

AYUDAS ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE DROGODEPENDENCIAS EN EL AÑO 2015.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Laura Orio Ortiz
Número de expediente: 2015I005
Entidad: UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Tipo de investigación: Básica
Nombre del proyecto: <i>Consumo abusivo de alcohol: prevención del daño y mecanismos neuroprotectores por oleoitanolamida y derivados</i>
Número de anualidades: 3 1ª anualidad: 68.058€ 2ª anualidad: 8.000€ 3ª anualidad: 30.000€ Total concedido: 106.058€
<p>RESUMEN DEL PROYECTO:</p> <p>El llamado <i>binge drinking</i>, <i>botellón</i> o consumo intensivo de alcohol en atracón es la forma de abuso de alcohol más prevalente entre jóvenes en Europa y EE.UU. Este consumo de alcohol tipo <i>binge</i> altera la neurofisiología del cerebro, ocasiona consecuencias comportamentales negativas duraderas a largo plazo y predispone al desarrollo de una dependencia al alcohol. El <i>binge drinking</i> altera la respuesta inmune e induce neuroinflamación y neurotoxicidad. Nuestro equipo de investigación ha demostrado previamente que el pre-tratamiento sistémico durante períodos de <i>binge</i> alcohólico con el factor intestinal oleoitanolamida (OEA), una aciletanolamida no cannabonomimética, reduce la neuroinflamación y señales de daño cerebral asociados a este tipo de consumo en la corteza frontal de ratas. El mecanismo por el cual la OEA podría ser neuroprotectora frente al abuso de alcohol está relacionado con la inhibición del sistema inmune innato a través de los receptores Toll-like (TLR)-4 y una potente acción antioxidante. La OEA también reduce la inflamación periférica tras la administración de LPS o alcohol. En este proyecto pretendemos estudiar los mecanismos específicos que podrían contribuir a la neuroprotección observada con OEA frente al daño ocasionado por el alcohol, incluyendo efectos sobre la permeabilidad intestinal y la integridad de la barrera hematoencefálica. Además, se pretenden estudiar los efectos de la OEA sobre otros órganos dañados por el alcohol como el hígado, sobre el comportamiento motivacional/anímico durante la abstinencia y el deterioro cognitivo en enfermedades relacionadas con el abuso de alcohol y con un claro componente neuroinflamatorio, como la encefalopatía de Wernicke. Finalmente, se pretende hacer una pequeña aproximación a humanos (se dispone ya de la muestra) investigando la utilidad de OEA y otras sustancias relacionadas como biomarcadores de daño y su aplicación/ventana terapéutica en casos de intoxicación etílica.</p> <p>Para desarrollar este proyecto partimos de la hipótesis de que la OEA endógena se libera como respuesta al daño ocasionado por el abuso de alcohol como un factor homeostático y neuroprotector. La administración exógena de OEA posee potentes acciones antiinflamatorias y reguladoras del sistema inmune que inhiben ciertos mecanismos de daño, que podrían implicar al eje intestino-hígado-cerebro. Así, la OEA podría inhibir la entrada de microorganismos patógenos desde el intestino a la circulación portal y sistémica actuando sobre la permeabilidad intestinal alterada tras el alcohol y prevenir que esta inflamación periférica amplifique las señales inflamatorias en el cerebro a través de una acción localizada en los vasos endoteliales de la barrera hematoencefálica. El uso de OEA como agente neuroprotector podría extenderse a un tratamiento sintomático del síndrome de abstinencia o como antídoto frente a intoxicaciones etílicas.</p>

OBJETIVO GENERAL

El objetivo general de este proyecto es profundizar en los mecanismos que podrían contribuir a la neuroprotección de OEA observada tras el consumo abusivo de alcohol, incluyendo efectos sobre la permeabilidad intestinal y la integridad de la barrera hematoencefálica. Además, se pretenden estudiar los efectos de la OEA sobre otros órganos afectados por el alcohol como el hígado, sobre el comportamiento motivacional durante la abstinencia y el deterioro cognitivo en enfermedades relacionadas con el abuso de alcohol y con un claro componente neuroinflamatorio como la encefalopatía de Wernicke. Finalmente, se pretende hacer una pequeña aproximación a humanos (estudio parcial) investigando su utilidad como biomarcador de daño (humanos/animales) y su aplicación/ventana terapéutica en casos de intoxicación etílica (animales).

