Mental Disorders, Substance-Related Disorders



JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y OBJETIVOS:

La asistencia a los pacientes que demandan tratamiento por los trastornos neurológicos asociados al abuso de sustancias adictivas como el alcohol (TUA) es complicada por la poca disponibilidad de recursos terapéuticos y farmacológicos efectivos. Este panorama se complica con la presencia de una serie de trastornos neurológicos-psiquiátricos comórbidos que están presentes en un 64% de los pacientes de TUA (García-Marchena et al., Adicciones 29 (2017) 93). La respuesta al tratamiento estándar de la patología psiquiátrica comórbida en TUA se ve seriamente comprometida por la presencia de la droga, por lo que es imprescindible intentar estratificar a los pacientes según criterios adicionales basados en biomarcadores objetivos, para enfocar su abordaje terapéutico de un modo innovador y efectivo. Estudios previos publicados por el equipo solicitante han demostrado que los pacientes de TUA presentan alteraciones en una serie de moléculas circulantes relacionadas con los procesos inflamatorios, de reparación y tróficos como son los lípidos transmisores (lisofosfolípidos, aciletanolamidas y acilgliceroles), las citoquinas pro-antiinflamatorias, quimioquinas, y factores neurotróficos. No se sabe si estas alteraciones podrían ser o no comunes con las presentadas por pacientes con patologías neurológicas (demencias) sin consumo de sustancias, en los que también hay alteraciones inflamatorias y tróficas.

En España, los adolescentes (14-18 años) muestran un elevado consumo recreativo de alcohol (botellones/borracheras) y/u otras drogas ilegales. El consumo de estas drogas es muy frecuente en los jóvenes estudiantes y está asociado a un peor rendimiento académico (ESTUDES 1994-2012/2013). Esto ocurre porque el alcohol activa mecanismos implicados en neurotoxicidad y deterioro cognitivo (Guerra and Pascual, 2010). El cerebro en desarrollo es más vulnerable a los efectos deletéreos del alcohol. El consumo intermitente y abusivo de alcohol actúa sensiblemente sobre los sistemas de recompensa corticolímbico (corteza prefrontal e hipocampo), dopaminérgico (sustancia negra y área tegmental ventral) y endocannabinoide del cerebro. La alta vulnerabilidad de estos circuitos neuronales por el consumo de alcohol durante la adolescencia conlleva neuroadaptaciones persistentes relacionadas con la plasticidad y maduración estructural y funcional del cerebro, lo que se traduce en disfunciones cognitivas (demencias) y de la conducta.

Nuestro principal objetivo ha consistido en establecer tres cohortes de: 1) Pacientes con TUA, diferenciando aquellos cuyo consumo se inicia desde la adolescencia; 2) Pacientes con patologías neurológicas o demencias severas (Alzheimer, vascular, frontal); y 3) Pacientes con trastornos psiquiátricos asociados a demencias leves. En estas cohortes hemos evaluado los cambios en los niveles circulantes de biomarcadores específicos, los hemos comparado y los hemos correlacionado con el grado de deterioro cognitivo en los mismos sujetos.

Los resultados de este estudio han permitido desarrollar una estrategia terapéutica que permita prevenir o paliar el deterioro de la función cognitiva que se produce en poblaciones vulnerables que han tenido con consumo abusivo de alcohol.

HIPÓTESIS

Hipótesis 1. Los trastornos por uso de alcohol y las patologías neurológicas como las



demencias tienen un patrón de alteraciones específicas en biomarcadores plasmáticos inflamatorios, de reparación o tróficos.

Hipótesis 2. Estos patrones pueden servir para diferenciar la progresión del deterioro de la función cognitiva hacia demencia en pacientes con TUA en edades avanzadas, sirviendo como elementos objetivos de estratificación, seguimiento terapéutico y pronóstico.

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar biomarcadores plasmáticos en población afecta de trastorno por uso de alcohol u otras drogas ilícitas y con comorbilidad neurológica, diferenciándolos de los específicos de los trastornos por deterioro cognitivo y demencia.

Objetivo específico 1: Evaluación clínica de pacientes con TUA (300 casos), Demencia (200 casos), Demencia leve (WP3, mínimo 100 casos) y población control (150 casos), mediante los instrumentos: PRISM-DSM-V (TUA), CIDI, AUDIT, MoCA, Stroop. Extracción de 30 mL de sangre y obtención de plasma (2200g durante 15 min a 4°C).

Objetivo específico 2: Determinación de acil-etanolamidas, acilglicérols y especies de ácido lisofosfatídico por espectrometría de masas acoplado a cromatografía líquida (LC-MS).

Objetivo específico 3: Determinación proteica (ELISAs multiplex) de: a) Citoquinas (IL-1b, IL4, IL6, IL11 y TNF α), y b) Quimioquinas (CX3CL1, CXCL8, CXCL12, CCL2, CCL3, y CCL11).

