

TEMAS DE ACTUALIDAD EN ADICCIONES

DIFERENCIAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES ADOLESCENTES EN LA INFLAMACIÓN CEREBRAL PRODUCIDA POR EL CONSUMO DE ALCOHOL EN ATRACÓN

Dra. MARÍA PASCUAL MORA

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia y Departamento de Patología Molecular y Celular del Alcohol Centro de Investigación Príncipe Felipe (Valencia).

¿Qué es el consumo de alcohol en atracón?

El alcohol es una de las drogas de abuso más consumidas en nuestra sociedad por la población joven y adolescente. El patrón de consumo más comúnmente utilizado por los jóvenes y adolescentes es el denominado atracón, que se define como el consumo de grandes cantidades de bebidas alcohólicas durante un periodo corto de tiempo. En nuestro país, según los datos obtenidos en la *Encuesta sobre uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España* (ESTUDES, 2016), que fue realizada a jóvenes con edades comprendidas entre los 14 y los 18 años, muestra que los adolescentes inician el consumo al alcohol con una edad aproximada de 14 años. Además, estos estudios también resaltan que, en el último mes el 21,8% de los adolescentes se ha emborrachado alguna vez y el 31,7% ha bebido cinco o más copas, vasos o cañas de alcohol en un periodo de tiempo aproximado de 2 horas. También hay que destacar que las chicas adolescentes suelen beber y emborracharse más que los chicos, aunque tienden a declarar en las encuestas que han consumido menos alcohol diariamente y en forma de atracón.

¿Por qué el cerebro adolescente es muy sensible a los efectos del alcohol?

La adolescencia es el periodo de transición entre la niñez y la etapa adulta, que se caracteriza porque en el cerebro se producen cambios estructurales, funcionales y de comportamiento. Mediante el uso de la técnica de resonancia magnética nuclear se ha demostrado que ocurren importantes cambios en ciertas estructuras del cerebro, como la corteza prefrontal y el sistema límbico. En estas estructuras se produce lo que se denomina como plasticidad cerebral, caracterizada por una disminución de la sustancia gris o reducción del número de neuronas débiles que conlleva a un fortalecimiento de las estructuras sinápticas más eficientes. En la plasticidad cerebral también se produce un aumento de la sustancia blanca, que es el área compuesta por la mielina o sustancia que recubre las fibras nerviosas y que permite un rápido procesamiento de la información (Guerra and Pascual, 2018). Estos cambios conllevan a una maduración o refinamiento del cerebro que finaliza en la etapa adulta, y cuyas principales áreas implicadas son la corteza prefrontal y el sistema límbico que participan tanto en el aprendizaje y la memoria como en la toma de decisiones, respectivamente. Este proceso de maduración está basado en la eliminación selectiva de las sinapsis o zonas de conexión entre las neuronas que son poco utilizadas o

participan en funciones más simples que se construyeron durante la niñez, al mismo tiempo que se fortalece y se mejora el resto de conexiones que quedan para que sean más veloces y eficientes. La falta de madurez en la zona de la corteza prefrontal del cerebro adolescente hace que los adolescentes sean más propensos que los adultos en la búsqueda de sensaciones o vivencias nuevas y en la falta de raciocinio durante la toma de decisiones. Todo ello hace que el cerebro adolescente sea un órgano especialmente sensible a muchos estímulos, entre los que se encuentran el alcohol y otras drogas de abuso (Guerra and Pascual, 2018).

¿Qué consecuencias tiene el consumo de alcohol en personas adolescentes?

Técnicas de neuroimagen, llevadas a cabo en jóvenes que han consumido altas cantidades de alcohol, han demostrado alteraciones en el tamaño de ciertas áreas del cerebro, entre las que hay que destacar la corteza prefrontal, el hipocampo y el cerebelo. Uno de los cambios más significativos en estos jóvenes es la disminución en el tamaño de la sustancia gris y la sustancia blanca. Estos cambios en la estructura del cerebro podrían dar lugar a cambios comportamentales. De hecho, mediante el uso de test neuropsicológicos y técnicas que evalúan la actividad eléctrica del cerebro frente a un determinado estímulo, se ha demostrado que jóvenes y adolescentes que han consumido alcohol en forma de atracón muestran una pérdida de la atención, un bajo rendimiento académico y un déficit en los procesos de memoria de trabajo o memoria operativa a corto plazo relacionada con el lenguaje o la percepción visual (Guerra and Pascual, 2018).

Un estudio reciente llevado a cabo en jóvenes universitarios demuestra que el grado de alteración en el aspecto cognitivo estaría sumamente relacionado tanto con la cantidad y velocidad de alcohol consumido en forma de atracón como la edad de inicio en el consumo de alcohol (Lopez-Caneda et al., 2014).

¿Cuáles son los efectos del alcohol sobre la respuesta inmune inflamatoria en el cerebro adolescente?

En los últimos años, los estudios realizados con animales de experimentación han servido para proporcionar datos importantes en los mecanismos moleculares, celulares y bioquímicos que pueden estar participando en los efectos tóxicos del alcohol en el cerebro adolescente. Uno de los principales mecanismos a tener en cuenta es la activación de la respuesta inmune. De hecho, se ha demostrado la participación de la respuesta inmune en los procesos de desarrollo y maduración del cerebro. En 2007 (Pascual et al., 2007) se publicó uno de los primeros estudios en los que se reproducía en roedores el patrón de consumo utilizado por la población adolescente.

La administración de altas cantidades de alcohol a animales adolescentes es capaz de desencadenar una respuesta inmune inflamatoria en el cerebro (Montesinos et al., 2015), mediante la activación de un determinado tipo de células, denominadas células gliales (microglía y astroglía). Además, los estudios experimentales han demostrado que el alcohol puede activar estas células a través de un tipo de receptores de

membrana plasmática denominados TLRs, nombre que proviene de sus siglas en inglés Toll-like receptors (Guerra and Pascual, 2018). Estos receptores, y en concreto el receptor TLR4, son capaces de reconocer patógenos o células dañadas de nuestro organismo induciendo una respuesta inmune inflamatoria a través de la activación de diferentes vías de señalización y factores de transcripción nuclear, cuyo resultado final es la liberación de moléculas pro-inflamatorias o mediadores inflamatorios (Figura 1). Estas moléculas pro-inflamatorias son capaces de activar a otras células del sistema inmune, amplificando la respuesta inmune y pudiendo incluso producir daño, muerte neuronal y neurodegeneración (Guerra and Pascual, 2018). La implicación del receptor TLR4 en los procesos inflamatorios causados por el alcohol en el cerebro adolescente ha sido demostrada mediante la utilización de ratones deficientes en el receptor TLR4 (Figura 1) en los que el tratamiento de alcohol no es capaz de desencadenar una respuesta inmune inflamatoria ni de producir daño en el cerebro, demostrando de esta forma la implicación de este receptor en los procesos inflamatorios inducidos por el alcohol en el cerebro adolescente (Montesinos et al. 2015).

¿Qué consecuencias a largo plazo puede tener el consumo de alcohol durante la adolescencia?

Uno de los principales temas de estudio ha sido el intentar demostrar si las alteraciones observadas en el cerebro adolescente causadas por el consumo de alcohol son capaces de mantenerse a lo largo del tiempo, hasta la etapa de la adultez.

Los estudios llevados a cabo en roedores demuestran que el tratamiento de alcohol durante el periodo adolescente es capaz de producir alteraciones en diferentes componentes de las neuronas, como son la sinapsis y la mielina, y estos cambios son capaces de permanecer durante el tiempo (Montesinos et al., 2015). Por tanto, estas alteraciones observadas en la morfología y en las proteínas asociadas con la mielina y la sinapsis podrían estar relacionadas con déficits en la memoria y en el aprendizaje (Montesinos et al., 2015) (Figura 1).

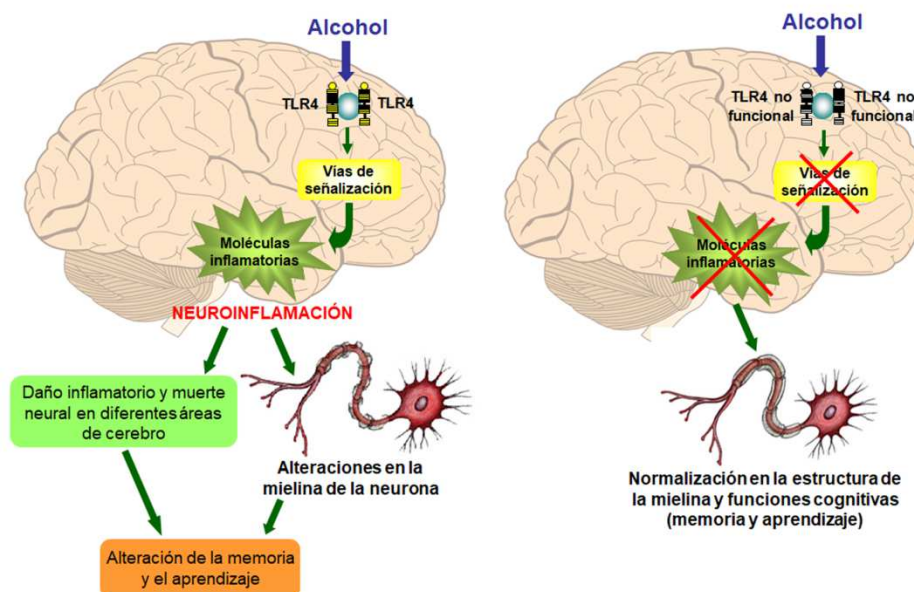


Figura 1: Consecuencias de los efectos del alcohol en el cerebro adolescente sobre la respuesta inmune inflamatoria mediada a través de los receptores TLR4. El alcohol al activar los receptores TLR4 del sistema a inmune produce la activación de diferentes vías de señalización intracelulares que dan lugar a la liberación de moléculas pro-inflamatorias o mediadores inflamatorios causando neuroinflamación. Estas moléculas pueden llegar a producir daño cerebral, muerte neural y alteraciones en la estructura de la mielina que envuelve al axón de las neuronas, pudiendo ocasionar todo ellos un déficit en los procesos asociados con la memoria y el aprendizaje. El alcohol en el cerebro de los animales deficientes funcionalmente en el TLR4 no es capaz de desencadenar una respuesta inmune neuroinflamatoria, ni de producir alteraciones en la mielina, daño cerebral o déficits en la memoria y en el aprendizaje.

