



PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SUBVENCIONADOS EN 2010.
DELEGACIÓN DEL GOBIERNO PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS

Investigador	GUERRI SIRERA, Consuelo
Nº Expediente	2010/037
Entidad	FUNDACIÓN DE LA COMUNIDAD VALENCIANA CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRÍNCIPE FELIPE
Centro	CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRÍNCIPE FELIPE
Nombre Proyecto	Papel de la activación del sistema innato inmunitario y de la glia en el daño cerebral inducido por el consumo de alcohol.
Número Anualidades	3
Primera Anualidad	35.000,00
Segunda Anualidad	26.000,00
Tercera Anualidad	28.900,00
Importe Concedido Total	89.900,00

Resumen Evidencias recientes demuestran el papel de las células gliales y de la respuesta innata inmune, en procesos de neuroinflamación, daño cerebral y neurodegeneración. Estas evidencias también indican la participación de los receptores TLRs (Toll-like), principales receptores que participan en la respuesta inmune, en las enfermedades neurodegenerativas. Nuestros resultados recientes, tanto en animales adolescentes con dosis intermitentes de alcohol como en adultos con un consumo crónico, demuestran que el alcohol causa muerte neuronal y ésta se asocia con un aumento de mediadores inflamatorios, como citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1 β) y otros compuestos como iNOS y COX-2, en ciertas regiones cerebrales. Hemos sido los primeros en demostrar que el mecanismo molecular de la neuroinflamación tiene lugar mediante una activación de los receptores TLR4 y los IL-1RI en las células gliales. El etanol simula a los ligandos de estos receptores promoviendo su dimerización y señalización que conlleva a la activación nuclear de factores de transcripción (NFkB, AP-1) y a la síntesis de mediadores inflamatorios que causan daño neuronal. Hemos demostrado que el bloque de estos receptores en células en cultivo o la carencia de estos en ratones (TLR4^{-/-}), elimina casi por completo la activación de la microglia y astrogliosis y el daño neuronal que induce al consumo de alcohol. Sin embargo, pensamos que hay otros receptores TLRs que podrían participar en la neuroinflamación. En base a estos resultados, la hipótesis que proponemos es que el etanol, a través de su interacción con ciertos microdominios lipídicos de la membrana (*lipid rafts*) recluta y activa a varios TLRs (TLR4, TLR2) en las células gliales promoviendo su señalización y síntesis de mediadores inflamatorios que conllevan a muerte neuronal, daño en la estructura de la mielina (como se observa en alcohólicos) y a alteraciones cognitivas y conductuales. Para abordar esta hipótesis los objetivos que proponemos son: 1) Evaluar las interacciones entre etanol y los receptores TLR4 y/o TLR2 en células de microglia y de astrogliosis en cultivo, 2) Evaluar si la eliminación de los receptores TLR2 en ratones (TLR2^{-/-}) previene en parte los efectos neurotóxicos del etanol, 3) Estudiar cambios en la expresión de proteínas asociadas a la mielina, como la MBP (proteína básica de la mielina), la OMP (Myelin oligodendrocyte glycoprotein, y la CNPasa (2-3 cyclin nucleotide phosphohydrolasa) en ratones con un consumo crónico o agudo de alcohol. 4) Estudiar si el consumo de alcohol durante la adolescencia induce



PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SUBVENCIONADOS EN 2010.
DELEGACIÓN DEL GOBIERNO PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS

cambios epigenéticos que puedan, en parte, subyacer tanto las alteraciones cognitivas como la mayor predisposición al abuso de alcohol en la fase adulta.