Objetivo específico 4: Determinación proteica (ELISAs multiplex) de: Factores tróficos BDNF, IGF-1, TGF β y GCSF.

Objetivo específico 5: Identificación y validación de biomarcadores mediante análisis estadísticos. Los análisis incluirán: Análisis y distribución de medias; Análisis de correlaciones; Análisis de regresión logística y curvas ROC; Análisis de covarianza (ANCOVA) y análisis factorial y de componentes principales. Se hará un plan de análisis específico para considerar en inicio juvenil de consumo desde la perspectiva de género, dedicando una parte importante del análisis a la caracterización de la población femenina.

Objetivo específico 6: Difusión específica de los resultados, elaborando artículos, informes, notas de comunicación especializada y documentos orientados hacia la sociedad. Se elaborará un documento de recomendaciones clínicas. El conocimiento protegible será previamente patentado.

METODOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PROYECTO. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El estudio propuesto se ha realizado completando la muestra de proyectos anteriores e incluyendo nuevas cohortes de pacientes bajo la aprobación del comité ético de investigación clínica del Hospital Regional de Málaga: 1) Pacientes con Trastorno por Uso de Alcohol, diferenciando aquellos cuyo consumo se inicia desde la adolescencia; 2) Pacientes con patologías neurológicas o demencias severas (Alzheimer, vascular, frontal), diferenciando aquellos con consumo de alcohol; y 3) Pacientes con trastornos psiquiátricos asociados a demencias leves, diferenciando aquellos con consumo de alcohol. Se dispone de una muestra de 150 controles sanos.

1. SUJETOS DE ESTUDIO Y CRITERIOS DE RECLUTAMIENTO

Los participantes se organizaron en 3 grupos que denominaremos:

- GRUPO TUA: El reclutamiento de consumidores de alcohol se realizó en Centros de Tratamiento Ambulatorio (CTA) o Centros Provinciales de Drogadicción (CPD) en la provincia



de Málaga. Estos sujetos consumidores fueron evaluados psiquiátricamente siguiendo el “Manual Estadístico y Diagnóstico de Trastornos Mentales, 4ª ed., revisado” (DSM-V-TR, del inglés: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). El grupo alcohol incluyó individuos en abstinencia con un consumo de al menos 6 veces por vía oral durante el último año, que hayan iniciado el consumo durante la adolescencia (10-18 años) o en edad adulta (>18 años), y que puedan ser o no diagnosticados con trastornos por uso de alcohol (abuso y/o dependencia al alcohol) y ausencia de metabolitos de alcohol en orina en las 4 últimas semanas. Se excluyó los sujetos policonsumidores a excepción de Cannabis u opiáceos. El análisis de orina para Cannabis, cocaína, anfetamina, opiáceos, barbitúricos y fenciclidina se realizó 2 veces a la semana en los centros de tratamiento ambulatorio. Se tuvo en cuenta los tratamientos farmacológicos (ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, etc.) y/o terapias psicosociales a la hora de valorar y analizar los resultados. Reclutamos un total de 300 sujetos. El periodo de reclutamiento fue de 18 meses.

- **GRUPO DEMENCIA:** Pacientes con demencias del tipo Alzheimer, vascular, frontal y Lewis, y demencia leve (DMS-V) se realizó a través de la Unidad de Demencias de la UGC de Neurociencias y la UGC de Salud Mental del Hospital Regional Universitario de Málaga. Reclutaremos un total de 300 sujetos de los cuales el 66% (200 sujetos) correspondieron a pacientes con demencia severa (Alzheimer, vascular, frontal y Lewis) diagnosticados en la Unidad de Demencias de la UGC de Neurociencias, y el 33% (100 sujetos) con demencia leve diagnosticados en la UGC de Salud Mental. El periodo de reclutamiento fue de 12 meses.

- **GRUPO CONTROL:** Reclutamos individuos sanos (voluntarios) considerando la misma edad, el género y la masa corporal de los anteriores, pero que no presenten historial de consumo de drogas ni deterioro cognitivo. Disponemos de 150 individuos controles sanos (75 hombres y 75 mujeres).

Criterios de inclusión: 1) En todos los casos los participantes fueron mayores de 18 años: 2) Tener aprobado y firmado el consentimiento informado; 3) Confirmación de los síntomas (delirium y demencia) durante al menos 6 meses mediante técnicas de neuroimagen, biopsia y pruebas cognitivas (MMSE).

Criterios de exclusión: 1) Carecer de historial de trastorno psiquiátrico primario (depresión y psicosis); 2) Ausencia de enfermedades infecciosas o enfermedad maligna previa (cáncer) durante los últimos 5 años; 3) Infarto agudo de corazón (<1 años previo); 4) Disfunción renal o hepática (creatinina >2 mg/dL); 5) Participación en un ensayo clínico en los últimos 3 meses; 6) Policonsumidores a excepción de Cannabis u opiáceos. En el caso de participantes femeninas, el embarazo o lactancia será considerado un criterio de exclusión.

