

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

**INVESTIGADORA PRINCIPAL: M<sup>a</sup> ESTHER O'SHEA GAYA**

**Número de expediente: 2017I017**

**Entidad: UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**Tipo de investigación:**

**Nombre del proyecto: Implicación del AhR en la disfunción cognitiva inducida por el consumo intensivo (binge) de etanol**

**Número de anualidades: 3**

**1<sup>a</sup> anualidad: 56.690€**

**2<sup>a</sup> anualidad: 24.690€**

**3<sup>a</sup> anualidad: 11.868€**

**Total concedido: 93.248€**

### RESUMEN DEL PROYECTO:

En el presente proyecto se determinará si la modulación farmacológica de la actividad del receptor AhR podría representar una aproximación eficaz en la prevención de la pérdida de memoria producida por el consumo de etanol. Para ello se estudiará el efecto de la modulación de AhR sobre los cambios cognitivos producidos por el consumo de etanol. Además, para estudiar el mecanismo por el cual se produce la protección se evaluará el efecto de la modulación del AhR sobre estrés oxidativo, neuroinflamación y parámetros metabólicos relacionados con la disfunción mitocondrial. Se evaluará el efecto de la modulación de AhR sobre la transmisión glutamatérgica, y en particular en aquellos parámetros relacionados con la plasticidad neuronal y la potenciación a largo plazo. Finalmente, se estudiará el efecto del etanol sobre la expresión de miR-125b y la implicación de este en los efectos de la droga sobre la memoria, además de su posible uso como biomarcador de disfunción cognitiva inducida por etanol.

### HIPÓTESIS:

La modulación de la actividad del receptor AhR previene las alteraciones neurobiológicas que participan en los déficits de memoria producidos por el consumo intensivo de etanol.

Las evidencias que sustentan esta hipótesis son las siguientes:

- El consumo intensivo de etanol produce daños cognitivos duraderos, principalmente sobre la memoria y asociado con cambios neurobiológicos en hipocampo. (Pascual et al., 2007; Spear et al., 2015).
- El consumo intensivo de etanol produce un incremento en el estrés oxidativo y neuroinflamación procesos que están ligados a la disfunción metabólica de la mitocondria (Bailey, 2003; Reddy et al., 2003; Johnsen-Soriano et al., 2007; Almansa et al., 2009; Alfonso-Loeches et al., 2010; Finnerty et al., 2015; Tapia-Rojas et al. 2017).
- Los procesos oxidativos e inflamatorios participan en daños cognitivos en numerosas enfermedades neurodegenerativas (Ryan et al., 2016; Rosenberg, 2017; Zakaria et al., 2017).
- El AhR es un factor importante en la regulación de los procesos oxidativos e inflamatorios (Dietrich et al., 2006, Nannelli et al., 2009; Vogel et al., 2014).

Por tanto, se espera que la regulación de AhR prevenga los procesos oxidativos, de disfunción metabólica mitocondrial e inflamatorios inducidos por el consumo de etanol.

- Datos de un ensayo piloto realizado en nuestro laboratorio muestran que la modulación del AhR previene frente a déficits de memoria producidos por el consumo intensivo y repetido de alcohol.

## **OBJETIVO**

Determinar si la modulación farmacológica de la actividad del receptor AhR podría representar una aproximación eficaz en la prevención de la pérdida de memoria producida por el consumo de etanol. Para ello se estudiará el efecto de la modulación de AhR sobre los cambios cognitivos producidos por el consumo de etanol. Además, para estudiar el mecanismo por el cual se produce la protección se evaluará el efecto de la modulación del AhR sobre estrés oxidativo, neuroinflamación y parámetros metabólicos relacionados con la disfunción mitocondrial. Se evaluará el efecto de la modulación de AhR sobre la transmisión glutamatérgica, y en particular en aquellos parámetros relacionados con la plasticidad neuronal y la potenciación a largo plazo. Finalmente, se estudiará el efecto del etanol sobre la expresión de miR-125b y la implicación de este en los efectos de la droga sobre la memoria, además de su posible uso como biomarcador de disfunción cognitiva inducida por etanol.