Además, la utilización de animales deficientes en el receptor TLR4 ha permitido demostrar que el tratamiento de alcohol en estos animales no es capaz de producir alteraciones en la mielina y en la sinapsis ni en los procesos cognitivos, demostrando de este modo la participación de la respuesta neuroinflamatoria en estos efectos (Figura 1). Así, el ambiente inflamatorio producido por el consumo de alcohol durante la adolescencia es capaz de inducir una serie de cambios en diversas estructuras del cerebro, como la mielina y la sinapsis, que pueden conllevar a producir daño cerebral y disfunciones cognitivas y alteraciones del comportamiento.

¿La respuesta neuroinflamatoria producida por el consumo de alcohol en atracción es diferente en chicas y en chicos adolescentes?

En los últimos años ha adquirido especial interés el estudio de las diferencias de género en humanos, puesto que no solo se han manifestado diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a las conexiones que hay entre las neuronas, sino también en la respuesta inmune, en la adicción al alcohol y en el comportamiento (Guerra and Pascual, 2018).

Estudios de neuroimagen llevados a cabo en el cerebro de chicas y chicos adolescentes muestran una mayor disminución en la zona de la corteza prefrontal de las chicas que en la de los chicos. Estos efectos podrían estar directamente asociados tanto con una alteración del aprendizaje y la memoria visuo-espacial como con una disminución de la atención y la función ejecutiva (Squeglia et al., 2012) (Figura 2).

Las diferencias de género también han sido demostradas en roedores tras haber sido expuestos al consumo de alcohol. De hecho, las hembras que han consumido alcohol durante la adolescencia presentan un mayor consumo de alcohol en la etapa adulta que los machos (Strong et al., 2010). Además, las hembras adolescentes son más sensibles que los machos a los efectos gratificantes o placenteros que pueden producir las drogas de abuso (Fattore et al., 2009). Todo ello pone de manifiesto que el consumo de alcohol durante la adolescencia aumenta las posibilidades de desarrollar en la edad adulta un consumo abusivo o una dependencia de las bebidas alcohólicas.

Puesto que el consumo de alcohol es capaz de producir diferentes efectos a nivel de la estructura de cerebro y del comportamiento en chicas y en chicos adolescentes, una

cuestión que nos podríamos plantear a continuación es si los efectos de esta sustancia sobre la activación de la respuesta inmune inflamatoria pueden ser diferentes en ambos sexos. Un estudio reciente (Pascual et al., 2017) en el que se utilizan muestras de sangre obtenidas en el departamento de urgencias del Hospital Clínico de Salamanca procedentes de chicas y chicos adolescentes tras una intoxicación aguda de alcohol muestran que, a unos niveles similares de alcoholemia, las chicas adolescentes presentan en sangre una mayor expresión de moléculas pro-inflamatorias o mediadores inflamatorios que los chicos (Figura 2). Además, la mayor activación de la respuesta inmune inflamatoria en sangre de chicas adolescentes tras la intoxicación de alcohol está correlacionada con una mayor expresión del receptor inmunitario TLR4, lo que sugeriría una posible participación de este receptor en la respuesta inflamatoria.



Figura 2: Esquema de las diferencias observadas tras el consumo de alcohol en atracón en el cerebro de chicas y chicos adolescentes.

El consumo de alcohol en forma de atracón administrado a animales adolescentes (Pascual et al., 2017), no solo reproduce los resultados obtenidos en las muestras de sangre de humanos, sino que también se observa una mayor activación de la respuesta inmune inflamatoria en la corteza prefrontal de los cerebros de las hembras tratadas con alcohol en forma de atracón que en los cerebros procedentes de los machos. Esta respuesta inmune está asociada a la activación del receptor TLR4 como se demuestra a través de la utilización de animales adolescentes deficientes funcionalmente en dicho receptor. Un hallazgo importante en este estudio es el aumento en la expresión de algunas moléculas proinflamatorias tanto en sangre como en corteza prefrontal, lo que podría sugerir que algunas de estas moléculas podrían ser utilizadas como biomarcadores sanguíneos del deterioro cerebral.

Hay que matizar que las diferencias observadas entre las chicas y los chicos adolescentes asociadas a los efectos del alcohol no solo se deben en gran parte a una

diferente respuesta inmune inflamatoria como se ha podido comprobar, sino que también podrían estar participando otros factores como un metabolismo de alcohol diferente, los cambios hormonales o la distribución del alcohol en el organismo en relación a la proporción de grasa en el mismo, puesto que todo ellos son diferentes entre las chicas y los chicos.

Perspectivas de futuro en la investigación biomédica

Actualmente no existen pruebas diagnósticas estandarizadas que puedan ser utilizadas de forma rutinaria en la práctica clínica y con las que se pueda obtener información fiable del grado de daño o deterioro en el cerebro. Es por ello, que la investigación biomédica en los últimos años está enfocada en la búsqueda de biomarcadores o moléculas biológicas que puedan ser medibles fácilmente en sangre y nos puedan proporcionar información sobre el grado de deterioro a nivel cerebral. En nuestro caso, el alcohol, aunque es metabolizado principalmente en el hígado, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica actuando directamente sobre las células gliales y activando la respuesta inmune inflamatoria con la posterior producción de moléculas proinflamatorias o mediadores inflamatorios en el cerebro. Estas moléculas al participar amplificando la respuesta inmune en cerebro o en otras zonas del organismo, su presencia puede ser detectada en sangre. Por tanto, la obtención de un buen biomarcador a nivel sanguíneo nos ayudaría a detectar de manera precoz los primeros síntomas del deterioro cerebral o del proceso neurodegenerativo, para tratar de evitar un mayor daño cerebral y obtener una posible recuperación de los procesos cognitivos y conductuales que están alterados por el abuso del alcohol durante la adolescencia.

Conclusiones

Podemos concluir, que las chicas son más vulnerables que los chicos a los efectos del alcohol durante la adolescencia, puesto que ellas presentan una mayor activación de la respuesta inmune inflamatoria que ellos, efectos que están asociados con cambios en la memoria y en el aprendizaje que pueden llegar a permanecer a lo largo del tiempo. Además, el consumo de alcohol en forma de atracón durante la adolescencia puede aumentar las posibilidades de desarrollar en la edad adulta dependencia al alcohol o a otras drogas de abuso.

Bibliografía

- Fattore, L., Fadda, P., & Fratta, W. (2009). Sex differences in the self-administration of cannabinoids and other drugs of abuse. *Psychoneuroendocrinology*, 34 Suppl 1, S227-236.
- Guerri, C., & Pascual, M. (2018). Impact of neuroimmune activation induced by alcohol or drug abuse on adolescent brain development. *Int J Dev Neurosci*

- Lopez-Caneda, E., Rodriguez Holguin, S., Corral, M., Doallo, S., & Cadaveira, F. (2014). Evolution of the binge drinking pattern in college students: neurophysiological correlates. *Alcohol*, 48(5), 407-418.
- Montesinos, J., Pascual, M., Pla, A., Maldonado, C., Rodriguez-Arias, M., Minarro, J., et al. (2015). TLR4 elimination prevents synaptic and myelin alterations and long-term cognitive dysfunctions in adolescent mice with intermittent ethanol treatment. *Brain Behav Immun*, 45, 233-244.
- Pascual, M., Blanco, A. M., Cauli, O., Minarro, J., & Guerri, C. (2007). Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in adolescent rats. *Eur J Neurosci*, 25(2), 541-550.
- Pascual, M., Montesinos, J., Marcos, M., Torres, J. L., Costa-Alba, P., Garcia-Garcia, F., et al. (2017). Gender differences in the inflammatory cytokine and chemokine profiles induced by binge ethanol drinking in adolescence. *Addict Biol*, 22(6), 1829-1841.
- Squeglia, L. M., Sorg, S. F., Schweinsburg, A. D., Wetherill, R. R., Pulido, C., & Tapert, S. F. (2012). Binge drinking differentially affects adolescent male and female brain morphometry. *Psychopharmacology (Berl)*, 220(3), 529-539.
- Strong, M. N., Yoneyama, N., Fretwell, A. M., Snelling, C., Tanchuck, M. A., & Finn, D. A. (2010). "Binge" drinking experience in adolescent mice shows sex differences and elevated ethanol intake in adulthood. *Horm Behav*, 58(1), 82-90.

TEMES DE ACTUALITAT EN ADICCIONS

DIFERÈNCIES ENTRE HOMES I DONES ADOLESCENTS EN LA INFLAMACIÓ CEREBRAL PRODUÏDA PEL CONSUM D'ALCOHOL EN FARTADA

Dra. MARÍA PASCUAL MORA

Departament de Fisiologia, Facultat de Medicina i Odontologia, Universitat de València i Departament de Patologia Molecular i Cel·lular de l'Alcohol Centre d'Investigació Príncep Felip (València).

Què és el consum d'alcohol en fartada?

L'alcohol és una de les drogues d'abús més consumides en la nostra societat per la població jove i adolescent. El patró de consum més comunament utilitzat pels joves i adolescents és la denominada fartada, que es defineix com el consum de grans quantitats de begudes alcohòliques durant un període curt de temps. Al nostre país, segons les dades obtingudes en *l'Enquesta sobre ús de Drogues en Ensenyaments Secundaris a Espanya* (ESTUDES, 2016), que va ser realitzada a joves amb edats compreses entre els 14 i els 18 anys, mostra que els adolescents inicien el consum a l'alcohol amb una edat aproximada de 14 anys. A més, aquests estudis també ressalten que, en l'últim mes el 21,8% dels adolescents s'ha emborratxat alguna vegada i el 31,7% ha begut cinc o més copes, gots o canyes d'alcohol en un període de temps aproximat de 2 hores. També cal destacar que les xiques adolescents solen beure i emborratxar-se més que els xics, encara que tendeixen a declarar en les enquestes que han consumit menys alcohol diàriament i en forma de fartada.

Per què el cervell adolescent és molt sensible a l'efecte de l'alcohol?

L'adolescència és el període de transició entre la infantesa i l'etapa adulta, que es caracteritza perquè en el cervell es produeixen canvis estructurals, funcionals i de comportament. Mitjançant l'ús de la tècnica de ressonància magnètica nuclear s'ha demostrat que ocorren importants canvis en certes estructures del cervell, com l'escorça prefrontal i el sistema límbic. En aquestes estructures es produeix el que es denomina com a plasticitat cerebral, caracteritzada per una disminució de la substància grisa o reducció del nombre de neurones febles que comporta a un enfortiment de les estructures sinàptiques més eficients. En la plasticitat cerebral també es produeix un augment de la substància blanca, que és l'àrea composta per la mielina o substància que recobreix les fibres nervioses i que permet un ràpid processament de la informació (Guerra and Pascual, 2018). Aquests canvis comporten a una maduració o refinament del cervell que finalitza en l'etapa adulta, i les principals àrees de la qual implicades són l'escorça prefrontal i el sistema límbic que participen tant en l'aprenentatge i la memòria com en la presa de decisions, respectivament. Aquest procés de maduració està basat en l'eliminació selectiva de les sinapsis o zones de connexió entre les neurones que són poc utilitzades o participen en funcions més

simples que es van construir durant la infantesa, al mateix temps que s'enforceix i es millora la resta de connexions que queden perquè siguen més veloces i eficients. La falta de maduresa en la zona de l'escorça prefrontal del cervell adolescent fa que els adolescents siguen més propensos que els adults en la cerca de sensacions o vivències noves i en la falta de raciocini durant la presa de decisions. Tot això fa que el cervell adolescent siga un òrgan especialment sensible a molts estímuls, entre els quals es troben l'alcohol i altres drogues d'abús (Guerra and Pascual, 2018).

Quines conseqüències té el consum d'alcohol en persones adolescents?

Tècniques de neuroimatge, dutes a terme en joves que han consumit altes quantitats d'alcohol, han demostrat alteracions en la grandària de certes àrees del cervell, entre les quals cal destacar l'escorça prefrontal, l'hipocamp i el cerebel. Un dels canvis més significatius en aquests joves és la disminució en la grandària de la substància grisa i la substància blanca. Aquests canvis en l'estructura del cervell podrien donar lloc a canvis comportamentals. De fet, mitjançant l'ús de test neuropsicològics i tècniques que avaluen l'activitat elèctrica del cervell enfront d'un determinat estímulo, s'ha demostrat que joves i adolescents que han consumit alcohol en forma de fartada mostren una pèrdua de l'atenció, un baix rendiment acadèmic i un dèficit en els processos de memòria de treball o memòria operativa a curt termini relacionada amb el llenguatge o la percepció visual (Guerra and Pascual, 2018).

Un estudi recenent dut a terme en joves universitaris demostra que el grau d'alteració en l'aspecte cognitiu estaria summament relacionat tant amb la quantitat i velocitat d'alcohol consumit en forma de fartada com l'edat d'inici en el consum d'alcohol (Lopez-Caneda et al., 2014).

Quins són els efectes de l'alcohol sobre la resposta immune inflamatòria en el cervell adolescent?

En els últims anys, els estudis realitzats amb animals d'experimentació han servit per a proporcionar dades importants en els mecanismes moleculars, cel·lulars i bioquímics que poden estar participant en els efectes tòxics de l'alcohol en el cervell adolescent. Un dels principals mecanismes a tindre en compte és l'activació de la resposta immune. De fet, s'ha demostrat la participació de la resposta immune en els processos de desenvolupament i maduració del cervell. En 2007 (Pascual et al., 2007) es va publicar un dels primers estudis en els quals es reproduïa en rosegadors el patró de consum utilitzat per la població adolescent.

L'administració d'altres quantitats d'alcohol a animals adolescents és capaç de desencadenar una resposta immune inflamatòria en el cervell (Montesinos et al., 2015), mitjançant l'activació d'un determinat tipus de cèl·lules, denominades cèl·lules glijals (micròglia i astroglia). A més, els estudis experimentals han demostrat que l'alcohol pot activar aquestes cèl·lules a través d'un tipus de receptors de membrana plasmàtica denominats TLRs, nom que prové de les seues sigles en anglès Toll-like receptors (Guerra and Pascual, 2018). Aquests receptors, i en concret el receptor TLR4, són capaços de reconèixer patògens o cèl·lules danyades del nostre organisme induint

una resposta immune inflammatòria a través de l'activació de diferents vies de senyalització i factores de transcripció nuclear, el resultat final de la qual és l'alliberament de molècules pro-inflamatòries o mediadors inflamatoris (**Figura 1**).

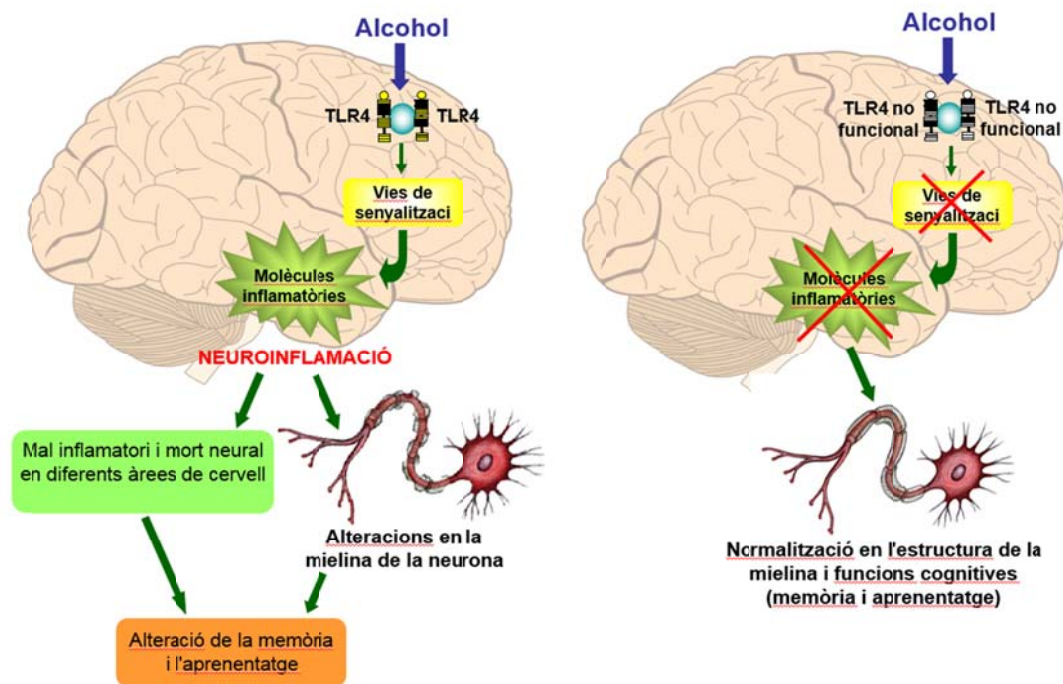


Figura 1

Figura 1: Conseqüències dels efectes de l'alcohol en el cervell adolescent sobre la resposta immune inflammatòria mediada a través dels receptors TLR4. L'alcohol en activar els receptors TLR4 del sistema a immune produeix l'activació de diferents vies de senyalització intracel·lulars que donen lloc a l'alliberament de molècules pro-inflamatòries o mediadors inflamatoris causant neuroinflamació. Aquestes molècules poden arribar a produir dany cerebral, mort neural i alteracions en l'estructura de la mielina que embolica l'àxon de les neurones, podent ocasionar tot ells un dèficit en els processos associats amb la memòria i l'aprenentatge. L'alcohol en el cervell dels animals deficientes funcionalment en el TLR4 no és capaç de desencadenar una resposta immune neuroinflamatòria, ni de produir alteracions en la mielina, dany cerebral o dèficits en la memòria i en l'aprenentatge.

Aquestes molècules pro-inflamatòries són capaços d'activar a altres cèl·lules del sistema immune, amplificant la resposta immune i podent fins i tot produir mal, mort neuronal i neurodegeneració (Guerra and Pascual, 2018). La implicació del receptor TLR4 en els processos inflamatoris causats per l'alcohol en el cervell adolescent ha sigut demostrada mitjançant la utilització de ratolins deficientes en el receptor TLR4 (**Figura 1**) en els quals el tractament d'alcohol no és capaç de desencadenar una resposta immune inflammatòria ni de produir mal en el cervell, demostrant d'aquesta forma la implicació d'aquest receptor en els processos inflamatoris induïts per l'alcohol en el cervell adolescent (Montesinos et al., 2015).

Quines conseqüències a llarg termini pot tindre el consum d'alcohol durant l'adolescència?

Un dels principals temes d'estudi ha sigut intentar demostrar si les alteracions observades en el cervell adolescent causades pel consum d'alcohol són capaços de mantindre's al llarg del temps, fins a l'etapa de l'adulthood.

Els estudis duts a terme en rosegadors demostren que el tractament d'alcohol durant el període adolescent capaç de produir alteracions en diferents components de les neurones, com són la sinapsi i la mielina, i aquests canvis són capaços de romandre durant el temps (Montesinos et al., 2015). Per tant, aquestes alteracions observades en la morfologia i en les proteïnes associades amb la mielina i la sinapsi podrien estar relacionades amb dèficits en la memòria i en l'aprenentatge (Montesinos et al., 2015) (**Figura 1**).

A més, la utilització d'animals deficients en el receptor TLR4 ha permés demostrar que el tractament d'alcohol en aquests animals no és capaç de produir alteracions en la mielina i en la sinapsi ni en els processos cognitius, demostrant d'aquesta manera la participació de la resposta neuroinflamatòria en aquests efectes (**Figura 1**). Així, l'ambient inflamatori produït pel consum d'alcohol durant l'adolescència és capaç d'induir una sèrie de canvis en diverses estructures del cervell, com la mielina i la sinapsi, que pot produir dany cerebral i disfuncions cognitives i alteracions del comportament.

La resposta neuroinflamatòria produïda pel consum d'alcohol en fartada és diferent en xiques i en xics adolescents?

En els últims anys ha adquirit especial interès l'estudi de les diferències de gènere en humans, ja que no solament s'han manifestat diferències entre homes i dones quant a les connexions que hi ha entre les neurones, sinó també en la resposta immune, en l'addicció a l'alcohol i en el comportament (Guerra and Pascual, 2018).

Estudis de neuroimatgen duts a terme en el cervell de xiques i xics adolescents mostren una major disminució en la zona de l'escorça prefrontal de les xiques que en la dels xics. Aquests efectes podrien estar directament associats tant amb una alteració de l'aprenentatge i la memòria viso-espacial com amb una disminució de l'atenció i la funció executiva (Squeglia et al., 2012) (**Figura 2**).

Les diferències de gènere també han sigut demostrades en rosegadors després d'haver sigut exposats al consum d'alcohol. De fet, les femelles que han consumit alcohol durant l'adolescència presenten un major consum d'alcohol en l'etapa adulta que els mascles (Strong et al., 2010). A més, les femelles adolescents són més sensibles que els mascles als efectes gratificants o plaents que poden produir les drogues d'abús (Fattore et al., 2009). Tot això posa de manifest que el consum d'alcohol durant l'adolescència augmenta les possibilitats de desenvolupar en l'edat adulta un consum abusiu o una dependència de les begudes alcohòliques.

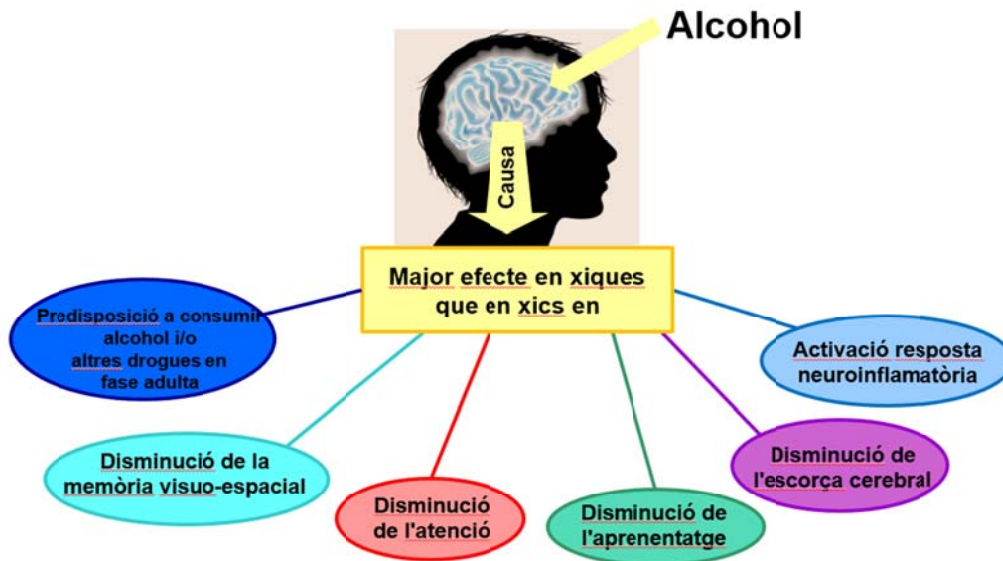


Figura 2

Figura 2: Esquema de les diferències observades després del consum d'alcohol en fartada en el cervell de xiques i xics adolescents.

Ja que el consum d'alcohol és capaç de produir diferents efectes a nivell de l'estructura de cervell i del comportament en xiques i en xics adolescents, una qüestió que ens podríem plantejar a continuació és si els efectes d'aquesta substància sobre l'activació de la resposta immune inflamatòria poden ser diferents en tots dos sexes. Un estudi recent (Pascual et al., 2017) en el qual s'utilitzen mostres de sang obtingudes en el departament d'urgències de l'Hospital Clínic de Salamanca procedents de xiques i xics adolescents després d'una intoxicació aguda d'alcohol mostren que, a uns nivells similars d'alcoholèmia, les xiques adolescents presenten en sang una major expressió de molècules pro-inflamatòries o mediadors inflamatoris que els xics (Figura 2). A més, la major activació de la resposta immune inflamatòria en sang de xiques adolescents després de la intoxicació d'alcohol està correlacionada amb una major expressió del receptor immunitari TLR4, la qual cosa suggeriria una possible participació d'aquest receptor en la resposta inflamatòria.

El consum d'alcohol en forma de fartada administrada a animals adolescents (Pascual et al., 2017), no solament reproduïx els resultats obtinguts en les mostres de sang d'humans, sinó que també s'observa una major activació de la resposta immune inflamatòria en l'escorça prefrontal dels cervells de les femelles tractades amb alcohol en forma de fartada que en els cervells procedents dels mascles. Aquesta resposta immune està associada a l'activació del receptor TLR4 com es demostra a través de la utilització d'animals adolescents deficientes funcionalment en aquest receptor. Una troballa important en aquest estudi és l'augment en l'expressió d'algunes molècules proinflamatòries tant en sang com en escorça prefrontal, la qual cosa podria suggerir que algunes d'aquestes molècules podrien ser utilitzades com biomarcadors sanguinis de la deterioració cerebral.

Cal matisar que les diferències observades entre les xiques i els xics adolescents associades a l'efecte de l'alcohol no solament es deuen en gran part a una diferent resposta immune inflamatòria com s'ha pogut comprovar, sinó que també podrien estar participant altres factors com un metabolisme d'alcohol diferent, els canvis hormonal o la distribució de l'alcohol en l'organisme en relació a la proporció de greix en aquest, ja que tot ells són diferents entre les xiques i els xics.

Perspectives de futur en la investigació biomèdica

Actualment no existeixen proves diagnòstiques estandarditzades que puguin ser utilitzades de forma rutinària en la pràctica clínica i amb les quals es pugui obtenir informació fiable del grau de mal o deterioració en el cervell. És per això, que la investigació biomèdica en els últims anys està enfocada en la cerca de biomarcadors o molècules biològiques que puguin ser mesurables fàcilment en sang i ens puguin proporcionar informació sobre el grau de deterioració a nivell cerebral. En el nostre cas, l'alcohol, encara que és metabolitzat principalment en el fetge, és capaç de travessar la barrera hematoencefàlica actuant directament sobre les cèl·lules gials i activant la resposta immune inflamatòria amb la posterior producció de molècules proinflamatòries o mediadors inflamatoris en el cervell. Aquestes molècules participen amplificant la resposta immune en cervell o en altres zones de l'organisme, la seua presència pot ser detectada en sang. Per tant, la obtenció d'un bon biomarcador a nivell sanguini ens ajudaria a detectar de manera precoç els primers símptomes de deterioració cerebral o del procés neurodegeneratiu, per a tractar d'evitar un major dany cerebral i obtenir una possible recuperació dels processos cognitius i conductuals que estan alterats per l'abús de l'alcohol durant l'adolescència.

Conclusions

Podem concloure, que les xiques són més vulnerables que els xics a l'efecte de l'alcohol durant l'adolescència, ja que elles presenten una major activació de la resposta immune inflamatòria que ells, efectes que estan associats amb canvis en la memòria i en l'aprenentatge que poden arribar a romandre al llarg del temps. A més, el consum d'alcohol en forma de fartada durant l'adolescència pot augmentar les possibilitats de desenvolupar en l'edat adulta dependència a l'alcohol o a altres drogues d'abús.

BIBLIOGRAFIA

Fattore, L., Fadda, P., & Fratta, W. (2009). Sex differences in the self-administration of cannabinoids and other drugs of abuse. *Psychoneuroendocrinology*, 34 Suppl 1, S227-236.

Guerri, C., & Pascual, M. (2018). Impact of neuroimmune activation induced by alcohol or drug abuse on adolescent brain development. *Int J Dev Neurosci*

Lopez-Caneda, E., Rodriguez Holguin, S., Corral, M., Doallo, S., & Cadaveira, F. (2014). Evolution of the binge drinking pattern in college students: neurophysiological correlates. *Alcohol*, 48(5), 407-418.

Montesinos, J., Pascual, M., Pla, A., Maldonado, C., Rodriguez-Arias, M., Minarro, J., et al. (2015). TLR4 elimination prevents synaptic and myelin alterations and long-term cognitive dysfunctions in adolescent mice with intermittent ethanol treatment. *Brain Behav Immun*, 45, 233-244.

Pascual, M., Blanco, A. M., Cauli, O., Minarro, J., & Guerri, C. (2007). Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in adolescent rats. *Eur J Neurosci*, 25(2), 541-550.

Pascual, M., Montesinos, J., Marcos, M., Torres, J. L., Costa-Alba, P., Garcia-Garcia, F., et al. (2017). Gender differences in the inflammatory cytokine and chemokine profiles induced by binge ethanol drinking in adolescence. *Addict Biol*, 22(6), 1829-1841.

Squeglia, L. M., Sorg, S. F., Schweinsburg, A. D., Wetherill, R. R., Pulido, C., & Tapert, S. F. (2012). Binge drinking differentially affects adolescent male and female brain morphometry. *Psychopharmacology (Berl)*, 220(3), 529-539.

Strong, M. N., Yoneyama, N., Fretwell, A. M., Snelling, C., Tanchuck, M. A., & Finn, D. A. (2010). "Binge" drinking experience in adolescent mice shows sex differences and elevated ethanol intake in adulthood. *Horm Behav*, 58(1), 82-90.