



JUSTIFICACION DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS

MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1ª ANUALIDAD	2ª ANUALIDAD	3ª ANUALIDAD	MEMORIA FINAL	X
--------------	--------------	--------------	---------------	---

Número Expediente: PR29/11-18295

Investigador Principal: LAURA ORÍO ORTIZ

Equipo de investigación:

Raquel Gómez de Heras
Borja García-Bueno
Francisco Alén Fariñas
María Teresa Ramírez López

Título del Proyecto o subproyecto: COMPLICACIONES DERIVADAS DEL CONSUMO DE ALCOHOL Y COCAÍNA: UN ENFOQUE EN NEUROINFLAMACIÓN.

Título del Proyecto coordinado en el que se integra (Sólo en caso de ser un subproyecto):

Organismo: UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Centro: FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Departamento: PSICOBIOLOGÍA

Comunidad Autónoma: MADRID

Duración: 3 años

Fecha de inicio: 08/11/2011

Fecha de finalización: 08/11/2014; ampliación 6 meses: 08/05/2015

Año Convocatoria: 2011

Área Temática: DROGODEPENDENCIAS:

- (1): Determinantes biológicos y culturales del policonsumo de drogas
- (4): Comorbilidad y complicaciones derivadas del consumo de cocaína y de alcohol

Palabras Clave: alcohol, cocaína, neuroinflamación, neurotoxicidad, aciletanolamidas, PPARalpha, oleoiletanolamida.

RESUMEN: (Objetivo, ámbito de estudio, sujetos de estudio, instrumentalización, resultados, conclusiones. Máximo 2.000 palabras.)

OBJETIVO:

El consumo abusivo de alcohol provoca una respuesta neuroinflamatoria que podría tener consecuencias en la toxicidad y daño cerebral. Una respuesta inflamatoria/inmune anómala tras la toma de alcohol podría ser causa de la disfunción del SNC observada tras el consumo crónico e influenciar la progresión de otras enfermedades neuropsiquiátricas que cursan con neuroinflamación. Además, el alcohol se consume frecuentemente de forma concomitante con otras drogas como la cocaína. En los últimos años se ha comenzado a caracterizar la respuesta inflamatoria tras el consumo de alcohol, pero poco se sabe sobre los mecanismos de daño y sobre el efecto que el consumo concomitante de



cocaína podría ocasionar en términos de respuesta neuroinflamatoria. Este proyecto pretende caracterizar la respuesta neuroinflamatoria tras varios protocolos de consumo de alcohol, y estudiar el efecto del consumo concomitante de cocaína. Además, se pretenden estudiar a fondo los mecanismos moleculares mediante el uso de herramientas farmacológicas con potencial anti-inflamatorio como las aciletanolamidas (lípidos transmisores) oleiletanolamida y palmitoiletanolamida, e indigar en la influencia anti-inflamatoria del receptor nuclear PPAR α mediante el uso de animales knock-out para dicho receptor.

RESULTADOS:

El proyecto ha generado la siguiente producción científica: 4 artículos directamente relacionados con el contenido del proyecto, 3 artículos indirectamente relacionados, 3 artículos que están en preparación (dos de ellos directamente relacionados) y un capítulo de libro. Las revistas científicas en que se han publicado como consecuencia directa de la acción están todas indexadas en JCR con un índice de impacto medio entre 4,7 y 5,9. Se han presentado 12 comunicaciones científicas directamente relacionadas con el proyecto a congresos y 5 comunicaciones científicas de temas indirectamente relacionados. (En total, 7 ponencias internacionales y 10 nacionales). El IP ha recibido el **premio de la Sociedad Internacional de Investigación sobre drogas** por este trabajo. **La difusión e impacto de los resultados del proyecto** ha sido enorme, **tanto a nivel nacional como internacional**: el trabajo ha sido portada de los principales medios de prensa nacionales, numerosas entrevistas en radios de ámbito nacional e internacional, informativos en televisión, canal 24h, twitter y numerosas redes sociales. Además, dentro del plan de difusión y formación, se han dado seminarios comunicando parte de los resultados del proyecto a los alumnos de postgrado del Máster Oficial en Psicofarmacología y drogas de abuso de la UCM y se han publicado noticias de divulgación en el boletín Redescubre (información científica de la OTRI) de la UCM, se ha realizado una Tesis Doctoral con los resultados del proyecto y dirigido 6 Trabajos Fin de Máster directamente relacionados (más 1 indirectamente relacionado). A pesar de que la financiación de este proyecto para personal fue muy escasa, pudiéndose sólo financiar 1 técnico de laboratorio durante el primer año para la puesta a punto de técnicas, se ha conseguido que esa misma persona se iniciara y finalizara con éxito la Tesis Doctoral sobre el contenido de este proyecto. En global, los resultados del proyecto han sido satisfactorios. El cumplimiento de los objetivos propuestos inicialmente ha permitido confirmar la mayoría de nuestras hipótesis, y nos abre nuevas incógnitas que plantear para futuras investigaciones en el campo de las drogodependencias.

CONCLUSIONES:

1. El tipo de consumo de alcohol que produce mayor impacto en términos de neuroinflamación y daño cerebral es el consumo intensivo de alcohol o *binge drinking* (frente a la administración aguda o crónica de alcohol).
2. Este consumo de alcohol tipo *binge* se ha modelizado en animales de experimentación mediante administraciones intragástricas de altas concentraciones de alcohol que mantienen niveles de intoxicación de alcohol en sangre relativamente constantes.
3. La respuesta inflamatoria tras el protocolo de consumo intensivo de alcohol se observa inmediatamente tras el protocolo, viéndose alterados la mayoría de los marcadores de neuroinflamación entre las 1h y las 6h tras la última administración de alcohol. Sin embargo, los niveles de corticosterona en sangre permanecen regulados al alza incluso 24h tras el binge alcohólico.
4. El consumo de alcohol tipo binge produce una activación de los receptores de inmunidad innata tipo toll (Toll like receptors, TLR4) y modifica su cascada de señalización intracelular, activando la vía del factor de transcripción NF- κ B, liberando citoquinas (TNF- α , IL-1 β) y quimioquinas (MCP-1) y enzimas proinflamatorias (COX-2, iNOS).



5. Como consecuencia de esta respuesta neuroinflamatoria exacerbada tras el binge con alcohol, se produce peroxidación lipídica, activación de caspasas apoptóticas (8 y 3) y se liberan marcadores de daño celular como HMGB1, que activa de nuevo la vía de TLR4 produciendo mayor neuroinflamación y daño en la corteza frontal.

6. La co-administración de cocaína y distintos protocolos de alcohol no incrementa de manera significativa la respuesta inflamatoria al alcohol, y tampoco modifica los niveles de alcohol en sangre.

7. La cocaína no potencia el daño oxidativo en la corteza frontal tras el consumo de alcohol, sino que parece ejercer un papel selectivo específico sobre el estriado, donde aumenta la producción de malondialdehído (MDA, marcador de peroxidación lipídica) independientemente de su co-administración con alcohol.

8. El lípido transmisor oleoiletanolamida (OEA), perteneciente a la familia de las aciletanolamidas (análogos cannabinoides), es capaz de inhibir la activación neuroinmune tras el consumo de alcohol tipo binge, inactivando la vía de daño HMGB1/ TLR4/ NF- κ B. Como consecuencia, la OEA reduce la liberación de citoquinas, quimioquinas y enzimas pro-inflamatorias, reduce la peroxidación lipídica y la vía de las caspasas apoptóticas, disminuyendo el daño neuronal tras el consumo intensivo de alcohol.

9. El pretratamiento con OEA disminuye la liberación de corticosterona tras el consumo intensivo de alcohol sin modificar el metabolismo del alcohol (niveles de alcohol en sangre).

10. La administración de OEA presenta gran potencial para tratar aspectos relacionados con el abuso de alcohol y el alcoholismo, puesto que, además de su papel anti-inflamatorio y neuroprotector, inhibe la auto-administración de alcohol, evita la recaída y atenúa determinados aspectos del síndrome de abstinencia al alcohol.

11. Puesto que el alcohol aumenta la permeabilidad intestinal a endotoxinas, agravando la inflamación que produce de por sí la sustancia, se ha estudiado el papel de la OEA, y de otra aciletanolamida, la PEA, en un modelo de neuroinflamación inducida por LPS. Tanto OEA como PEA ejercen potentes efectos antiinflamatorios, aunque la OEA es más beneficiosa para tratar aspectos motivacionales, tales como la anhedonia, estado emocional negativo que se produce también durante el síndrome de abstinencia al alcohol.

12. Los niveles de OEA en sangre incrementan tras la exposición a alcohol como un mecanismo homeostático de respuesta al daño ocasionado por el alcohol. Otro mecanismo homeostático de defensa inducido por la OEA y la PEA es la potenciación de la hipotermia inducida tras condiciones experimentales de neuroinflamación (LPS). La OEA y la PEA reducen la expresión de marcadores de fiebre en el hipotálamo producidos durante la neuroinflamación, con el fin de mantener estable la temperatura corporal.

13. El mecanismo por el que la OEA reduce la ingesta de alcohol implica a los receptores nucleares PPAR- α . El receptor PPAR- α parece ejercer un efecto neuroprotector frente a la inflamación también a nivel fisiológico, puesto que la carencia de dicho receptor aumenta los niveles de marcadores neuroinflamatorios en la corteza cerebral.

14. En carencia del receptor PPAR- α y bajo estimulación del alcohol se produce una reorganización de las isoformas de PPAR a favor de la gamma, produciéndose una regulación al alza de PPAR- γ en la corteza cerebral, posiblemente como mecanismo protector frente al daño múltiple que supone la carencia de PPAR- α y la administración de alcohol, ambos factores pro-inflamatorios.



15. En consumidores de alcohol tipo *binge* se ha detectado la presencia de citoquinas pro-inflamatorias en plasma, tales como IL-6, y elevación de TLR4, MyD88 y NF- κ B en células polimorfonucleares sanguíneas. La presencia de inflamación en consumidores de alcohol tipo *binge* es dependiente de sexo: estos marcadores pro-inflamatorios aparecen regulados al alza en mujeres consumidoras y no existe efecto en consumidores varones, a pesar de que el consumo de alcohol es algo más elevado en los varones.

ARTÍCULOS PUBLICADOS, PONENCIAS, COMUNICACIONES, LIBROS/CAPÍTULOS, TESIS DOCTORALES, TRABAJOS DE GRADO Y CUALQUIER OTRA PRODUCCIÓN CIENTÍFICA GENERADA COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN: Se adjuntará una separata en papel de cada uno de ellos junto con la memoria técnica de la anualidad correspondiente y se remitirá una copia en formato digital a pndinvestigacion@msssi.es para el fondo bibliográfico de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

ARTICULOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LA ACTIVIDAD:

1. Antón M, Alén F, Gómez de Heras R, Serrano A, Pavón FJ, Leza JC, García-Bueno B, Rodríguez de Fonseca F, Orio L. **Oleylethanolamide prevents neuroimmune HMGB1/TLR4/NF- κ B danger signaling, oxidative stress and pro-apoptotic caspase-3 in frontal cortex after ethanol binge administration.** *Addiction Biology* (2015, en revisión editorial, se adjunta justificante. Fecha límite segunda revisión 22 septiembre 2015).