2. EVALUACIÓN CLÍNICA

El instrumento de diagnóstico que se empleó para evaluar los trastornos del Eje I y II del DSM-V-TR que se dan comúnmente con el abuso a sustancias será la versión española de la “Entrevista de Investigación Psiquiátrica de Enfermedades Mentales y Sustancias” (PRISM, del inglés: Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Diseases).

3. EVALUACIÓN DE DETERIORO DE LA FUNCIÓN COGNITIVA Y DEMENCIA



Para valorar las alteraciones y detectar el posible deterioro cognitivo del paciente, creamos una escala con una serie de ejercicios pertenecientes a distintas baterías neuropsicológicas:

- A) Test MoCA (Montreal Cognitive Assessment)
- B) Test Mini-mental State Examination (MMSE)
- C) Test de cribado
- D) Test de Stroop (colores y palabras)

4. EXTRACCIÓN DE PLASMA

Las muestras de sangre de los participantes se obtuvieron por la mañana tras 8-12 horas de ayuno (previo a la entrevista). Se extrajeron 30 mL de sangre venosa utilizando tubos BD vacutainer® con EDTA-K2 por personal de enfermería colaborador.

5. BIOQUÍMICA

Se recogieron los datos de la analítica habitual asociada a las pruebas diagnósticas: glucosa, insulina, saturación, iones, función renal, función hepática, coagulación, inmunológico, serológico, hormonas y homocisteína, triglicéridos, colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDL), transaminasas hepáticas (AST, ALT, γ GT), creatinina y fosfatasa alcalina.

6. CUANTIFICACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE BIOMARCADORES PROTEICOS

Determinación proteica de los niveles plasmáticos de: a) citoquinas (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-11 y TNF α); b) quimioquinas (CX3CL1, CXCL8, CXCL12, CCL2, CCL3 y CCL11); y c) factores tróficos (BDNF, IGF-1, NGF, GDNF, VEGF y PDGF). Para el análisis empleamos kits comerciales que incorpora la tecnología ELISA y/o inmunoensayos multiplex humano de alta sensibilidad.

7. CUANTIFICACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE DERIVADOS LIPÍDICOS

Determinación de aciletanolamidas, acilglicérols y especies del ácido lisofosfatídico por espectrometría de masa acoplado a cromatografía líquida (LC-MS) en colaboración con el grupo del Dr. Rafael de la Torre.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS CLÍNICOS

Los resultados se expresaron como número y porcentaje de sujetos [N (%)] o como media y desviación estándar (SD). La significatividad de las diferencias de las variables se determinó usando el test de Fisher y la t de Student. Para comparar dentro y entre grupos se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) de una vía seguido por un post-test para múltiples comparaciones (test de Bonferroni). También se realizó análisis de correlación entre los factores neurogénicos y nivel cognitivo, usando el coeficiente de correlación de Pearson (r). Los cambios moleculares se evaluaron y seleccionaron como predictores de consumo y severidad de adicción al alcohol con análisis multivariantes. Se generaron modelos de regresión logística binaria evaluados con el test de Hosmer-Lemeshow. El poder predictivo de los modelos se evaluó por curvas ROC que proporcionaron información sobre la sensibilidad (%) y especificidad (%) de los cambios detectados para establecer los valores límites representativos. Se consideraron significativos los valores de $P < 0.05$.

PRINCIPALES RESULTADOS:

Reclutamiento y evaluación psiquiátrica y neuropsicológica de pacientes pertenecientes a Centros Ambulatorios de Tratamiento (CTA) de la provincia de Málaga y la Unidad de Salud Mental del Hospital Regional de Málaga. A continuación, se muestran datos finales del



registro de pacientes reclutados y los datos socio-demográficos, clínicos y neuropsicológicos, además de todos los resultados analizados:

- a) Registro pacientes reclutados desde enero del 2020 hasta la fecha recogidos en Tabla 1.
- b) Datos socio-demográficos y clínicos (ver siguientes tablas).
- c) Datos evaluación neuropsicológica con distintas pruebas.
- d) Grupos de resultados analizados para publicación.

Tabla 1. Registro total de pacientes de reclutados hasta la fecha.

Registro Pacientes	Consentimiento Informado	Muestra
Población Trastorno por uso de alcohol (TUS)	(N=60) 180	180
Población Demencia leve (Salud mental)	(N=28) 28	27
Población Demencia grave (Neurología)	(N=110)110	110
Población Control Familiar	(N=18) 18	18
Población Control Poblacional	(N=150)150	150

1. Descripción sociodemográfica y antecedentes clínicos de historial psiquiátrico clasificado por grupos.
2. Análisis puntuaciones obtenidas en las distintas pruebas neuropsicológicas.
 - Evaluación de las puntuaciones FAB en función del nivel educativo (primaria, secundaria y universidad). Existen diferencias estadísticamente significativas entre el nivel educativo de primaria y el universitario.
3. Evaluación de factores tróficos (BDNF y NT-3) y nivel educativo como predictores del deterioro cognitivo en el trastorno por uso de alcohol.
4. Análisis de las variables relacionadas con el consumo de alcohol en función del nivel educativo.
 - Diferencias en las concentraciones plasmáticas de BDNF y NT-3 en la muestra de acuerdo con el nivel educativo y el deterioro cognitivo. Se muestra diferencias estadísticamente significativas entre el nivel educativo de primaria y el universitario para las concentraciones de 3-NT. Se muestra diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin deterioro para las concentraciones de BDNF.
 - Desarrollo de un modelo predictivo de regresión logística entre pacientes deteriorados y no deteriorados, y pacientes con estudios de primaria y universidad.
5. Análisis del nivel educativo y deterioro cognitivo en variables asociadas al alcohol.
6. Características socio-demográficas de la muestra.
7. Evaluación de quimioquinas inflamatorias como predictores del deterioro cognitivo en el trastorno por uso de alcohol.
8. Análisis de las características clínicas de la cohorte de Trastornos por Uso de Alcohol.
9. Características socio-demográficas de la muestra.
 - Diferencias en las concentraciones plasmáticas de quimiocinas en el grupo AUD. Los biomarcadores añalizados fueron: Factor 1 derivado de células estromales (SDF-1), Eotaxina, Proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1), Proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1).
 - Diferencias en las concentraciones plasmáticas de 3-Nitrotirosina (3-NT) en el grupo AUD.
 - Diferencias en las concentraciones plasmáticas del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el grupo AUD.



- Diferencias en las concentraciones plasmáticas de fractalkina en el grupo AUD.
 - Correlaciones significativas entre quimiocinas (factalquina y VEGF) y puntuaciones FAB en el grupo AUD.
 - Correlaciones significativas entre eotaxina y BDNF en el grupo AUD.
 - Correlaciones significativas entre quimiocinas (SDF-1, eotaxina y MCP-1) y 3-Nitrotirosina (3-NT) en el grupo AUD.
 - Correlaciones significativas entre las Sustancias Reactivas al Ácido Tiobarbitúrico (TBARS) y las variables relacionadas con el alcohol en el grupo AUD: Edad al primer consumo de alcohol (años), edad al inicio del AUD (años) y duración de la abstinencia (días).
 - Identificación de dos modelos predictivos multivariantes de los sujetos con AUD (modelo final 1) y con deterioro cognitivo (modelo final 2). Curva ROC para el modelo final 1 utilizando 4 variables explicativas (3-NT, MCP-1, BDNF y VEGFA) de AUD. Curva ROC para el modelo final 2 utilizando tres predictores (SDF-1, MCP-1 y VEGFA) de deterioro cognitivo.
10. Evaluación del factor neuroinflamatorio VEGF como predictor del deterioro cognitivo en el trastorno por uso de alcohol.
11. Asociación con las características psiquiátricas de la cohorte de Trastornos por Uso de Alcohol.
- Diferencias en las concentraciones plasmáticas de VEGF y quimioquinas en el grupo de alcohol frente al grupo de control (n=141).
 - Diferencias en las concentraciones plasmáticas de VEGF y quimioquinas en pacientes de AUD con deterioro cognitivo frontal (n=28).
 - Cambios en las concentraciones plasmáticas de quimioquinas y VEGF agrupadas según el trastorno psiquiátrico comórbido.
 - Cambios en las concentraciones plasmáticas de alcohol y VEGF a las 2, 8 y 24 h de la ingestión de alcohol (100 g) en voluntarios sanos de sexo masculino (n=9-10).
12. Características socio-demográficas de la muestra.
13. Evaluación de Neurofilamentos (NFL) y BDNF como predictores del deterioro cognitivo en el trastorno por uso de alcohol.
- Diferencias en las concentraciones plasmáticas de NFL, BDNF y relación NFL/BDNF según el grupo control, SUD y demencia.
 - Diferencias en las concentraciones plasmáticas de NFL, BDNF y ratio NFL/BDNF según el grupo SUD con deterioro cognitivo, SUD sin deterioro cognitivo, demencia y controles.
 - Diferencias en las concentraciones plasmáticas de NFL, BDNF y ratio NFL/BDNF según el deterioro cognitivo en pacientes con SUD.
 - Predicción multivariante de los modelos finales de deterioro cognitivo. Modelo final 1 cuyas variables fueron: edad, cociente NFL/BDNF, edad al primer consumo de alcohol, edad al inicio del AUD y duración del diagnóstico de AUD. Modelo final 2 cuyas variables fueron: edad y ratio NFL/BDNF.