Objetivos específicos:

1. Estudiar si la OEA afecta a la permeabilidad intestinal modulando el incremento plasmático de PAMPs y proteínas de fase aguda, la traslocación bacteriana y/o las uniones estrechas del endotelio intestinal tras un protocolo de intoxicación alcohólica.
2. Estudiar si el abuso de alcohol tipo binge produce una disfunción de la barrera hematoencefálica y si la OEA tiene efectos sobre la expresión y actividad de MMP 2/9, de laminina, y afecta a la extravasación de IgG protegiendo del posible daño ocasionado por el alcohol en la vasculatura cerebral.
3. Estudiar los efectos de la OEA sobre el comportamiento motivacional/anímico, especialmente la anhedonia, la ansiedad y el estado depresivo, durante el estado de abstinencia tras episodios de binge alcohólico.
4. Estudiar los efectos de la OEA en un modelo animal de encefalopatía de Wernicke sobre la expresión de marcadores inflamatorios y el deterioro cognitivo.
5. Extrapolación a humanos (estudio parcial, análisis de muestras plasmáticas).
 - 5.1. Estudiar la expresión endógena en plasma y cerebro de OEA y otras NAEs tras un protocolo de binge en animales
 - 5.2. Análisis de parámetros neuroinflamatorios y de los niveles plasmáticos de OEA y otras NAEs en jóvenes consumidores habituales de alcohol de forma intensiva frente a un grupo control (se dispone ya de las muestras de plasma de humanos, ver metodología). Correlación de parámetros inflamatorios y NAEs.
6. Estudiar el potencial terapéutico de la OEA, de agonistas PPAR α y/o otras NAEs (en caso de encontrarse en objetivo 5):
 - 6.1. sobre otras estructuras cerebrales como el hipocampo u otros órganos dañados por el alcohol como el hígado
 - 6.2. como antídoto, es decir, de forma posterior a un episodio de intoxicación alcohólica (y no como pretratamiento) en ratas adolescentes.



HIPÓTESIS:

1. La OEA puede afectar a la permeabilidad intestinal y traslocación bacteriana incrementados por el abuso de alcohol, inhibiendo la entrada de PAMPS y componentes bacterianos como el LPS al torrente circulatorio y previniendo así la amplificación de la señal periférica inflamatoria que contribuye a la neuroinflamación vía activación de TLR4.
2. El abuso de alcohol tipo binge provoca una disfunción de la barrera hematoencefálica permitiendo el paso de moléculas proinflamatorias desde la periferia hasta el cerebro, y la OEA podría prevenir esta permeabilidad mediante una acción en las MMPs como un mecanismo adicional antiinflamatorio y neuroprotector.
3. La OEA y otras NAEs relacionadas se liberan en sangre y/o cerebro tras episodios de binge alcohólico tanto en animales como en humanos, como un mecanismo homeostático para proteger frente al daño ocasionado por el alcohol, por lo que podrían ser biomarcadores del inicio de mecanismos que contribuyen al daño ocasionado por el alcohol.
4. El efecto antiinflamatorio de la OEA protege frente a la neurodegeneración y el deterioro cognitivo en patologías asociadas al abuso de alcohol y con un claro componente neuroinflamatorio como la encefalopatía de Wernicke.
5. La administración de OEA de forma posterior a una intoxicación etílica podría servir como antídoto para frenar los mecanismos de daño cerebral y/o hepático y usarse también para tratar la abstinencia alcohólica si tuviera efectos sobre el comportamiento motivacional/anímico.