2. Bilbao A, Serrano A, Cippitelli A, Pavón FJ, Giuffrida A, Suárez J, García-Marchena N, Baixeras E, Gómez de Heras R, Orio L, Alén F, Ciccocioppo R, Cravatt BF, Parsons LH, Piomelli D, Rodríguez de Fonseca F. **Role of the Satiety Factor Oleylethanolamide in Alcoholism.** *Addiction Biology* (2015, in press). IF=5.93

3. Sayd A, Antón M, Alén F, Caso JR, Pavón J, Leza JC, Rodríguez de Fonseca, García-Bueno B, Orio L. **Systemic administration of oleylethanolamide protects from neuroinflammation and anhedonia induced by LPS in rats.** *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2014) 18(6). pii: pyu111. doi: 10.1093/ijnp/pyu111. (IF: 5.26)

4. Orio L, Pavón FJ, Blanco E, Serrano A, Araos P, Pedraz M, Rivera P, Calado M, Suárez J, de Fonseca FR.

Lipid Transmitter Signaling As A New Target For Treatment Of Cocaine Addiction: New Roles For Acylethanolamides And Lysophosphatidic Acid. *Current Pharmaceutical Design*. (2013), 19 (40): 7036-7049 PMID: 23574441 IF=4.7

ARTICULOS INDIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LA ACTIVIDAD:

1. Galinato MH, Orio L, Mandyam CD. **Methamphetamine differentially affects BDNF and cell death factors in anatomically defined regions of the hippocampus.** *Neuroscience* (2014) 286C:97-108 PMID: 25463524 IF=3.33

2. Alén F, Serrano A, Gorriti MÁ, Pavón FJ, Orio L, de Heras RG, Ramírez-López MT, Antón M, Pozo MÁ, Rodríguez de Fonseca F. **The administration of atomoxetine during alcohol deprivation induces a time-limited increase in alcohol consumption after relapse.** *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2014), 1905-10 PMID: 25025529 IF=5.26

3. F. Alén*, L. Orio*, M.A. Gorriti 1, F., R. Gómez de Heras, M.A. Pozo, Rodríguez de Fonseca. **Increased alcohol consumption in rats after subchronic antidepressant treatment.** *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2013) April 3:1-10 (*equal contribution) PMID: 23551979 IF: 5.2

ARTICULOS EN PREPARACIÓN:

1. F.J. Pavón, L. Orio, P. Araos, A. Pastor, R. De La Torre, R. Campos, J.J. Ruiz, E. Vergara, M. Calado, M. Torrens, G.F. Koob, F. Rodríguez De Fonseca. **Proteomic analysis of reward-related brain areas of cocaine escalating rats.** *Neuropsychopharmacology*.



2. Rodríguez-Rojo IC, Antón M, Correas MA, Serrano A, Rodríguez de Fonseca F, Cadaveiras F, Maestú F, Orio L. **Plasma inflammatory biomarkers and acylethanolamides´ profile in students with a history of alcohol binge drinking episodes.** Alcohol Clinical and Experimental Therapeutics.

3. Antón M, Marbán-Castro T, Alén F, Gómez de Heras R, Rodríguez de Fonseca F, Orio L. **PPAR-alpha knock-out mice showed a compensatory expression of the PPARgamma isoform only under ethanol stimulatory conditions.** PLOS One.

CAPÍTULOS DE LIBRO:

1. Orio L, Gómez de Heras R, Ruiz-Sánchez de León, JM. **Capítulo 3. Neuroanatomía funcional: la adicción en el cerebro. In: Neuropsicología de la Adicción.** Editorial Médica PANAMERICANA (2014) pp: 37-54, ISBN: 9788498357745

ACTIVIDAD EN REVISTAS DE DIVULGACIÓN:

1. Red.escubre: Boletín de Noticias Científicas y Culturales de la UCM. Nº 25, Febrero 2014, páginas 7 y 8.
2. Noticias Madri+D: un lugar para la ciencia:
http://www.madrimasd.org/informacionidi/noticias/noticia.asp?id=59204&origen=notiweb_suplemento&dia_suplemento=lunes&seccion=noticiaslunes
3. Revista de estudiantes Psicología de las Adicciones. Volumen 1. Octubre 2013. UCM
4. Revista de estudiantes Psicología de las Adicciones. Volumen 2. Octubre 2014. UCM

TESIS DOCTORALES (se adjunta inscripción de Tesis):

1. Nombre: MARÍA ANTÓN VALADÉS
Título: Efectos antiinflamatorios y neuroprotectores de OEA frente a LPS y consumo intensivo de alcohol.
Director: LAURA ORIO
Fecha: en trámites para la defensa
Fecha prevista de lectura: septiembre 2015 (fecha límite por fin de programa de doctorado Oct 2015)

TRABAJOS FIN DE MÁSTER:

1. Alumno: Emma Zambrana Infantes:
Título: Influencia del pre-tratamiento con oleoiletanolamida en la auto-administración del cocaína
Máster: Psicofarmacología y drogas de abuso (UCM)
Curso: 2012 Calificación: Sobresaliente
2. Alumno: David Martín Hernández
Título: Alcohol, cocaína y neuroinflamación: parámetros biológicos y aproximación farmacológica con cannabinoides
Máster: Psicofarmacología y drogas de abuso (UCM)
Curso: 2011/12 Calificación: Matrícula de Honor
3. Alumno: Patricia Lastra Bonet
Título: Influencia de las citocinas proinflamatorias IL-1 β y TNF- α generadas por LPS en el sickness behavior
Máster: Psicofarmacología y drogas de abuso (UCM)
Curso: 2012/13 Calificación: Notable
4. Alumno: Inmaculada C. Rodríguez Rojo
Título: Consumo de alcohol y neuroinflamación. Un estudio en una muestra de adolescentes española.
Curso: 2012/13 Calificación: Sobresaliente
5. Alumno: M^a Ángeles Correas Marín
Título: "Binge drinking", neuroinflamación, MEG y APOE
Curso: 2013/14 Calificación: Sobresaliente



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

6. Alumno: Verónica Martínez Cisuelo

Título: Papel del receptor PPAR α en la neuroinflamación inducida por alcohol

Máster: Psicofarmacología y drogas de abuso (UCM)

Curso: 2014/15 Calificación: Sobresaliente

7. Alumno: Teresa Marbán Castro

Título: Antidepressant treatment as a precipitating factor for relapse in alcohol drinkers: an animal model.

Máster: Neurociencia

Curso 2014/15 Calificación: Sobresaliente.

COMUNICACIONES A CONGRESOS (se adjuntan justificaciones):

DIRECTAMENTE RELACIONADAS CON EL PROYECTO:

1. Autores: Antón M, Alén F, Gómez de Heras R, Serrano A, Pavón J, Leza JC, Rodríguez de Fonseca F, García-Bueno B, Orio L

Título: OLEOYLETHANOLAMIDE PREVENTS NEUROIMMUNE HMGB1/TLR4/NF-KB DANGER SIGNALING, OXIDATIVE STRESS AND PRO-APOPTOTIC CASPASE-3 IN FRONTAL CORTEX AFTER ETHANOL BINGE ADMINISTRATION.

Tipo de participación: Comunicación oral

Congreso: 4th APSAAR/ 5th IDARS Conference (International Drug Abuse Research Conference)

Lugar de celebración: Sydney (Australia) Fecha: 18-21 Agosto 2015

Premiado: **Dr. George Koob IDARS AWARD**

2. Autores: Laura Orio, María Antón, Francisco Alén, Raquel Gómez de Heras, Francisco Javier Pavón, Juan Carlos Leza, Fernando Rodríguez de Fonseca, Borja García-Bueno.

Título: OLEOYLETHANOLAMIDE PREVENTS HMGB1/TLR4/NF-KB DANGER SIGNALING ASSOCIATED WITH NF-KB PROINFLAMMATORY CASCADE AND CASPASE-3 ACTIVITY IN FRONTAL CORTEX AND BLOOD CORTICOSTERONE RISE INDUCED BY ETHANOL BINGE ADMINISTRATION IN RATS.

Tipo de participación: Comunicación oral

Congreso: 16th Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neurociencia (SENC)

Lugar de celebración: Granada Fecha: 23-25 sept 2015

3. Autores: María Antón, Teresa Marbán, Francisco Alén, , Francisco Javier Pavón, Juan Carlos Leza, Fernando Rodríguez de Fonseca, Borja García-Bueno, Raquel Gómez de Heras, Laura Orio.

Título: ALCOHOL BINGE DRINKING-INDUCED NEUROINFLAMMATION AND BRAIN DAMAGE IN FRONTAL CORTEX IS PREVENTED BY OLEOYLETHANOLAMIDE PRE-TREATMENT.

Tipo de participación: Comunicación oral

Congreso: 16th Reunión anual de la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC). Satélite de la SENC.

Lugar de celebración: Granada Fecha: 22-23 sept 2015

4. Autores: Antón M, Alén F, Marbán T, Pavón J, Leza JC, Rodríguez de Fonseca F, García-Bueno B, Gómez de Heras R, Orio L

Título: OLEOYLETHANOLAMIDE PREVENTS TLR4-MEDIATED NEUROINFLAMMATORY CASCADE IN FRONTAL CORTEX INDUCED BY ALCOHOL BINGE DRINKING IN RATS.

Tipo de participación: Comunicación oral

Congreso: I Congreso Internacional de Psicobiología

Publicación:

Lugar celebración: Oviedo

Fecha: 15-17 julio 2015

5. Autores: Antón M, Alén F, Gómez de Heras R, Pavón J, Leza JC, Rodríguez de Fonseca F, García-Bueno B, Orio L

Título: ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF OLEOYLETHANOLAMIDE IN A MODEL OF BINGE ALCOHOL DRINKING

Tipo de participación: Póster

Congreso: 14º Reunión anual de la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC)

Publicación:



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Lugar celebración: Barcelona Fecha: 28-30 noviembre 2013

6. Autores: Sayd A., Antón M., Alén F., Caso J.R., Pavón J., Velasco E., Leza J.C., Rodríguez de Fonseca F., García-Bueno B., Orio L.

Título: OLEOYLETHANOLAMIDE AND PALMITOYLETHANOLAMIDE SHOW ANTIINFLAMMATORY AND NEUROPROTECTIVE PROPERTIES BUT ONLY OEA DISRUPTS ANHEDONIA AFTER LPS SYSTEMIC ADMINISTRATION IN RATS

Tipo de participación: Comunicación Oral

Congreso: XXXV Congress of the Spanish Society of Pharmacology

Publicación: Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology , vol 115, supplement 3 (september 2014)

Lugar de celebración: Madrid

Fecha: 24-26 septiembre 2014

7. Autores: Alén F, Antón M, Gómez de Heras R, Pavón J, Leza JC, Rodriguez de Fonseca F, García-Bueno B, Orio L

Título: OEA DISRUPTS ANHEDONIA AND HYPOTHALAMIC FEVER MARKERS IN LPS-INJECTED RATS

Tipo de participación: Póster

Congreso: 14º Reunión anual de la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC)

Publicación:

Lugar celebración: Barcelona Fecha: 28-30 noviembre 2013

8. Autores: Sayd A, Antón M, Alén F, Caso JR, Pavón J, Leza JC, Rodriguez de Fonseca F, Orio L, García-Bueno B.

Título: THE ACYETHANOLAMIDES OEA AND PEA SHOW ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES IN LPS-INDUCED NEUROINFLAMMATION

Tipo de participación: Póster

Congreso: 14º Reunión anual de la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC)

Publicación:

Lugar celebración: Barcelona Fecha: 28-30 noviembre 2013

9. Autores: Rodriguez de Fonseca F, Orio L, García-Bueno B, Leza JC, Suarez J, García-Segura LM, Viveros P, Fernandez-Espejo E.

Título: NEUROPROTECTIVE ROLE FOR ACYLETHANOLAMIDES ON BRAIN INJURY, NEUROINFLAMMATION AND NEURODEGENERATION

Tipo de participación: Comunicación oral

Congreso: NINTH WORLD CONGRESS ON BRAIN INJURY (European Brain Injury Consortium)

Publicación: Brain Injury 26 (4-5): 465-466 (2012) Meeting abstract 0323

Lugar: Edinburgo Fecha: 21/03 2012 al 25/03/2012

10. Autores: B. García Bueno, F. Alén, JC. Leza, FR De Fonseca, L.Orio

Título: EFECTOS ANTIINFLAMMATORIOS DE LAS ACILETANOLAMIDAS EN UN MODELO DE NEUROINFLAMACIÓN EN RATA

Tipo de presentación: Poster

Congreso: XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de NeuroCiencia,.

Publicación:

Lugar: Salamanca.

Fecha: 28-30 Septiembre 2011

11. Autores: B. García Bueno, F. Alén, JC. Leza, FR De Fonseca, L.Orio.

Título: EFECTOS ANTIINFLAMMATORIOS DE LAS ACILETANOLAMIDAS EN UN MODELO DE NEUROINFLAMACIÓN EN RATA

Tipo de presentación: Poster

Congreso: Reunión científica conjunta Red RTA - CIBERSAM 2011. Satélite del Congreso SENC

Publicación:

Lugar de celebración: Salamanca

12. Autores: Laura Orio

Congreso: II Laboratorio de ideas para jóvenes investigadores. CIBERSAM

Publicación:

Lugar de celebración: Valencia

Fecha: 29-30 noviembre 2012

INDIRECTAMENTE RELACIONADOS CON EL PROYECTO:



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

1. Autores: Francisco Alén, Laura Orio, Miguel Ángel Gorriti, Raquel Gómez de Heras, Fernando Rodríguez de Fonseca
Título: INCREASED ALCOHOL CONSUMPTION IN RATS AFTER SUBCHRONIC ANTIDEPRESSANT TREATMENT
Tipo de participación: Comunicación Oral
Congreso: Conference on Alcoholism and Stress- A Framework for Future treatment strategies
Publicación: Alcohol 48(2): 164-164 ISSN: 07418329
Lugar de celebración: Volterra (Italy) Fecha: 06-09 Mayo 2014

2. Autores: Galinato MH, Orio L, Mandyam CD
Título: METHAMPHETAMINE DIFFERENTIALLY AFFECTS BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR AND CELL DEATH FACTORS IN THE DORSAL AND VENTRAL HIPPOCAMPUS: A NEW RISK FACTOR FOR METHAMPHETAMINE ABUSE
Tipo de participación: Comunicación Oral (AA24) y Póster (151.11)
Congreso: 44th Society for Neurosciences Annual Meeting
Publicación:
Lugar celebración: Washington D.C. Fecha: 15-19 Nov 2014

3. Autores: O'Shea E, López-Moreno JA, Moreno-Sanz G, Escobedo I, Orio L, Colado MI
Título: EL PRETRATAMIENTO CON ETANOL ALTERA LA LIBERACIÓN DE NEUROTRANSMISORES Y LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA INDUCIDA POR 3,4-METILENODIOXIMETANFETAMINA (MDMA, ÉXTASIS) EN LA RATA.
Tipo de participación: Póster
Congreso: Reunión científica RED RTA- Satélite Congreso SENC
Publicación:
Lugar celebración: Oviedo Fecha: 24-25 septiembre 2013

4. Autores: F. Alén, L. Orio, M.A. Gorriti, F. Rodríguez de Fonseca, R. Gómez de Heras y M.A. Pozo
Título: EFECTO DEL TRATAMIENTO CRÓNICO CON ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA VULNERABILIDAD PARA LA AUTOADMINISTRACIÓN DE ALCOHOL EN UN MODELO DE DEPRESIÓN BASADO EN AISLAMIENTO
Tipo de participación: Comunicación Oral
Congreso: Reunión científica conjunta Red RTA - CIBERSAM 2011. Satelite del Congreso SENC
Publicación:
Lugar de celebración: Salamanca Fecha: 27 y 28 septiembre 2011

5. Autores: F. Alén, L. Orio, M.A. Gorriti, F. Rodríguez de Fonseca, R. Gómez de Heras y M.A. Pozo
Título: INFLUENCIA DEL TRATEMINETO CRÓNICO CON ANTIDEPRESIVOS SOBRE EL CONSUMO DE ALCOHOL
Tipo de presentación: Póster
Congreso: XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de NeuroCiencia.,
Publicación:
Lugar: Salamanca. Fecha: 28-30 Septiembre 2011

OBJETIVOS

PLANTEADOS: (Transcribir los del proyecto original)

OBJETIVO 1. Efectos de la administración de alcohol y cocaína sobre la neuroinflamación. *Se estudiarán los efectos de cada droga por separado así como de la administración conjunta en un régimen crónico (p.ej. administración i.p. de cocaína y p.o. de alcohol durante 15 días). Se medirá la activación de la microglia, la expresión de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6 y TNF- α , la inducción del factor de transcripción NF- κ B, y la expresión y actividad de las enzimas iNOS y COX-2, la acumulación de mediadores oxidativos/nitrosativos (nitratos y nitritos, acumulación de malondialdehído) y la expresión de prostanoídes proinflamatorios como PGE2 en diversas áreas*



cerebrales (corteza frontal, estriado, hipocampo, hipotálamo).

OBJETIVO 2. Efecto del cocaetileno en la neuroinflamación. Se tomará como referencia una dosis equivalente a la dosis de cocaína que resultase efectiva produciendo neuroinflamación, y se realizará una curva dosis-respuesta estudiando los parámetros neuroinflamatorios citados en el objetivo anterior.

OBJETIVO 3. Efecto protector del pretratamiento con las aciletanolamidas OEA y PEA sobre la neuroinflamación inducida por la administración conjunta de cocaína y alcohol y/o en su caso cocaetileno

OBJETIVO 4. Implicación del receptor PPAR α en la neuroinflamación inducida por la administración de cocaína y alcohol y/o cocaetileno. Se estudiarán los parámetros neuroinflamatorios citados en el objetivo 1 en ratones *knock-out* para el receptor nuclear PPAR α tras un régimen crónico de alcohol y cocaína y/o en su caso tras la administración de cocaetileno.

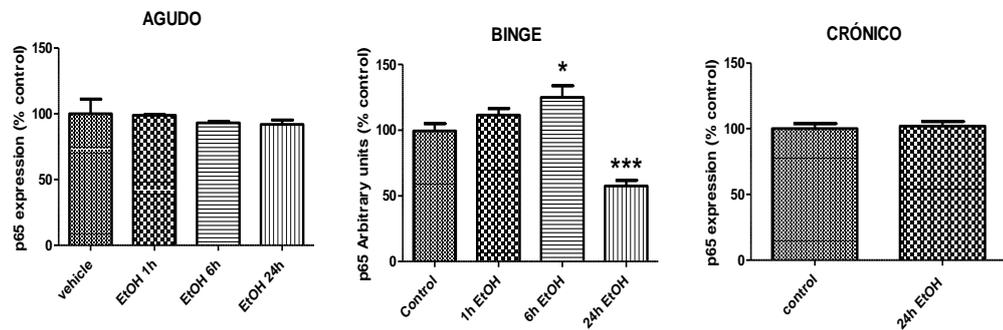
ALCANZADOS: (Ordenar de igual forma que los planteados. En el caso de proyectos coordinados, el coordinador deberá describir además el desarrollo de la coordinación entre subproyectos en este año, y los resultados de dicha coordinación con relación a los objetivos globales del proyecto).

OBJETIVO 1. Efectos de la administración de alcohol y cocaína sobre la neuroinflamación.

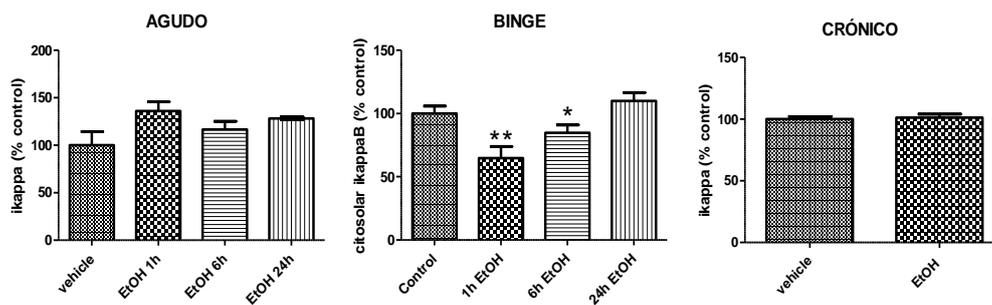
Este objetivo se desarrolló en torno a tres puntos principales:

- 1.1. Estudio de la respuesta inflamatoria tras varios protocolos de administración de alcohol
- 1.2. Caracterización del perfil de expresión temporal de los distintos marcadores inflamatorios tras el consumo de alcohol, y de la vía de señalización responsable de la inflamación/daño inducida/o por el alcohol
- 1.3. Efecto de la co-administración de cocaína en la respuesta neuroinflamatoria inducida por alcohol

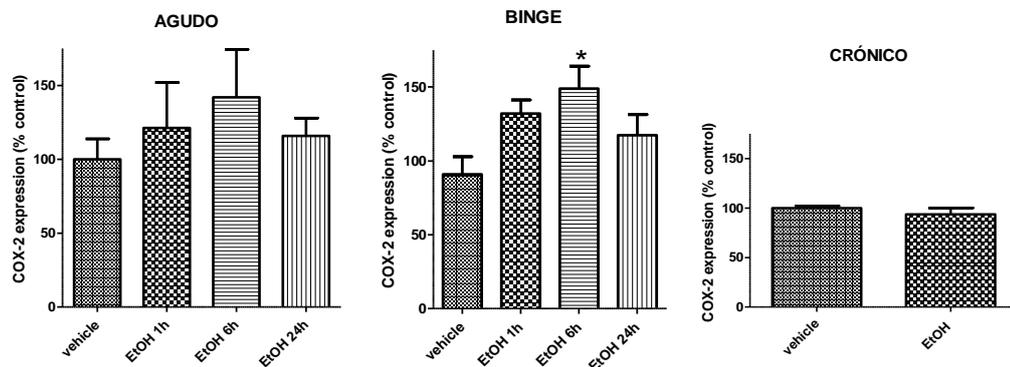
1.1 Para desarrollar este objetivo se **estudiaron tres protocolos diferentes de consumo de alcohol: agudo, intensivo (*binge*) y crónico**, con el fin de determinar cuál de ellos producía mayor impacto en la neuroinflamación cerebral. Se estudiaron varias estructuras cerebrales (corteza frontal, hipocampo y estriado). Los resultados obtenidos muestran que **el protocolo más agresivo induciendo neuroinflamación es un protocolo de consumo intensivo de alcohol (*binge drinking*) frente a la administración aguda o subcrónica de alcohol**. Se muestran algunos ejemplos de parámetros neuroinflamatorios medidos en la corteza cerebral.



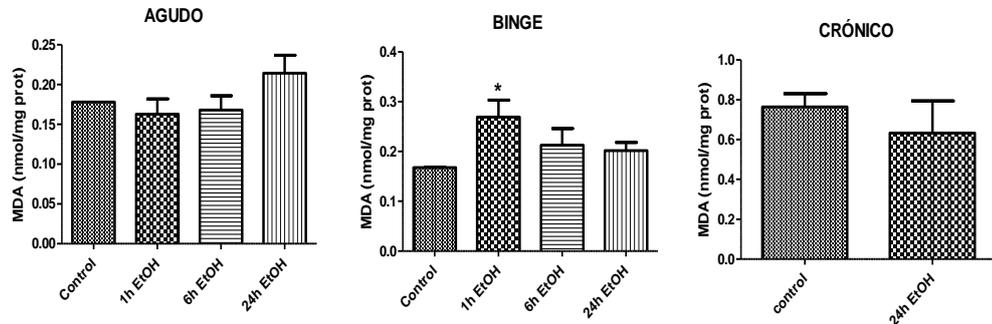
Los niveles nucleares de la subunidad p65 del factor de transcripción *kappa* B (NF- κ B), un factor transcripcional clave en la respuesta inflamatoria, se midieron mediante western blots y ELISA y mostraron un perfil temporal con aumento a las 6h y disminución a las 24h en el tratamiento de intoxicación (binge) alcohólica.



En extractos citosólicos se determinó que la proteína ikappaB, que es secuestradora de p65 en el citosol, está disminuída a tiempos tempranos tras el binge alcohólico, en concordancia con el aumento de p65 observado en los núcleos

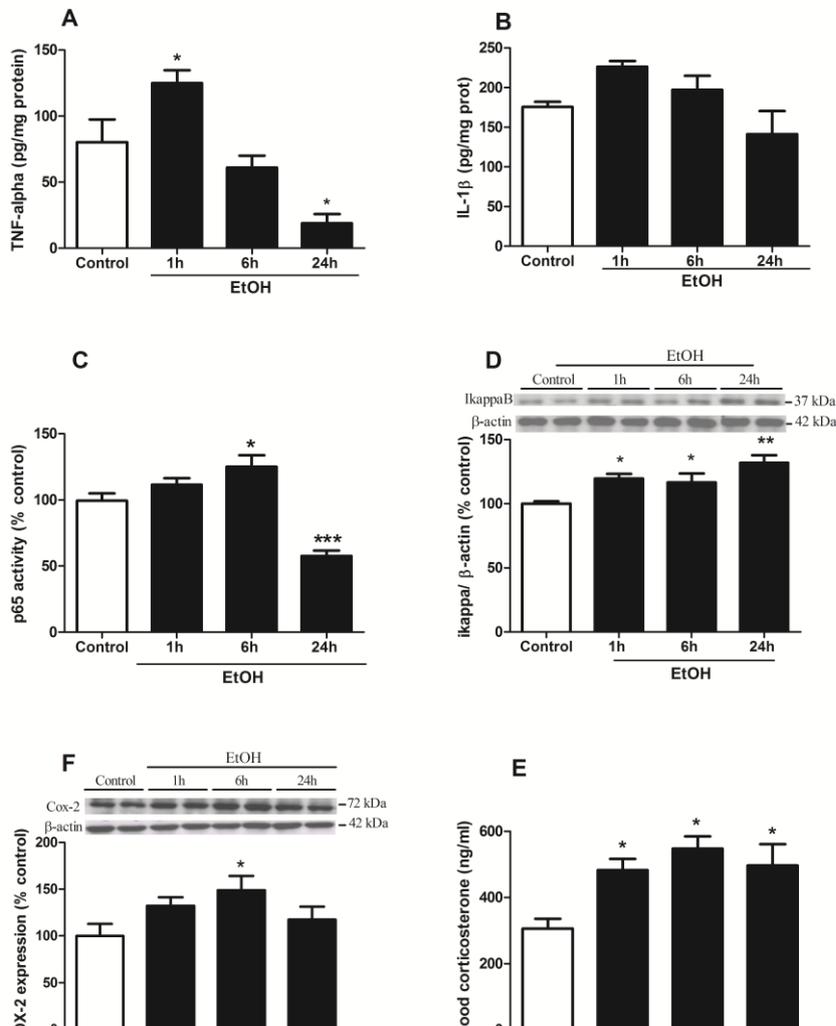


Los niveles de ciclooxigenasa-2 (COX-2) mostraron tendencias al alza en el tratamiento agudo y diferencias significativas durante el tratamiento de *binge*, concretamente aumenta la expresión de COX-2 6h tras la última dosis de alcohol en protocolo de intoxicación.



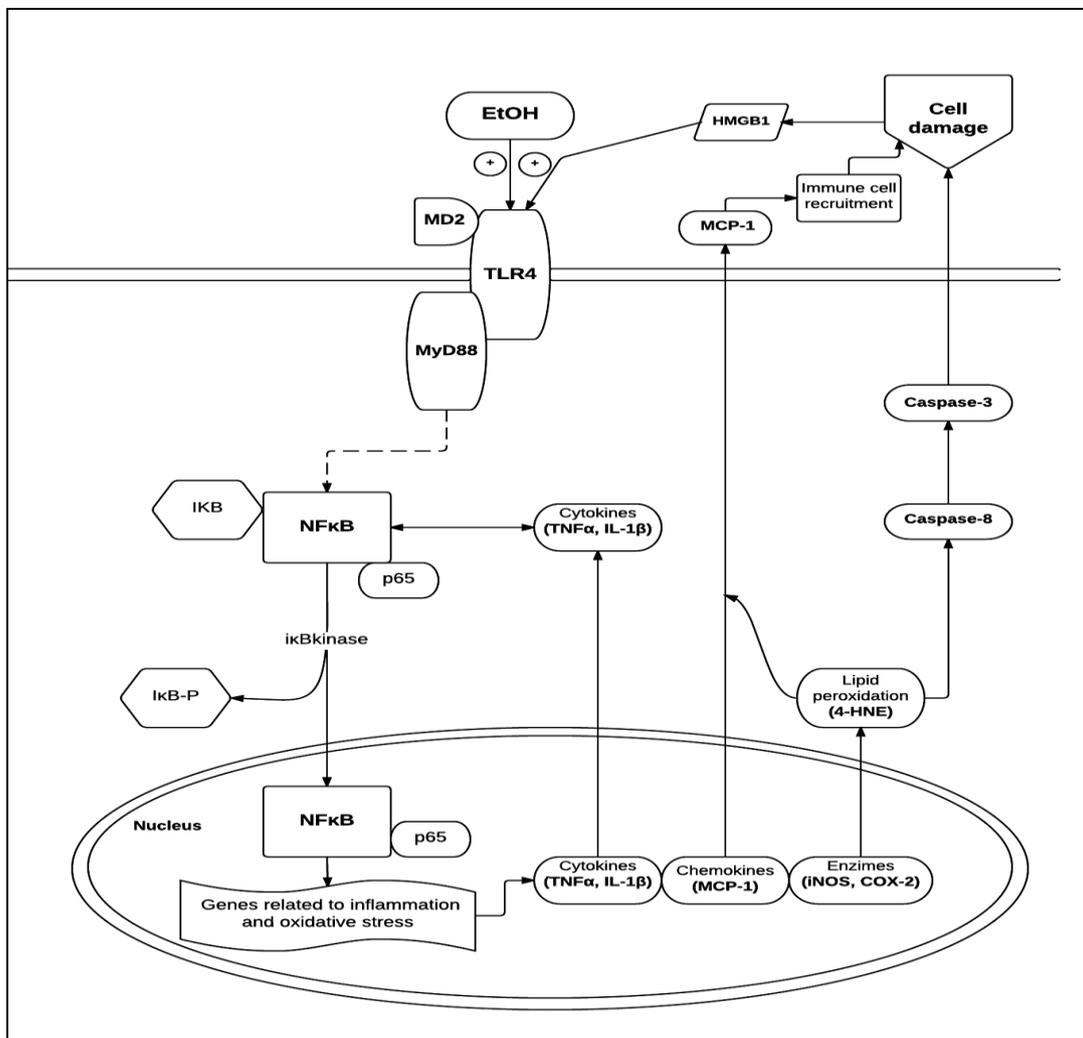
La acumulación de mediadores oxidativos se realizó mediante medida de malondialdehído (MDA), indicador de peroxidación lipídica. Se observaron cambios en MDA tras el consumo de alcohol en protocolo de *binge* a tiempos tempranos tras la administración.

1.2. Se caracterizó el **perfil temporal de expresión de los distintos marcadores inflamatorios**. Se muestran los resultados del **tratamiento con alcohol tipo *binge*** en la corteza cerebral a distintos tiempos (1h, 6h y 24h). Los resultados muestran que hay parámetros de expresión muy temprana, como las citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α e IL-1 β), y otros cuya expresión se retrasa algo más en el tiempo (NF- κ B (p65), COX-2). **La mayoría de los parámetros neuroinflamatorios se encuentran elevados en la corteza frontal entre 1h y 6h tras la última administración de alcohol en régimen *binge***. El alcohol induce una elevación en los niveles de corticosterona en sangre que se mantiene a todos los tiempos estudiados:





Se ha caracterizado todo el mecanismo de señalización por el que el consumo de alcohol tipo *binge* induce neuroinflamación, estrés oxidativo y daño celular. Los resultados de este objetivo se recogen en *Addiction Biology* (2015), y se resumen en el siguiente esquema:



1.3. Influencia de la **co-administración de cocaína y alcohol** en la alteración de parámetros inflamatorios. Se ha observado que la co-administración de cocaína (1 vez al día, 20 mg/kg i.p.) no altera de manera significativa los parámetros neuroinflamatorios inducidos por un protocolo de binge alcohólico (dosis 3g/kg i.g., cada 8h x 4 días). Se muestran solo resultados más relevantes: niveles de alcohol en sangre, expresión de p65,

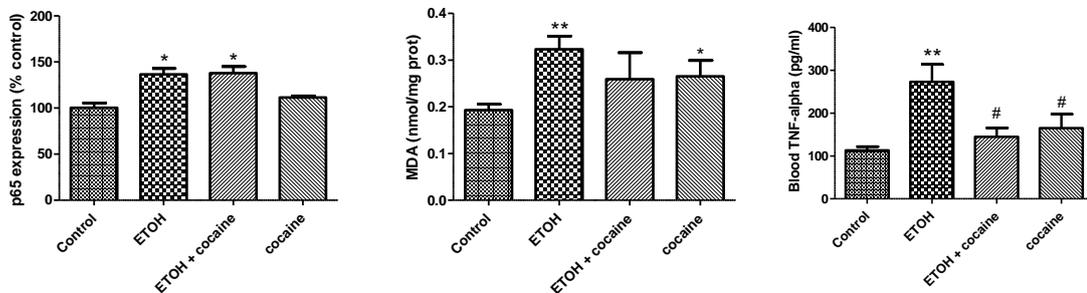


TNF- α y peroxidación lipídica (MDA).

BLOOD ALCOHOL LEVELS (mg/dL)

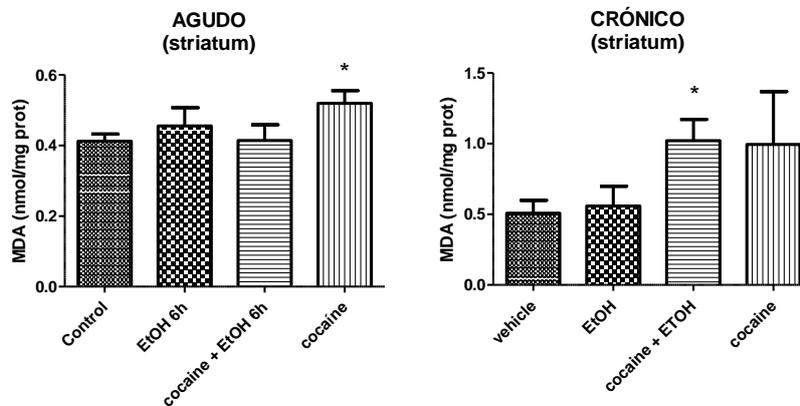
		Day 2	Day 3	Day 4
Vehicle + ETOH	A	280,34 \pm 19,58	351,84 \pm 60,54	354,54 \pm 59,12
	B	301,44 \pm 34,21	366,68 \pm 60,44	358,24 \pm 46,47
Cocaine + ETOH	A	275,62 \pm 31,04	376,35 \pm 113,9	162,80 \pm 81,4
	B	273,50 \pm 25,30	370,30 \pm 89,00	267,80 \pm 187,8

La co-administración cocaína y alcohol no modifica los niveles de alcohol en sangre tras un tratamiento de binge.



Y tampoco potencia la actividad cortical de NF- κ B o la peroxidación lipídica inducida por ambas drogas. Incluso a nivel plasmático la co-administración de ambas drogas inhibe el incremento de TNF- α observado tras el alcohol.

Puesto que el tratamiento con cocaína no potenció los efectos tras el binge alcohólico (tras el cual existe, como hemos comentado, un efecto neuroinflamatorio acentuado), se estudió el efecto de la cocaína en los protocolos de administración de alcohol agudo y crónico, donde al no existir daño aparente la cocaína pudiera tener mayor margen para ejercer una potenciación del daño.



Se encontró que la cocaína no parece incrementar el daño oxidativo causado por alcohol en la corteza, sino que lo que produce es un daño selectivo sobre el estriado, donde aumenta la acumulación de MDA.

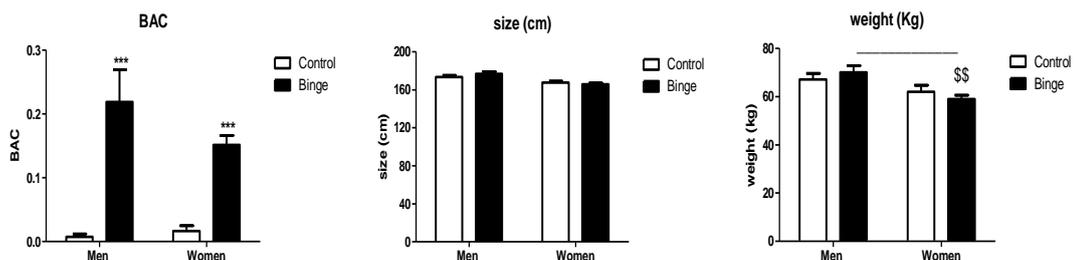


Parte de los resultados del objetivo1 están enviados a la revista *Addiction Biology*, y se encuentran bajo revisión editorial.

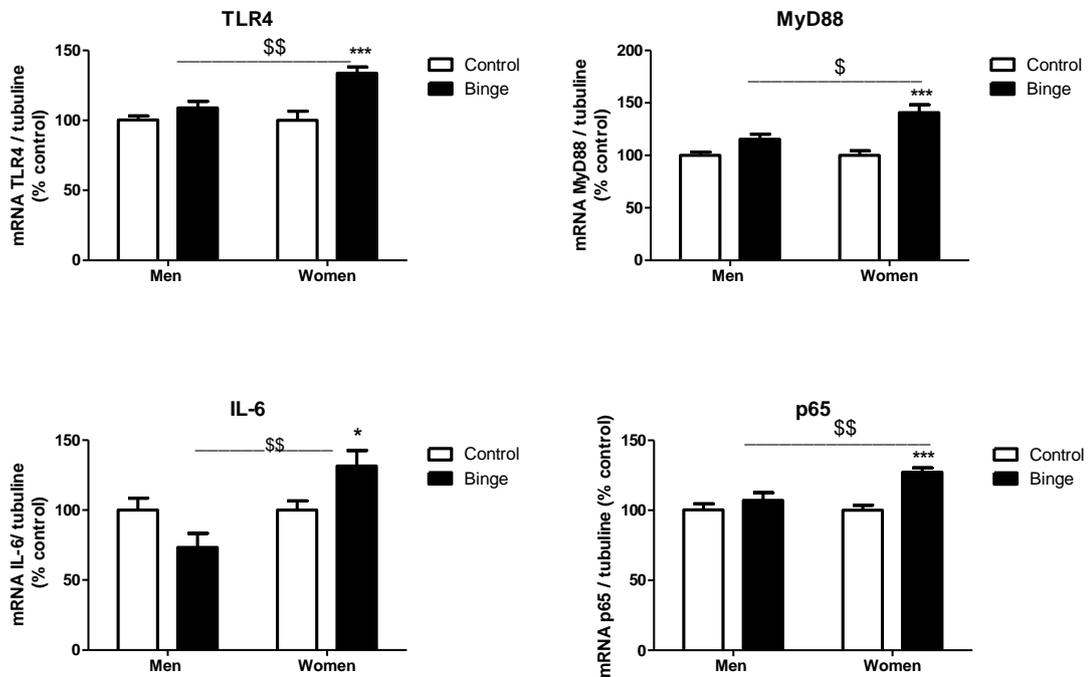
OBJETIVO 2. Este objetivo se planteó para tratar de identificar cuál era el mecanismo por el que la cocaína y alcohol podían potenciar el efecto neuroinflamatorio en el cerebro. La co-administración de ambas drogas produce un metabolito tóxico, el cocaetileno, que posee una mayor duración de acción y mayor potencia que ambas drogas por separado, y se planteó que el cocaetileno podría participar de forma directa en la inducción de inflamación cerebral. Sin embargo, dado que la hipótesis de potenciación de la neuroinflamación por co-administración de ambas drogas no se ha cumplido, deja de tener sentido el estudio de este objetivo tal y como se planteó en su origen.

Sin embargo, dado los resultados encontrados en el objetivo 1, donde se expuso que el consumo intensivo de alcohol tipo *binge* produce una respuesta inflamatoria mucho más acentuada que otros tipos de consumos, se ha intentado hacer una aproximación a lo que sucede en humanos, concretamente en estudiantes, que son el grupo de mayor riesgo en este tipo de conductas tipo “botellón” relacionadas con el consumo de alcohol.

Se estudió una muestra de 160 estudiantes balanceados por género, de edades comprendidas entre los 18-22 años, todos ellos pertenecientes a la Universidad Complutense de Madrid. Se les hizo varios test de cribado, en los que se evaluaron las conductas de consumo de alcohol, mediante test ISCA (consumo intensivo de alcohol) y test AUDIT (consumo de riesgo). Se descartó el co-abuso con otras sustancias y otras patologías. La muestra final tras el cribado fue de 42 estudiantes que mostraban conductas de consumo intensivo de alcohol. Se les extrajo una muestra de sangre en día lunes (tras el fin de semana) para evaluar parámetros neuronflamatorios. Los resultados muestran que [en humanos se produce inflamación relacionada con el consumo intensivo de alcohol tipo binge, que afecta principalmente a mujeres consumidoras de alcohol y no tiene efecto en varones](#), a pesar de que los varones presentaron un consumo algo más elevado de alcohol.



La muestra de estudiantes no presentó diferencias en cuanto a la talla ni edad, pero sí en cuanto al peso, algo menor en consumidoras frente a consumidores. Sin embargo, los niveles calculados de alcohol en sangre (BAC) fueron superiores en los varones.



A pesar de que los niveles de alcohol en sangre fueran mayores en varones, se observaron **diferencias significativas en el grupo de mujeres consumidoras de alcohol respecto a los controles en los parámetros de neuroinflamación**. El consumo intensivo de alcohol incrementó la expresión de los receptores de inmunidad innata toll like 4 (TLR4) y su proteína accesoria (MyD88) y además mostraron mayores niveles de la citoquina proinflamatoria IL-6 y del factor de transcripción NF- κ B (p65), que es un elemento central en la respuesta neuroinflamatoria frente a diversos estímulos.

Los resultados de este estudio están siendo preparados para publicar: *Rodríguez-Rojo IC, Antón M, Correas MA, Serrano A, Rodríguez de Fonseca F, Cadaveiras F, Maestú F, Orio L. Plasma inflammatory biomarkers and acylethanolamides' profile in students with a history of alcohol binge drinking episodes. Alcohol Clinical and Experimental Therapeutics.*

OBJETIVO 3. Este objetivo centra los resultados más prominentes del proyecto. Dado que encontramos neuroinflamación asociada a daño cerebral sólo en el grupo de alcohol (y no cocaína) éste objetivo se desarrolló en torno al consumo de alcohol tipo *binge*. El objetivo se estructuró en varias fases:

3.1. Papel antiinflamatorio y protector de la OEA en *binge* alcohólico.

Los resultados de este objetivo se encuentran bajo revisión editorial en la revista *Addiction Biology* (junio 2015).

3.2. Comparación de OEA y PEA en su posible efecto antiinflamatorio / neuroprotector y en su papel homeostático y regulador de las respuestas de fase aguda tras la neuroinflamación.

Los resultados de este objetivo se han publicado en la revista *International Journal of Neuropsychopharmacology* (diciembre 2014).

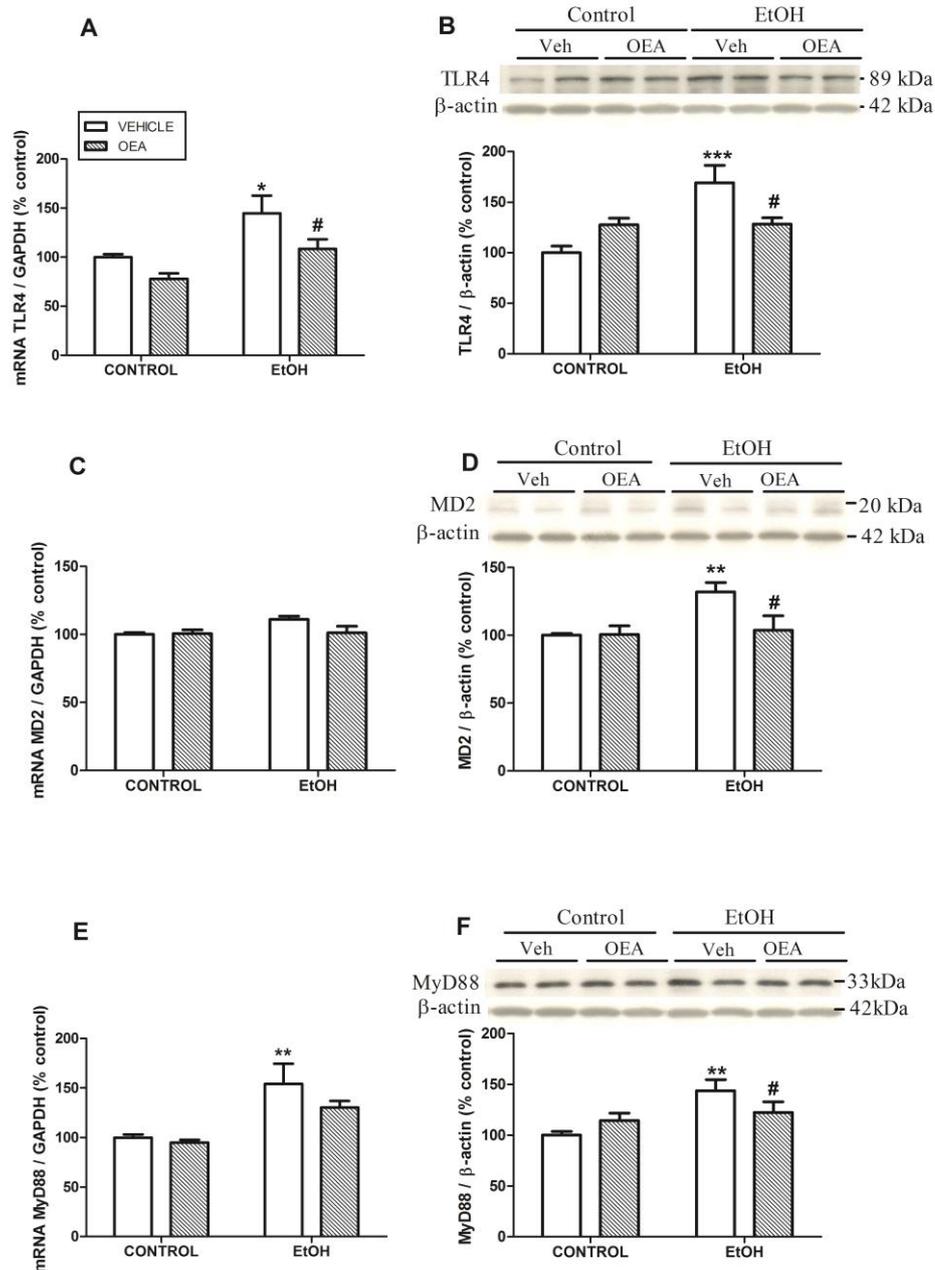
3.3 Papel de la OEA como protector frente a la auto-administración de alcohol y las recaídas, y al síndrome de abstinencia alcohólico. Modulación que el alcohol ejerce sobre



los niveles plasmáticos de OEA.

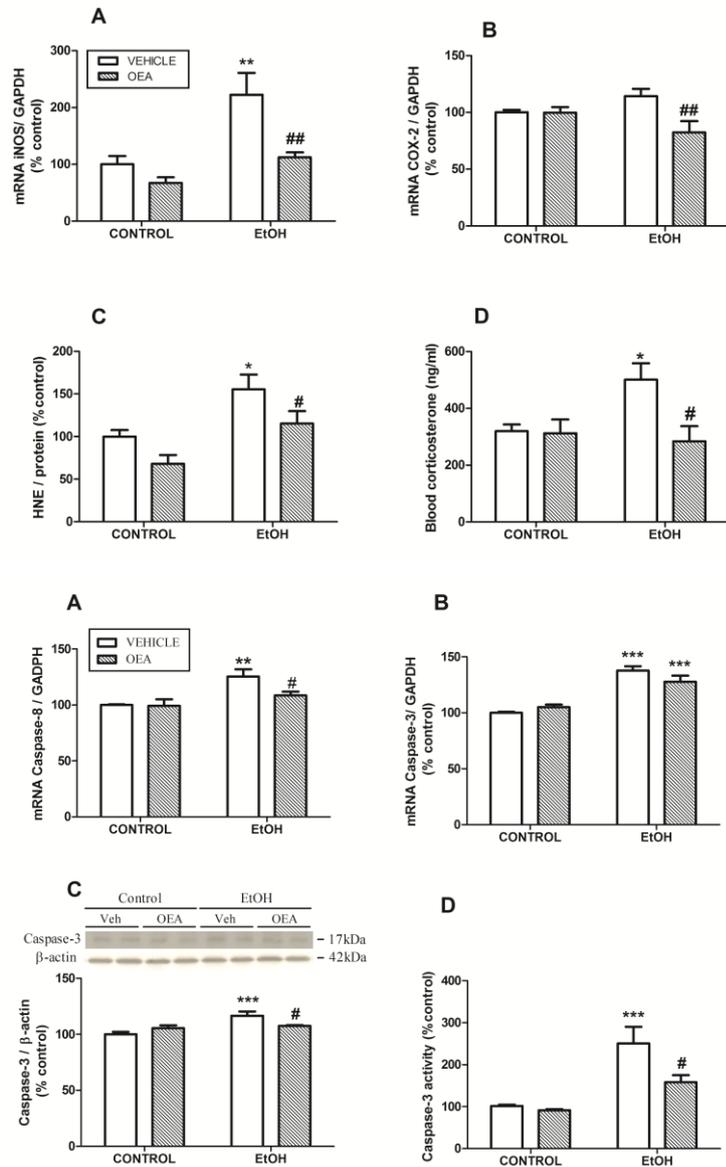
Estos resultados han sido publicados en *Addiction Biology* (2015)

3.1. Se ha caracterizado toda la vía pro-inflamatoria y de daño inducida por el consumo de alcohol tipo binge, y se ha encontrado que el lípido transmisor OEA posee un papel neuroprotector muy importante para prevenir la acumulación de mediadores pro-inflamatorios, el estrés oxidativo y el daño neuronal inducido por alcohol. Se muestran sólo los resultados más relevantes. (Ver más resultados en Antón *et al.* 2015. *Addiction Biology*)
Efecto de la OEA inhibiendo la señal de daño HMGB1/TLR4:





La OEA inhibe la expresión de enzimas pro-inflamatorias COX-2, iNOS, la peroxidación lipídica y la vía de las caspasas apoptóticas tras alcohol binge:



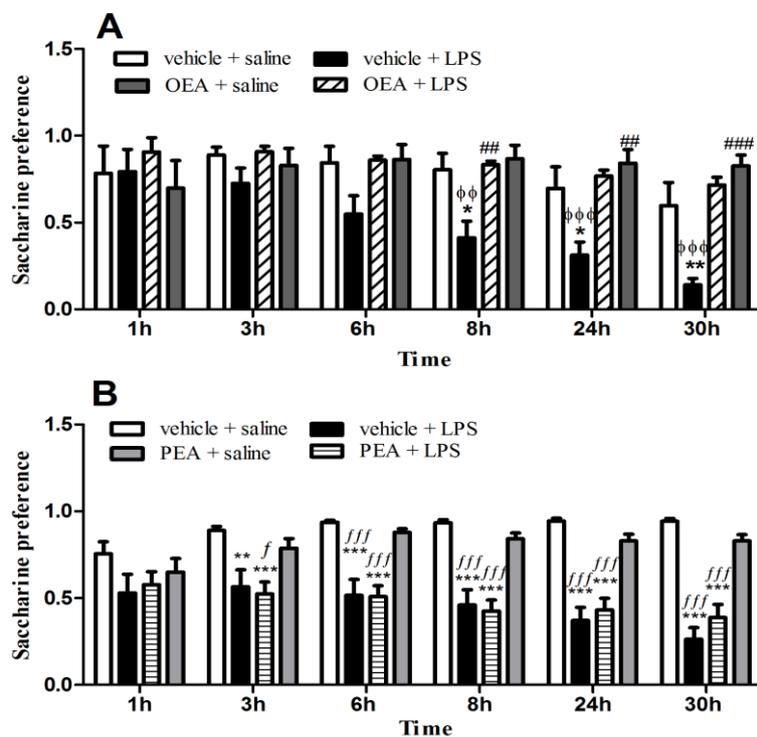
La OEA ejerce estos efectos antiinflamatorios sin modificar el metabolismo del alcohol (BEL: blood alcohol levels):

TREATMENT	Time of blood collection	Day 2 BEL (g/dL)	Day 3 BEL (g/dL)	Day 4 BEL (g/dL)
Vehicle + EtOH	13:00	193.29 ± 38.22	341.73 ± 32.48**	303.32 ± 37.17*
	17:00	274.96 ± 27.17	422.35 ± 18.00***	430.31 ± 19.72***
OEA + EtOH	13:00	217.14 ± 41.58	342.57 ± 40.25*	320.68 ± 36.63
	17:00	321.88 ± 34.08	404.17 ± 27.65	429.76 ± 29.25*

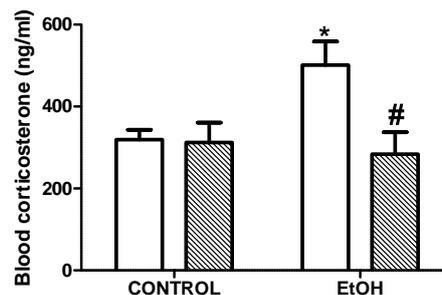


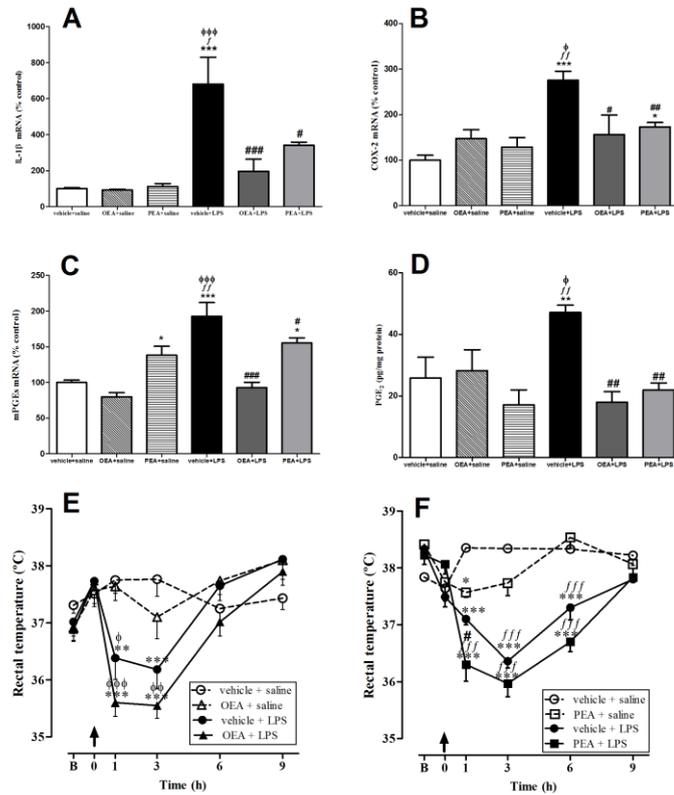
3.2. El alcohol aumenta la permeabilidad intestinal a endotoxinas amplificando el efecto que él mismo produce sobre la neuroinflamación. Se compararon los efectos de OEA y PEA para prevenir la inflamación inducida por lipopolisacárido (LPS).

