

Nombre proyecto: Desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas para los trastornos por consumo de alcohol: un enfoque multidisciplinario

Código proyecto: ACT210012

Institución Principal: Universidad Autónoma de Chile

Nombre director: Eduardo Karahanian Vartevanian

Resumen:

Las consecuencias sanitarias y sociales del Trastorno por Abuso de Alcohol (TAA) han sido ampliamente reconocidas (OMS 2018). El XIII Estudio Nacional de Drogas en la Población de Chile (SENDA en 2018), estimó que cerca de 5 millones de personas de 12 a 64 años son consumidores de alcohol en nuestro país, de los cuales un millón son bebedores problema. Considerando las múltiples facetas sanitarias y económicas que implica el consumo abusivo de alcohol, Margozzini (2018) estimó que el costo anual de esta patología en Chile alcanza los US \$2.239 millones; equivalente a la mitad del presupuesto del Ministerio de Salud en 2017.

Varios estudios han demostrado que el metabolismo cerebral del etanol en acetaldehído en el área tegmentalventral, rica en dopamina, inicia un proceso que conduce a la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, imitando así los efectos de la mayoría de las drogas de abuso (por ejemplo, la cocaína y los opiáceos). Los trastornos por abuso de alcohol son el resultado de un refuerzo positivo inicial inducido por la dopamina que puede progresar hasta el consumo de grandes cantidades. Si se interrumpe el consumo, se produce una marcada hiper excitabilidad y malestar, por lo que se consume nuevamente alcohol para evitar los efectos desagradables, lo que se denomina refuerzo negativo. Mientras que la hiper excitabilidad es de corta duración y se puede tratar fácilmente con los agentes farmacológicos actuales, hay otra condición importante que se mantiene durante largos períodos (por varios meses) en los que las señales relacionadas con el alcohol y la disponibilidad de este conducen a la "recaída en la bebida", una condición en la que se consumen cantidades intoxicantes de alcohol en poco tiempo, similar al consumo compulsivo. La eficacia de los tratamientos farmacológicos actuales es de sólo un 15-20% frente al placebo y sólo un 10% de los pacientes evita las recaídas.

Los estudios realizados en humanos y animales demuestran que la ingesta crónica de alcohol provoca un marcado aumento de (a) las citoquinas proinflamatorias tanto en la circulación como en el cerebro, lo que da lugar a (b) la hipertrofia de los astrocitos y, (c) la reducción de los niveles del transportador de glutamato GLT-1 en los astrocitos, lo que conduce a (d) el

**Agencia
Nacional de
Investigación
y Desarrollo**

Ministerio de Ciencia,
Tecnología, Conocimiento
e Innovación

aumento de los niveles de glutamato extracelular en la sinapsis tripartita, que potencia los efectos de la dopamina y aumenta la ingesta voluntaria de etanol.

La condición neuroinflamatoria cerebral es el resultado de un traspaso inducido por el alcohol del lipopolisacárido bacteriano desde el intestino a la circulación, lo que conduce a un aumento de los niveles sistémicos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y a la generación de neuroinflamación a través de los receptores cerebrales del TNF- α . Se demostró que la neuroinflamación cerebral provocada por una única dosis de lipopolisacárido aumentaba la ingesta voluntaria de etanol en ratones; además, la respuesta neuroinflamatoria se prolongó durante 9 meses, lo que indica la presencia de potentes mecanismos de autoperpetuación. Asimismo, se sabe que el aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS), generadas por la acción de la monoamino oxidasa sobre la dopamina perpetúa aún más la neuroinflamación y la duración de la recaída.

El presente Proyecto Asociativo tiene como objetivo desarrollar nuevas alternativas terapéuticas para (i) reducir los efectos hedónicos inducidos por el etanol, responsables del refuerzo positivo y de su ingesta continuada, y (ii) prevenir la recaída Pavloviana en el consumo de alcohol, un problema principal en el trastorno por consumo de alcohol que persiste durante meses o más tras la interrupción de la ingesta.

Los investigadores de este proyecto abordan por diferentes estrategias el vínculo común que existe entre la ingesta crónica y la recaída por atracción, es decir, mediante la reducción del aumento del tono glutamatérgico en la sinapsis tripartita del núcleo accumbens, que es el resultado de la neuroinflamación inducida por el alcohol y el estrés oxidativo que afecta al homeostasis del glutamato mediada por los astrocitos.

La hipótesis general de este Proyecto propone el desarrollo de (a) nuevos fármacos, (b) la readaptación de fármacos y (c) modificaciones genéticas para atenuar tanto la recompensa del alcohol (saliencia de incentivo) como la actividad de glutamato/dopamina inducida por el alcohol a diferentes niveles cerebrales, lo que conduce a la activación del núcleo accumbens y a la recaída en el alcohol. Las hipótesis son: (1) El fenofibrato, un fármaco antilipidémico, reduce la neuroinflamación y la actividad glutamatérgica asociada a la ingesta crónica de alcohol y a la recaída en el alcohol; (2) Moléculas presentes en el secretoma de las células madre mesenquimáticas precondicionadas por incubación con TNF- α e IFN- γ inhiben la actividad glutamatérgica y la recaída en el alcohol mediante la activación de la expresión génica del transportador de glutamato GLT-1; (3) El bloqueo selectivo de los canales iónicos HCN2 reduce la liberación de dopamina e inhibe la ingesta de etanol y la recaída en el consumo de alcohol, y (4) La modificación permanente con CRISPR-Cas del sistema de recompensa de la dopamina y de los genes asociados a la acción del glutamato activada por señales, inhibe tanto la ingesta crónica de alcohol como la recaída.



Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo

Ministerio de Ciencia,
Tecnología, Conocimiento
e Innovación

Así, un equipo experimentado en el campo del alcohol, asociado a científicos formados en terapia con células madre, bioinformática/inteligencia artificial y estrategias de modificación de genes, abordará un nodo común en el trastorno por consumo de alcohol.

Además, debido al flagelo de los trastornos por abuso de alcohol en el mundo y en nuestro país, que en su mayoría se originan en la adolescencia, una de las actividades de extensión de nuestro Centro será la difusión de la conciencia sobre el consumo de alcohol en toda la comunidad y el estímulo a la prevención de los factores de riesgo en el público en general, con especial énfasis en la población joven. Se desarrollará una estrategia de comunicación de conocimientos biomédicos elementales sobre el consumo de alcohol y la adicción para personas no relacionadas con el área de la salud, así como para el público lego en riesgo de presentar esta condición, que incluyen charlas de los diferentes investigadores del Centro en escuelas primarias y secundarias (presenciales o por videoconferencia para llegar a diferentes regiones del país), un sitio web educativo sobre los riesgos para la salud del consumo de alcohol, actividades de difusión, etc.

Además, se presenta una red internacional, mientras que el proyecto es en sí mismo una red nacional. En general, se abren nuevos caminos científicos en el campo del alcohol y se pueden esperar nuevas vías para el tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol.