

## AYUDAS ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE ADICCIONES EN EL AÑO 2017.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL: ANTONIA SERRANO CRIADO**

**Número de expediente: 20171043**

**Entidad: FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA INVESTIGACIÓN DE MÁLAGA EN BIOMEDICINA Y SALUD (FIMABIS)**

**Tipo de investigación:**

**Nombre del proyecto: Consumo de alcohol durante la adolescencia: papel del sistema endocannabinoide en el desarrollo de adicción al alcohol y trastornos afectivos y de ansiedad comórbidos**

**Número de anualidades: 3**

**1ª anualidad: 60.658€**

**2ª anualidad: 22.505€**

**3ª anualidad: 6.624€**

**Total concedido: 89.787€**

### RESUMEN DEL PROYECTO:

El consumo excesivo de alcohol entre los adolescentes se ha convertido en un serio problema social y sanitario, con efectos negativos no sólo a corto plazo (intoxicaciones agudas, accidentes...) sino también a largo plazo por el riesgo asociado al desarrollo de trastornos por uso de sustancias (principalmente alcohol, pero también a otras drogas de abuso). Numerosas evidencias han demostrado el impacto negativo del consumo de alcohol en el cerebro de adolescentes, dañando y alterando circuitos cerebrales de gran importancia, lo cual aumentaría la probabilidad de sufrir problemas con el alcohol en el futuro. Otra de las consecuencias negativas del uso nocivo del alcohol durante la adolescencia es la presencia de trastornos mentales adicionales (comorbilidad psiquiátrica). Entre las psicopatologías comórbidas son frecuentes los trastornos del estado de ánimo (principalmente depresión mayor) y los trastornos de ansiedad. Por lo tanto, es necesario un mejor conocimiento de las neuroadaptaciones que se producen por el consumo abusivo de alcohol durante la adolescencia para el desarrollo de terapias de prevención y tratamiento. En este contexto, el sistema endocannabinoide (SEC) representa una nueva diana terapéutica. Éste es un sistema de señalización de naturaleza lipídica implicado en las propiedades adictivas del alcohol y en la modulación del comportamiento emocional. El presente proyecto pretende comprobar la hipótesis de que un consumo excesivo de alcohol durante la adolescencia altera la señal endocannabinoide, contribuyendo al desarrollo de trastornos por uso de alcohol en la edad adulta.

Con este fin, se plantea un estudio con un enfoque traslacional en dos bloques de trabajo:

En el primer de bloque de trabajo, se plantea continuar con el reclutamiento de pacientes para ampliar la cohorte y tener un número suficientemente amplio de pacientes que solicitan tratamiento por trastornos por uso de alcohol. Los objetivos que se proponen para el estudio clínico son: 1) Continuar con el reclutamiento de pacientes con trastornos por uso de alcohol que reclaman tratamiento y controles sin antecedentes de consumo comparables en edad, género y peso al grupo alcohol. 2) Evaluación clínica y perfil socio-demográfico de los participantes mediante entrevistas personales de diagnóstico. 3) Determinar los niveles circulantes de endocannabinoides (y otras aciletanolamidas relacionadas estructuralmente con la AEA) y cortisol, y caracterizar la expresión génica y proteica del SEC en las células mononucleares de sangre periférica de los pacientes y controles. 4) Estudiar la relación de estos lípidos transmisores con la edad de inicio del consumo así como con la presencia de comorbilidad psiquiátrica afectiva.

El segundo bloque de trabajo se centra en la validación en modelos animales de exposición a alcohol

durante la adolescencia y en modelos de dependencia. Los objetivos dentro de este bloque de estudio son: 1) Caracterizar el impacto del consumo abusivo de alcohol en animales adolescentes sobre el SEC en aquellas áreas cerebrales implicadas en el desarrollo de la adicción y el procesamiento emocional (principalmente corteza prefrontal, amígdala e hipocampo). 2) Evaluar el impacto de esa señal endocannabinoide alterada durante el consumo de alcohol adolescente sobre el posterior desarrollo de problemas de abuso y/o dependencia así como la emergencia de trastornos afectivos comórbidos. 3) Evaluar el efecto de la administración de fármacos moduladores de la señal endocannabinoide (ligandos naturales, agonistas/antagonistas CB2, inhibidores de las enzimas de degradación...) sobre el consumo y preferencia por alcohol, intensidad del síndrome de abstinencia y estado emocional negativo en animales con un historial de consumo durante la adolescencia.