Se observó que la OEA previene la neuroinflamación tanto como la PEA (molécula más estudiada a nivel de inflamación periférica) pero además la OEA posee un perfil más beneficioso a nivel comportamental, ya que mejora la anhedonia (estado emocional negativo medido mediante test de preferencia a la sacarina) en animales a los que se ha inducido neuroinflamación experimental:

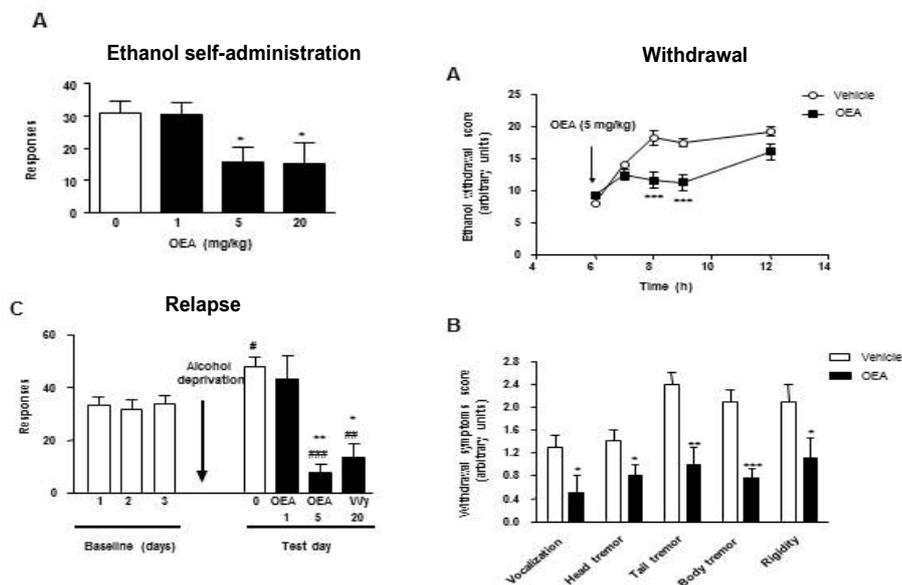


Además del estado emocional negativo, la OEA también modula otras respuestas de fase aguda que se dan durante la inducción de neuroinflamación experimental, como por ejemplo, la respuesta térmica tras LPS o la activación del eje HHA tras el consumo de alcohol:



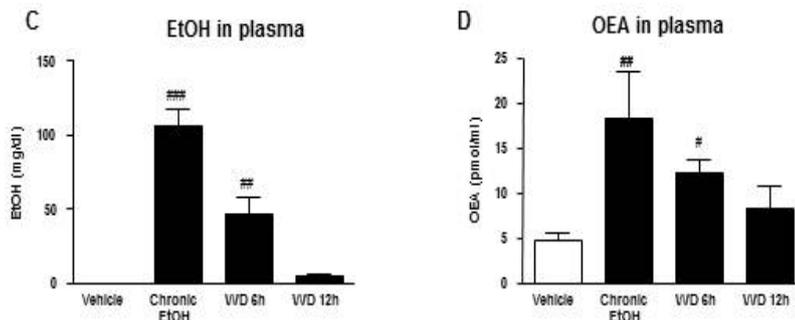


3.3. La OEA tiene un perfil beneficioso en el tratamiento del alcoholismo, ya que reduce la auto-administración de alcohol, previene la recaída a alcohol y mejora el síndrome de abstinencia.



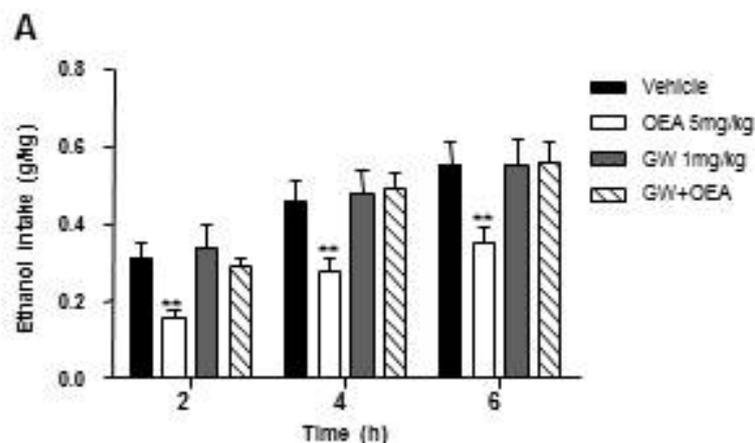


Dado que la OEA es un compuesto endógeno, podríamos pensar que esta molécula juega un papel muy importante en la homeostasis, ya que sus niveles se incrementan de forma dosis-dependiente tras la auto-administración de alcohol, probablemente en un intento del organismo de proteger frente al daño ocasionado por el alcohol.



OBJETIVO 4. Se estudió el papel del receptor PPAR- α en los efectos producidos por la OEA.

4.1 La OEA disminuye la auto-administración de alcohol a través de la estimulación de PPAR- α , ya que el efecto desaparece con la administración de un antagonista para el receptor:

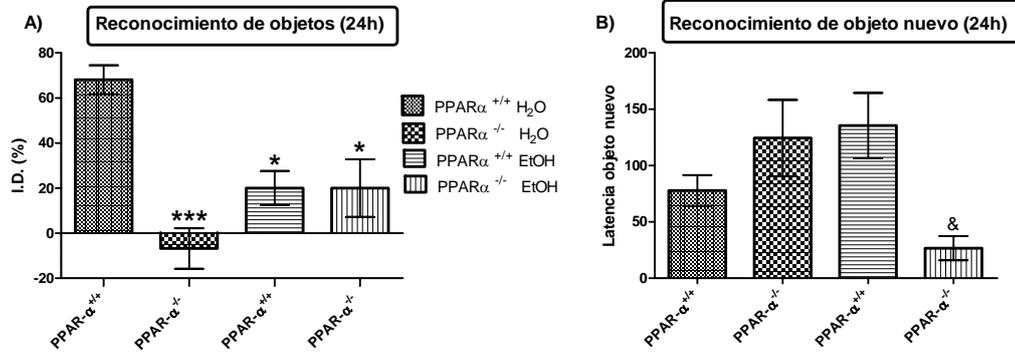


4.2. Se estudió el efecto del receptor PPAR-alpha en ratones carentes del mismo sometidos a tratamiento crónico de alcohol durante 4 meses (20% w/v en agua de bebida), en los que se hicieron pruebas comportamentales para estudiar el deterioro cognitivo. Y también se sometieron a tratamiento intensivo de alcohol (durante 4 días) previo al estudio de la neuroinflamación.

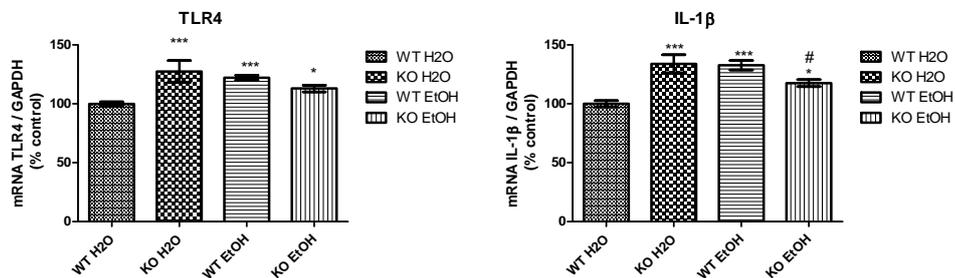
Se observó que el alcohol afecta a la memoria de reconocimiento de objetos y que el PPAR-



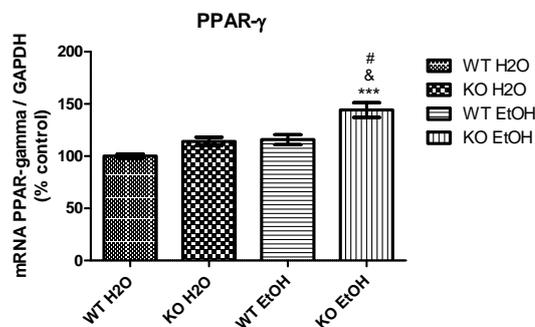
α ejerce un papel fisiológico protector frente a aspectos cognitivos en condiciones basales. Sin embargo, los ratones carentes de PPAR- α y tratados con alcohol no muestran peor rendimiento cognitivo:



En cuanto a la expresión de marcadores de inmunidad/neuroinflamación observamos un perfil similar: el PPAR- α en condiciones basales es un factor protector frente a la neuroinflamación, ya que su eliminación incrementa los niveles de moléculas pro-inflamatorias. Sin embargo, la ausencia de PPAR- α en animales tratados con alcohol no empeora la neuroinflamación.



Este efecto es debido a que la ausencia de PPAR- α en condiciones de estimulación neuroinmune producidas por el alcohol induce un incremento compensatorio en la expresión de la isoforma γ y del PPAR (y es conocido el papel neuroprotector de PPAR γ frente a la neuroinflamación):



Los resultados de este objetivo están siendo preparados para ser publicados por: Antón M, Marbán-Castro T, Alén F, Gómez de Heras R, Rodríguez de Fonseca F, Orio L. **PPAR-**



alpha knock-out mice showed a compensatory expression of the PPARgamma isoform only under ethanol stimulatory conditions. PLOS One.

METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

No ha habido modificaciones sobre la metodología y plan de trabajo proyectados y ejecutados para los objetivos 1,3 y 4. En cuanto al objetivo 2, se pretendía estudiar el efecto del metabolito tóxico cocaetileno (formado por co-administración de alcohol y cocaína) en neuroinflamación en el caso de que la cocaína potenciara los efectos neuroinflamatorios del alcohol. Al observarse en el objetivo 1 que no se cumplía esta hipótesis deja de tener sentido este objetivo. En su lugar, y dado los buenos resultados encontrados con el modelo de *binge drinking* de alcohol en animales, se ha añadido durante esta última anualidad un nuevo objetivo que pretendía hacer una extrapolación de nuestros resultados a humanos. Se han tomado muestras de sangre de jóvenes consumidores de alcohol *tipo binge* (previa solicitud al Comité Deontológico de la Fac de Psicología de la UCM) y se han analizado parámetros neuroinflamatorios en células polimorfonucleares sanguíneas. Los resultados se han comentado en el objetivo 2 de esta memoria.

ACTIVIDADES

Las actividades proyectadas y ejecutadas coinciden excepto para el objetivo 2, como se ha explicado en el apartado anterior.

EN CASO DE FINANCIACIÓN DE ESTANCIA AVALADA POR EL NIDA:

- **Objetivos alcanzados:**
- **Actividades realizadas vinculadas con el proyecto:**
- **Duración de la estancia:**

APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN EL ÁREA DE LAS DROGODEPENDENCIAS. (En caso de memoria final)

El principal objetivo de este proyecto es caracterizar la respuesta neuroinflamatoria frente al alcohol y, en su caso, la cocaína, y encontrar dianas farmacológicas anti-inflamatorias que ayuden a frenar el impacto de la neuroinflamación sobre la toxicidad cerebral de estas drogas de abuso. Hemos descrito una vía por la que el alcohol podría producir daño cerebral y encontrado una diana farmacológica importantísima para prevenirlo a través de una inhibición inmune/inflamatoria. El futuro desarrollo de fármacos o alimentos basados en la estructura de la OEA puede ser de gran utilidad para tratar las consecuencias perjudiciales del abuso de alcohol.

TRANSFERENCIA Y DIFUSIÓN DE RESULTADOS A LA CIUDADANÍA: ACCIONES LLEVADAS A CABO. (En caso de memoria segunda anualidad y final)

Los principales resultados del proyecto han tenido una enorme difusión tanto nacional como internacional. Se recogen a continuación una muestra de la difusión en prensa, radio, televisión y redes sociales.

DIFUSIÓN EN PRENSA, RADIO, TELEVISIÓN Y REDES SOCIALES:

PRENSA: portada en los principales periódicos nacionales, y repercusión internacional.