DISCUSIÓN:

El descubrimiento de un biomarcador de enfermedad, en este caso trastorno por uso de sustancias y comorbilidad neurológica, está relacionado con los mecanismos patogénicos. Así, nuestros estudios nos han permitido identificar a NFL, BDNF y VEGF, como factores degenerativos y neurotróficos, fundamentales en los procesos neuronales, como factores



de gravedad de la adicción, y su estudio nos ha llevado a identificarlo como factores asociados al deterioro de las funciones cognitivas producido por el consumo abusivo de alcohol. Por tanto, estos resultados van a generar nuevas hipótesis patogénicas e incluso terapéuticas de las adicciones, las patologías neurológicas y su asociación entre sí, facilitando el avance científico en un área donde apenas se han producido mejoras asistenciales por la ausencia de nueva hipótesis con las que diseñar intervenciones. La identificación de una nueva diana con potencial terapéutico en comorbilidad neurológica en adicciones está proporcionando esperanza a muchos pacientes y profesionales que no encuentran en los actuales recursos opciones eficaces y satisfactorias.

APLICABILIDAD E IMPACTO SOCIO-SANITARIO DEL PROYECTO:

En base a los resultados expuestos, en los que se ha demostrado la validez del diseño y aproximación que realizamos en el campo de biomarcadores de trastornos por uso de sustancias, los hallazgos esperables (hitos del proyecto) han sido:

1. Un panel de biomarcadores inflamatorios, de reparación y tróficos descriptivos de la población con Trastorno por Uso de Alcohol (TUA) que presentan o no deterioro cognitivo.
2. Un panel de biomarcadores inflamatorios, de reparación y tróficos descriptivos de la población con demencia leve y severa que han presentado o no TUA.
3. La identificación de mediadores circulantes novedosos que puedan aportar luz a la etiopatogenia de los trastornos por usos de sustancias asociados a comorbilidad neurológica.
4. Una serie de recomendaciones aplicables a guías clínicas que ayuden a estratificar a los pacientes con trastorno por uso de sustancias que presenten complicaciones como la comorbilidad neurológica (deterioro cognitivo y demencias).
5. Un análisis de las diferencias de género en la expresión de estos biomarcadores en las mujeres con respecto a los hombres para poder abordar desde esta perspectiva un mejor diagnóstico, estratificación, tratamiento y seguimiento de las mismas.
6. La identificación de nuevos mecanismos patogénicos de trastornos por uso de sustancias que permitan desarrollar nuevas investigaciones sobre su patogenia e identificar nuevas dianas terapéuticas.

Este estudio de biomarcadores tiene varias vertientes de aplicabilidad clínica correspondientes a los ámbitos diagnóstico, pronóstico y terapéutico. Muestra una proyección de aplicabilidad de investigación traslacional, con posibilidad de desarrollar nuevas hipótesis experimentales e incluso de producir conocimiento protegible y explotable industrialmente. La aplicabilidad a la búsqueda de similitudes y diferencias entre los trastornos por usos de sustancias como el alcohol y patologías neurológicas como las demencias que se asocian a ellos, es de una gran relevancia clínica y científica.

Aplicabilidad Clínica

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. Estos resultados han reducido estas carencias de la siguiente manera:

- Mejora en la estratificación y fenotipado de pacientes con trastorno por uso de sustancia.
- Evaluar la elevada prevalencia de comorbilidad neurológica, la cual comparte en muchas ocasiones sintomatología y etiología con los trastornos por uso de sustancias y trastornos



psiquiátricos, complicando el tratamiento y la resolución del problema. Hemos implantado elementos objetivos más allá del criterio de temporalidad que permitan diferenciar un delirium o demencia y una depresión primaria de una inducida por el consumo de alcohol.

- Evaluar la elevada prevalencia de policonsumo, con una alta vulnerabilidad a la recaída que facilita el abandono terapéutico y acaba generando marginación creciente de los afectados.

- Proponer nuevas terapias eficaces o biomarcadores fiables de adicción que actúen como una herramienta complementaria para las entrevistas y guías diagnósticas. La identificación de biomarcadores de adicción va a ayudar a predecir el curso clínico y la gravedad del consumo y/o complicaciones de los pacientes adictos. Los resultados de este proyecto se deben aplicar al ámbito diagnóstico, para mejorar los procedimientos disponibles y consiguiendo una mejoría en la estratificación de los pacientes. Poniendo como ejemplo el TUA, la identificación de una disminución del factor de crecimiento BDNF como biomarcador de deterioro cognitivo nos está permitiendo hacer intervenciones de rehabilitación cognitiva complementaria al tratamiento del TUA, separando estos pacientes como una subclase específica. En el ámbito pronóstico la presencia de un biomarcador puede determinar el grado de gravedad de estos pacientes, como hemos visto en TUA con los niveles de NFL, BDNF, VEGF y quimioquinas en nuestros estudios. En el ámbito terapéutico el seguimiento de la eficacia de una terapia podría basarse no sólo en la mejoría clínica en base a los datos de los instrumentos estructurados de las entrevistas, sino a una prueba objetiva, un biomarcador de respuesta, que indicase que la terapia está siendo efectiva.