En definitiva, estos estudios nos darán una información de gran valor sobre el papel de la señalización mediada por endocannabinoides en el desarrollo de trastornos por uso de alcohol debido al uso nocivo del alcohol durante la adolescencia. Esto nos ayudará a definir una nueva potencial diana terapéutica así como a evaluar el riesgo real a medio y largo plazo del binge drinking en la salud de nuestros jóvenes desde un modelo animal.

### **HIPÓTESIS:**

La adolescencia es un periodo de alta vulnerabilidad a las drogas de abuso. El alcohol se encuentra entre las drogas de inicio más temprano y de mayor prevalencia de consumo entre los adolescentes. La ingesta de alcohol durante la adolescencia conlleva importantes cambios estructurales y funcionales en el cerebro, aumentando la tendencia a un posterior desarrollo de trastornos por uso de alcohol. Entre otros sistemas neurotransmisores y neuromoduladores, el SEC está implicado en comportamientos asociados a la dependencia alcohólica y en la modulación del comportamiento emocional. La hipótesis general de esta propuesta es que el consumo abusivo de alcohol durante la adolescencia alteraría la vía de señalización mediada por el SEC, contribuyendo en la transición al desarrollo de problemas de abuso y/o dependencia alcohólica y a la aparición de un estado afectivo negativo.

Las hipótesis específicas son las siguientes:

H1: Pacientes diagnosticados con trastornos por uso de alcohol que solicitan tratamiento presentarían alteraciones en las concentraciones plasmáticas de endocannabinoides (aciletanolamidas y acilgliceroles) y en la expresión de sus receptores y enzimas metabólicas en células mononucleares.

H2: Alteraciones de endocannabinoides podrían asociarse con variables asociadas al consumo de alcohol: edad de inicio del consumo, duración del consumo problemático, tiempo de abstinencia, gravedad del trastorno, etc.

H3: Alteraciones de endocannabinoides podrían asociarse con el diagnóstico y la prevalencia de comorbilidad psiquiátrica de trastornos afectivos y de ansiedad.

H4: En modelos animales, el consumo de alcohol durante la adolescencia alteraría la vía de señalización mediada por el SEC en áreas cerebrales relacionadas con la adicción y el procesamiento emocional

H5: La alteración de la señal endocannabinoide durante la adolescencia podría persistir en la edad adulta, contribuyendo a una mayor vulnerabilidad al desarrollo de conductas adictivas de alcohol y a la aparición de un estado afectivo negativo.

### **OBJETIVOS:**

El objetivo general de este estudio es caracterizar los efectos del consumo de alcohol durante la adolescencia sobre la función endocannabinoide; y la implicación de la señalización endocannabinoide alterada sobre el desarrollo de trastornos por uso de alcohol así como a la presencia de trastornos afectivos

comórbidos.

El presente proyecto es un estudio traslacional sobre alcohol que se fundamenta en 2 bloques complementarios de trabajo: a) estudios clínicos y b) estudios básicos; los cuáles se han planteado y diseñado en función de los siguientes objetivos específicos:

Objetivo 1. Continuar con el reclutamiento de pacientes con trastornos por uso de alcohol que reclaman tratamiento y controles sin antecedentes de consumo comparables en edad, género y peso al grupo alcohol.

Objetivo 2. Evaluación clínica y perfil socio-demográfico de los participantes mediante entrevistas personales de diagnóstico.

Objetivo 3. Determinar los niveles circulantes de endocannabinoides (y otras aciletanolamidas relacionadas estructuralmente con la AEA) y cortisol, y caracterizar la expresión génica y proteica del SEC en las células mononucleares de sangre periférica de los pacientes y controles del Objetivo 1.

Objetivo 4. Estudiar la relación de estos lípidos transmisores con la edad de inicio del consumo así como con la presencia de comorbilidad psiquiátrica afectiva.

Objetivo 5. Caracterizar el impacto del consumo abusivo de alcohol en animales adolescentes sobre el SEC en aquellas áreas cerebrales implicadas en el desarrollo de la adicción y el procesamiento emocional (principalmente corteza prefrontal, amígdala e hipocampo).

Objetivo 6. Evaluar el impacto de esa señal endocannabinoide alterada durante el consumo de alcohol adolescente sobre el posterior desarrollo de problemas de abuso y/o dependencia así como la emergencia de trastornos afectivos comórbidos.

Objetivo 7. Evaluar el efecto de la administración de fármacos moduladores de la señal endocannabinoide (ligandos naturales, agonistas/antagonistas CB2, inhibidores de las enzimas de degradación...) sobre el consumo y preferencia por alcohol, intensidad del síndrome de abstinencia y estado emocional negativo en animales con un historial de consumo durante la adolescencia.