Portada de los principales periódicos de la prensa nacional. ([EL PAÍS](#), [EL MUNDO](#), [ABC](#), [LA RAZÓN](#), [LA VANGUARDIA](#)). [Tele5](#), [Cuatro](#), [Antena3](#), [20 minutos](#), y 15 periódicos más. La Agencia EFE dió la noticia en su división Futuro, y fue recogida en un elevado número de medios de



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Latinoamérica y EEUU: Cuba, Bolivia, Méx, USA, Argentina, Colombia, Uruguay, Chile, Santo Domingo, así como en medios españoles. Se expone una muestra:

31/07/2015. **El Mundo**. Titular en portada y reportaje en sección de Ciencia (página 35)

30/07/2015 **El País** http://elpais.com/elpais/2015/07/30/ciencia/1438273457_581062.html

30/07/2015 **El Mundo** <http://www.elmundo.es/salud/2015/07/30/55ba47fd22601d140b8b458a.html>

03/08/2015 **RTVE**. Agencia EFE. Telediario en 4 min. <http://www.rtve.es/noticias/20150803/molecula-protége-cerebro-danos-del-botellon/1193145.shtm>

01/08/2015 **La Rioja**. Portada, entrevista (página 4) y nominación "Gran Reserva" del día (última página).

01/08/2015 **La Rioja digital** <http://www.larioja.com/la-rioja/201508/01/molecula-antibotellon-20150801003702-v.html/>

31/07/2015 **Revista EXAME**. **Brasil**. Agencia **EFE**. <http://exame.abril.com.br/tecnologia/noticias/molecula-protége-o-cerebro-dos-efeitos-do-alcool-diz-estudo>

30/07/2015 **UberGeek Blog de vida digital**. <https://urbergeek.wordpress.com/2015/07/30/la-molecula-antibotellon/>

Y muchos más:

<http://www.efefuturo.com/noticia/molecula-alcohol-cerebro-dano/>

http://www.diariodenavarra.es/noticias/mas_actualidad/sociedad/2015/08/01/investigadora_espanola_descubre_molecula_antirresaca_240964_1035.html

<http://www.jornadanet.com/n.php?a=119231-1>

http://www.lmneuquen.com.ar/noticias/2015/8/1/la-solucion-a-esa-molesta-resaca-estaria-en-el-intestino_259963

<http://www.zocalo.com.mx/seccion/articulo/descubren-remedio-contra-la-resaca-1438391358>

<http://m.martinoticias.com/a/101187.html>

http://los40.com.co/m/los40/2015/07/31/tardes40/1438366729_304886.html

<http://elcomercio.pe/movil/ciencias/investigaciones/investigadora-descubre-molecula-antialcohol-noticia-1829773>

<http://www.lasprovincias.es/sociedad/201507/31/puede-beber-emborracharse-20150731184100.html>

<http://www.mdzol.com/nota/620959-descubren-la-sustancia-que-borra-el-dano-cerebral-de-la-resaca/>

http://www.telecinco.es/informativos/sociedad/resaca-borrachera-investigacion-Universidad_Complutense-Madrid_0_2028075120.html

http://www.cuatro.com/noticias/sociedad/resaca-borrachera-investigacion-Universidad_Complutense-Madrid_0_2028075134.html

http://ipressreview.kantarmedia.es/Visor.aspx?Codigo=&NNot=000131972146&Del=0&ticket=XHsgJR_FyGO47C7rD9%2fWnS48Os0Seqx6ZOvELAZmtuuHs1O6ipIKEQy80Dh8x%2fj3nNMIbKsYz%2fs%3d/

<http://www.latribunadealbacete.es/noticia/ZF71D9B42-AA80-6E1D-9FE1774D5D520180/20150801/adios/resaca>

http://m.lostiempos.com/diario/actualidad/vida-y-futuro/20150801/una-molecula-protége-el-cerebro-de-los-efectos-del_310340_686870.html

<http://www.elpais.com.uy/vida-actual/molecula-protége-cerebro-abuso-alcohol.html>

<http://www.latribunadeciudadreal.es/noticia/ZF71D9B42-AA80-6E1D-9FE1774D5D520180/20150801/adios/resaca>



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

<http://www.entornointeligente.com/articulo/6584743/CHILE-Logran-determinar-como-se-protege-el-cerebro-del-abuso-de-alcohol>

<http://www.cdn.com.do/noticias/2015/07/31/descubren-molecula-que-protege-al-cerebro-de-los-abuso-del-alcohol/>

<http://www.cope.es/detalle/Sabes-como-afecta-a-tu-cerebro-el-consumo-de-cinco-copas-de-alcohol-en-tres-horas-en-La-Manana.html>

RADIO:

31/julio/2015. **Hoy por hoy la SER.** 10:15h

http://play.cadenaser.com/programa/hoy_por_hoy/ (min 27-33:20)

Entrevista con Laura Orio, Profesor Ayudante en el Departamento de Psicobiología de la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid, que informa sobre el hallazgo de una molécula denominada OEA que potencia la sensación de saciedad y permite anular los efectos de la resaca provocada por el alcohol. Destaca el interés de este hallazgo en la búsqueda de terapias farmacológicas contra el alcoholismo. Introducción de Nieves Goicoechea sobre las propiedades de la molécula.

 [Cadena Ser - HOY POR HOY \(MAGAZINE\)](#), 31/07/2015, 10:27:12 (06:32)

03/08/2015. **Cope LaTarde.** Tercera hora. 18:15h

<http://www.cope.es/player/Tercera-hora-La-Tarde-3-de-agosto-de-2015&id=2015080319030002&activo=10> (min 15 hasta 22)

03/08/2015 **RadioW para Latinoamérica.** 12h (hora española)

04/08/2015. **Cope LaNoche.** 2am

<http://www.cope.es/player/noche3-040815&id=2015080402180001&activo=10>

05/08/2015. **Las Mañanas de Radio Nacional de España (RNE).** Quinta hora, con Javier Capitán. 10:30h http://mvod.lvt.rtve.es/resources/TE_SMANRNE/mp3/7/4/1438766552647.mp3 (min 32:20-38:15)

06/08/2015 **La Cope Buenos días Javi Nieves.** 10:30h

<http://www.cope.es/detalle/Sabes-como-afecta-a-tu-cerebro-el-consumo-de-cinco-copas-de-alcohol-en-tres-horas-en-La-Manana.html>

10/08/2015 **Agencia EFE ciencia y salud. Buenos aires** 11am (Madrid 16h)

10/08/2015 BB VA DE 10 -Espn1079.fm
<http://www.espn1079.fm/blogs/bbvade10/interior.php?id=8810#>

12/08/2015 **La Cope. La Linterna.** 19h. <http://www.cope.es/player/La-cronica-del-dia-a-las-1900h-miercoles-12-de-agosto-de-2015-&id=2015081219230001&activo=10> (min 20 hasta el final).

02/08/2015 **Radio Zaragoza.** 11:10h, y otras cadenas locales.

TELEVISIÓN:

Canal 24h RTVE (05/08/2015 y 06/08/2015)

TVE1 informativos (05/08/2015)

05/08/2015 <http://www.rtve.es/alcanta/videos/telediario/telediario-15-horas-05-08-15/3238763/> (min 35-37,32)

03/08/2015 <http://www.rtve.es/noticias/20150803/molecula-protege-cerebro-danos-del-botellon/1193145.shtml>

La Comunidad de Madrid en 4' - 05/08/15, Informativo de Madrid - RTVE.es A la Carta <http://www.rtve.es/v/3238617/> vía @rtve

Informativos Madrid RTVE <http://www.rtve.es/alcanta/videos/informativo-de-madrid/comunidad-madrid-4-05-08-15/3238617/> (minuto 1,25-1,44)

REDES SOCIALES:

Hallada la molécula 'antirresaca'
[@CADENASER.COM](#), 30/7/2015 [@ EL PAIS](#), 30/07/2015 [@ EL MUNDO](#), 30/07/2015 [@ ECONOMISTA.ES](#), 30/07/2015 [@ ABC](#), 30/07/2015 [@ CANARIAS 7](#), 30/07/2015 [@ FINANZAS.COM](#), 30/07/2015 [@ HERALDO.ES](#), 30/07/2015 [@ LA VANGUARDIA](#), 30/07/2015 [@](#)



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

LAINFORMACION.COM,

30/07/2015

una molécula podría combatir el daño cerebral de las borracheras

 [@ DIARIO DE IBIZA](#), 31/07/2015

Una molécula podría combatir el daño cerebral de las borracheras

 [@ DIARIO DE MALLORCA](#), 31/07/2015

Una molécula podría combatir el daño cerebral de las borracheras

 [@ DIARIO INFORMACIÓN](#), 31/07/2015

Jóvenes toman alcohol en la calle.

 [@ FARO DE VIGO](#), 31/07/2015

Encuentran una molécula que borra el daño cerebral de una borrachera

 [@ IDEAL DIGITAL](#), 31/07/2015

linvestigadores estudian como prevenir los efectos tóxicos del botellón

 [@ Innovaticias.com](#), 31/07/2015

Una molécula podría combatir el daño cerebral de las borracheras

 [@ LA NUEVA ESPANA DIGITAL](#), 31/07/2015

Una molécula podría combatir el daño cerebral de las borracheras

 [@ LA OPINIÓN DE A CORUÑA](#), 31/07/2015

Una molécula podría combatir el daño cerebral de las borracheras

 [@ LA OPINIÓN DE MÁLAGA](#), 31/07/2015

Una molécula podría combatir el daño cerebral de las borracheras

 [@ LA OPINIÓN DE MURCIA](#), 31/07/2015

Una molécula podría combatir el daño cerebral de las borracheras

 [@ LA OPINIÓN DE TENERIFE](#), 31/07/2015



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Una molécula podría combatir el daño cerebral de las borracheras @ LA OPINIÓN DE ZAMORA, 31/07/2015
Una molécula podría combatir el daño cerebral de las borracheras @ LA PROVINCIA, 31/07/2015
Una molécula podría combatir el daño cerebral de las borracheras @ LEVANTE DIGITAL, 31/07/2015
10/08/2015 BB VA DE 10 -Espn1079.fm http://www.espn1079.fm/blogs/bbvade10/interior.php?id=8810#.VckIGJGLH5U.twitter
Además, se han difundido algunos de los resultados del proyecto a alumnos de postgrado, en el Máster oficial de Psicofarmacología y drogas de abuso de la UCM . También se han tenido sesiones informativas en el Itinerario de adicciones del Grado de Psicología y se ha elaborado una revista de estudiantes sobre adicciones en 4º curso del Grado de Psicología. Los resultados de los últimos artículos todavía están siendo difundidos puesto que se han publicado recientemente: por ejemplo, se está preparando un artículo para la OTRI de la UCM. Se han difundido resultados también por twitter y Facebook .

PATENTES U OTROS RESULTADOS EXPLOTABLES COMERCIALMENTE QUE SEAN CONSECUENCIA DEL PROYECTO. (En caso de memoria final)

OTRAS SUBVENCIONES O RECURSOS (INCLUIDOS FONDOS PROPIOS) QUE FINANCIAN ESTE PROYECTO O PENDIENTES DE RESOLUCIÓN: importe, procedencia y aplicación
Los sub-objetivos 3.3. y 4.1. se han realizado en colaboración con otros equipos de investigación que tienen financiación propia: MEC /ISCIII (PI13/02261) y Red de Trastornos adictivos (RD1270028).

SUBVENCIONES O AYUDAS SOLICITADAS PARA ESTE PROYECTO Y NO CONCEDIDAS:
organismo, convocatoria y cantidad.

No hay.

OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR:
Ninguna.

En esta fecha se remite también por correo electrónico, a la dirección pndinvestigacion@msssi.es la presente memoria y copia de toda la producción científica generada como consecuencia del proyecto.

EnMADRID..... a ..3... dejulio..... de 2015

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

LAURA ORÍO ORTIZ