SÍNTESIS DE LOS ASPECTOS MÁS RELEVANTES QUE APORTA EL ESTUDIO:

Este proyecto ha permitido identificar a NFL, BDNF y VEGF, como factores degenerativos y neurotróficos, fundamentales en los procesos neuronales, como factores de gravedad de la adicción, y su estudio nos ha llevado a identificarlo como factores asociados al deterioro de las funciones cognitivas producido por el consumo abusivo de alcohol.

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

1. **Suárez J**, Khom S, Alén F, Natividad LA, Varodayan FP, Patel RR, Kirson D, Arco R, Ballesta A, Bajo M, Rubio L, Martin-Fardon R, Rodríguez de Fonseca F, Roberto M. Cessation of fluoxetine treatment increases alcohol seeking during relapse and dysregulates endocannabinoid and glutamatergic signaling in the central amygdala. *Addict Biol.* 2019 Jul 24:e12813. doi: 10.1111/adb.12813.
2. Ballesta A, Orio L, Arco R, Vargas A, Romero-Sanchiz P, Nogueira-Arjona R, de Heras RG, Antón M, Ramírez-López M, Serrano A, Pavón FJ, de Fonseca FR, **Suárez J**, Alen F. Bupropion, a possible antidepressant without negative effects on alcohol relapse. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019 Jun;29(6):756-765. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.03.012.
3. Silva-Peña D, Rivera P, Alén F, Vargas A, Rubio L, García-Marchena N, Pavón FJ, Serrano A, Rodríguez de Fonseca F, **Suárez J**. Oleylethanolamide Modulates BDNF-ERK Signaling and Neurogenesis in the Hippocampi of Rats Exposed to $\Delta(9)$ -THC and Ethanol Binge Drinking During Adolescence. *Front Mol Neurosci.* 2019 Apr 24;12:96. doi: 10.3389/fnmol.2019.00096.
4. Rivera P, Silva-Peña D, Blanco E, Vargas A, Arrabal S, Serrano A, Pavón FJ, Bindila L, Lutz B, Rodríguez de Fonseca F, **Suárez J**. Oleylethanolamide restores alcohol-



-
- induced inhibition of neuronal proliferation and microglial activity in striatum. *Neuropharmacology*. 2019 Mar 1;146:184-197. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.11.037.
5. Sampedro-Piquero P, Ladrón de Guevara-Miranda D, Pavón FJ, Serrano A, **Suárez J**, Rodríguez de Fonseca F, Santín LJ, Castilla-Ortega E. Neuroplastic and cognitive impairment in substance use disorders: a therapeutic potential of cognitive stimulation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Nov 24. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.11.015.
 6. Silva-Peña D, García-Marchena N, Alén F, Araos P, Rivera P, Vargas A, García-Fernández MI, Martín-Velasco AI, Villanúa MÁ, Castilla-Ortega E, Santín L, Pavón FJ, Serrano A, Rubio G, Rodríguez de Fonseca F, **Suárez J**. Alcohol-induced cognitive deficits are associated with decreased circulating levels of the neurotrophin BDNF in humans and rats. *Addict Biol*. 2019 Sep;24(5):1019-1033. doi: 10.1111/adb.12668.
 7. Rivera P, Fernández-Arjona MDM, Silva-Peña D, Blanco E, Vargas A, López-Ávalos MD, Grondona JM, Serrano A, Pavón FJ, Rodríguez de Fonseca F, **Suárez J**. Pharmacological blockade of fatty acid amide hydrolase (FAAH) by URB597 improves memory and changes the phenotype of hippocampal microglia despite ethanol exposure. *Biochem Pharmacol*. 2018 Nov;157:244-257. doi: 10.1016/j.bcp.2018.08.005.
 8. 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.
 9. Sanchez-Marin L, Pavon FJ, Decara J, **Suarez J**, Gavito A, Castilla-Ortega E, Rodriguez 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.
 10. García Marchena N, Araos P, Pavón FJ, Ponce G, Pedraz M, Serrano A, Arias F, Romero-Sanchiz P, **Suárez J**, Pastor A, De la Torre R, Torrens M, Rubio G, Rodríguez de Fonseca F. Psychiatric comorbidity and plasma levels of 2-acylglycerols in outpatient treatment alcohol users. Analysis of gender differences. *Adicciones*. 2016 Sep 29;29(2):83-96. doi: 10.20882/adicciones.728.
 11. 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.
 12. Garcia-Marchena N, Pavon 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, Rodriguez 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.
-



PUBLICACIONES CIENTÍFICAS GENERADAS (4):

Requena-Ocaña N, Araos P, Serrano-Castro PJ, Flores-López M, García-Marchena N, Oliver-Martos B, Ruiz JJ, Gavito A, Pavón FJ, Serrano A, Mayoral F, **Suarez J***, Fonseca FR. Plasma Concentrations of Neurofilament Light Chain Protein and Brain-Derived Neurotrophic Factor as Consistent Biomarkers of Cognitive Impairment in Alcohol Use Disorder. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 7;24(2):1183. doi: 10.3390/ijms24021183. PUBLICACIÓN EN ABIERTO

Vega-Núñez A, Gómez-Sánchez-Lafuente C, Mayoral-Cleries F, Bordallo A, Rodríguez de Fonseca F, **Suárez J***, Guzmán-Parra J. Clinical Value of Inflammatory and Neurotrophic Biomarkers in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines.* 2022 Jun 9;10(6):1368. doi: 10.3390/biomedicines10061368. PUBLICACIÓN EN ABIERTO

Flores-López M, García-Marchena N, Araos P, Requena-Ocaña N, Porrás-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.

Requena-Ocaña N, Flórez-López M, Papaseit E, García-Marchena N, Ruiz JJ, Ortega-Pizarro J, Serrano A, Pavón-Morón FJ, Farré M, **Suárez 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. PUBLICACIÓN EN ABIERTO

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.

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. PUBLICACIÓN EN ABIERTO

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. PUBLICACIÓN EN ABIERTO

Aranda J, Fernández-Arjona MM, 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. PUBLICACIÓN EN ABIERTO



López-Gambero AJ, Rodríguez de Fonseca F, Suárez J. Energy sensors in drug addiction: A potential therapeutic target. *Addict Biol* 2021 Mar;26(2):e12936. doi: 10.1111/adb.12936.

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, Torrens M, 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. PUBLICACIÓN EN ABIERTO

Ballesta A, Alen F, Orio L, Arco R, Vadas E, Decara J, Vargas A, Gómez de Heras R, Ramírez-López M, Serrano A, Pavón FJ, **Suárez J***, Rodríguez de Fonseca F. Abrupt cessation of reboxetine along alcohol deprivation results in alcohol intake escalation after reinstatement of drinking. *Addict Biol*. 2020 Aug 20:e12957. doi: 10.1111/adb.12957.

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 Jun 13:269881120928176. doi: 10.1177/0269881120928176.

Vidal R, García-Marchena N, O'Shea E, Requena-Ocaña N, Flores-López M, Araos P, Serrano A, **Suárez J**, Rubio G, de Fonseca FR, 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.

Sanchez-Marin L, Gavito AL, Decara J, Pastor A, Castilla-Ortega E, **Suárez 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.

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

22ª Reunión anual de la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC). 24-26 noviembre 2022. Pamplona.

Póster. Antonio J. López-Gambero, José Antonio Reyes, María del Mar Fernández-Arjona, Leticia Rubio, Patricia Rivera, Pedro J. Serrano-Castro, Fernando Rodríguez de Fonseca, Juan Suárez. Plasma endocannabinoids as potential biomarkers of type 2 diabetes mellitus in elderly patients with mild cognitive impairment.

21ª Reunión anual de la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC). 25-27 noviembre 2021. Málaga.

Oral. Antonio J. López-Gambero, Óscar Porrás-Perales, Nerea Requena-Ocaña, María Flores-



López, Leticia Rubio, Patricia Rivera, Fermín Mayoral-Cleries, Tomás Ojeda, Pedro J. Serrano-Castro, Fernando Rodríguez de Fonseca, Juan Suárez. Plasma endocannabinoids as potential biomarkers of cognitive decline related to hypometabolic brain regions.

14ª Jornadas de Género de la Sociedad Española de Patología Dual (SEPD). De las diferencias sexuales a la igualdad de género. 11 diciembre 2020. Virtual.

ePóster. C. Gómez Sánchez-Lafuente, J. Guzmán Parra, A. Vega Núñez, F. Rodríguez de Fonseca, J. Suarez. Patología Dual y género en la hospitalización en Unidades de Salud Mental.

22º Congreso de Patología Dual de la Sociedad Española de Patología Dual (SEPD). Adicciones y otros Trastornos Mentales. 16-19 noviembre 2020. Virtual.

ePóster. Nuria García Marchena, María Flores-López, Nerea Requena-Ocaña, Antonia Serrano, Francisco Javier Pavón, Suarez J, Roberto Muga, Rodríguez de Fonseca F. Evaluación de especies de LPA en plasma de pacientes con trastornos por uso de alcohol: potencial asociación con déficit cognitivos.

20ª Reunión anual de la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC). 21-23 noviembre 2019. Barcelona.

Póster P3.5. Laura Sánchez-Marín, Ana Luisa Gavito, Juan Decara, Fabrizia Guidotti, Antoni Pastor, Estela Castilla-Ortega, Juan Suárez, Rafael de la Torre, Francisco Javier Pavón, Fernando Rodríguez de Fonseca, Antonia Serrano. Effects of intermittent voluntary ethanol consumption on the endocannabinoid and other signaling systems related to neuroinflammation and emotional behavior.

1st International Congress and XLVI Jornadas Nacionales de SociDrogAlcohol. Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías. 7-9 marzo 2019. Málaga.

Oral Nº 39. Sánchez Marín L, García Marchena N, Requena N, Maza Quiroga R, Silva Peña D, Romero Sanchiz P, Pavón FJ, Suárez J, Serrano A, Rodríguez de Fonseca F. N-acyl-ethanolamide and BDNF in the plasma of patients with substance use and major depressive disorders.

Oral Nº 64. Vadas E, Medina D, Decara JM, Herrera Imbroda J, Mayoral Cleries F, Suárez J, Rodríguez de Fonseca F. Evaluation of the impact of chronic administration of the Spice cannabinoid drugs HU-210 and WIN 55,212-2 on the expression of the endogenous cannabinoid system and inflammatory biomarkers in the prefrontal cortex and dorsal striatum of Wistar rats.

PATENTES Y MODELOS DE UTILIDAD (en su caso):

TÍTULO: Composition and methods for enhancing or promoting a healthy metabolic aging.

AUTORES: Fernando Rodríguez de Fonseca, Juan Antonio Navarro Galera, Elena Baixeras Llano, Juan Manuel Decara del Olmo, Dina Medina Vera, Antonio Jesús López Gambero, Juan Suárez Pérez, Carlos Sanjuan Merino

NÚMERO DE SOLICITUD/PRIORIDAD: EP19382778.9

Nº SOLICITUD ESPAÑOLA: 300059223

FECHA DE PRESENTACIÓN: 9 de septiembre de 2019

ENTIDAD TITULAR: Servicio Andaluz de Salud, Euronutra S.L.



ÁMBITO: Europa

Entre los resultados esperados de nuestro trabajo, existe la posibilidad (aún por concretar) de patentar un panel diagnóstico o modelo de aplicación mediante la identificación de factores plasmáticos que permitan estratificar comorbilidades asociadas al trastorno por uso de alcohol (depresión, deterioro cognitivo), dirigidos específicamente a predecir una posible progresión a patologías neuropsicológicas.

BIBLIOGRAFÍA (4):

Requena-Ocaña N, Araos P, Serrano-Castro PJ, Flores-López M, García-Marchena N, Oliver-Martos B, Ruiz JJ, Gavito A, Pavón FJ, Serrano A, Mayoral F, **Suarez J***, Fonseca FR. Plasma Concentrations of Neurofilament Light Chain Protein and Brain-Derived Neurotrophic Factor as Consistent Biomarkers of Cognitive Impairment in Alcohol Use Disorder. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 7;24(2):1183. doi: 10.3390/ijms24021183. PUBLICACIÓN EN ABIERTO

Vega-Núñez A, Gómez-Sánchez-Lafuente C, Mayoral-Cleries F, Bordallo A, Rodríguez de Fonseca F, **Suárez J***, Guzmán-Parra J. Clinical Value of Inflammatory and Neurotrophic Biomarkers in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines.* 2022 Jun 9;10(6):1368. doi: 10.3390/biomedicines10061368. PUBLICACIÓN EN ABIERTO

Flores-López M, García-Marchena N, Araos P, Requena-Ocaña N, Porrás-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.

Requena-Ocaña N, Flórez-López M, Papaseit E, García-Marchena N, Ruiz JJ, Ortega-Pizarro J, Serrano A, Pavón-Morón FJ, Farré M, **Suárez 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. PUBLICACIÓN EN ABIERTO

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.

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. PUBLICACIÓN EN ABIERTO

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. PUBLICACIÓN EN ABIERTO

Aranda J, Fernández-Arjona MM, 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. PUBLICACIÓN EN ABIERTO

López-Gamero AJ, Rodríguez de Fonseca F, **Suárez J**. Energy sensors in drug addiction: A potential therapeutic target. *Addict Biol* 2021 Mar;26(2):e12936. doi: 10.1111/adb.12936.

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, Torrens M, 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. PUBLICACIÓN EN ABIERTO

Ballesta A, Alen F, Orio L, Arco R, Vadas E, Decara J, Vargas A, Gómez de Heras R, Ramírez-López M, Serrano A, Pavón FJ, **Suárez J***, Rodríguez de Fonseca F. Abrupt cessation of reboxetine along alcohol deprivation results in alcohol intake escalation after reinstatement of drinking. *Addict Biol.* 2020 Aug 20:e12957. doi: 10.1111/adb.12957.

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 Jun 13:269881120928176. doi: 10.1177/0269881120928176.

Vidal R, García-Marchena N, O'Shea E, Requena-Ocaña N, Flores-López M, Araos P, Serrano A, **Suárez J**, Rubio G, de Fonseca FR, 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.

Sanchez-Marin L, Gavito AL, Decara J, Pastor A, Castilla-Ortega E, **Suárez 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.

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



AGRADECIMIENTOS:

Centro Provincial de Drogodependencia de Málaga y Servicios de Neurología y Salud Mental del Hospital Regional Universitario de Málaga

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

juan.suarez@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>).