

# SEBBM DIVULGACIÓN

## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



### El abuso de alcohol causa inflamación en el cerebro

Consuelo Guerri

Unidad de Patología Celular. Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia

#### Biografía

Consuelo Guerri Sirera es Doctora en Ciencias Biológicas (especialidad Bioquímica) por la Universidad de Valencia. En enero de 1977 se incorporó como investigadora de plantilla al Instituto de Investigaciones Citológicas de Valencia. Excepto por alguna estancia de meses en el extranjero, ha permanecido el resto de su vida científica en ese instituto bajo sus diferentes adscripciones, pasando, con todo el personal del mismo, al nuevo Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) cuando se abrió dicho centro, y en el que permanece. Desde 1980 lidera un laboratorio, hoy denominado Unidad de Patología Celular. Su investigación, que ha cristalizado en 145 trabajos internacionales, varios capítulos de libro y en la dirección de 25 tesis doctorales, se ha centrado en los mecanismos moleculares y celulares de las acciones del alcohol sobre el cerebro en desarrollo y adulto. Su actividad en el campo del alcohol la ha llevado a participar en la creación y dirección de las sociedades europea e internacional dedicadas a los estudios sobre el alcohol (ESBRA e ISBRA), a formar parte de comités de expertos para elaborar recomendaciones sobre el uso y abuso del alcohol, a actuar de editora de revistas, e incluso a recibir algunos premios como el Manfred Lautenschlaeger Award, pero sintiéndose particularmente orgullosa del que le dieron en su tierra (Valencia, premio Isabel de Villena) y que reconoce la labor de las mujeres.

<http://www.sebbm.es/>

#### HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)

#### Resumen

**El cerebro se daña por el alcohol, siendo la neuroinflamación un importante elemento mediador del daño, que involucra a receptores TLR4 del sistema inmune innato. El daño cerebral, que incluye alteraciones de la mielina y muerte neuronal, causa disfunciones cognitivas. El bloqueo de la respuesta de los TLR4 podría paliar la neurotoxicidad del alcohol.**

#### Summary

**Alcohol damages the brain via neuroinflammatory mechanisms mediated by the innate immunity receptors TLR4. Myelin alteration and increased neuronal death are involved, and the damage results in cognitive dysfunctions. TLR4 response blockage might ameliorate the neurotoxic effects of alcohol.**

El alcohol etílico o etanol, principal componente de las bebidas alcohólicas, es una pequeña molécula (PM46) que por sus características físico-químicas atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria, alcanzando en el cerebro del bebedor o el feto de la embarazada que ha bebido, los mismos niveles que en la sangre. Aunque el consumo moderado de alcohol por personas sanas (hasta 20 g/día y 10 g/día para hombres y mujeres adultos, respectivamente) es saludable, dada su acción cardioprotectora y aumento de las lipoproteínas HDL o colesterol bueno, el abuso de su consumo se asocia a numerosas patologías, incluyendo daño hepático (hepatopatía alcohólica), pancreatitis, neuropatías periféricas, aumento del riesgo de carcinogénesis, etc.

Son también bien conocidos los efectos del alcohol sobre el sistema nervioso central, como depresor y, con el consumo crónico, como inductor de

tolerancia, dependencia y adicción (ver artículos de la revista SEBBM, N.72, 2012). Además de estos efectos, el alcohol es neurotóxico para el cerebro, particularmente cuando este órgano está desarrollándose. El consumo de alcohol por la mujer embarazada es la principal causa prevenible de defectos en el niño, en retraso mental y deficiencias cognitivas y de la conducta, pudiendo dar incluso un cuadro característico que incluye alteraciones de la apariencia física y del desarrollo mental llamado Síndrome Alcohólico Fetal, actualmente también denominado espectro de alteraciones asociadas a la exposición fetal al alcohol (1).

Hoy sabemos que la adolescencia es todavía una fase del desarrollo en la que el cerebro está madurando. Por eso es muy preocupante el abuso del alcohol por nuestros adolescentes, sobre todo en su patrón de consumo más común, caracterizado por beber mucho en pocas horas, generalmente durante los fines de semana. Se ha demostrado que este patrón de consumo conduce a elevados niveles de alcohol en cerebro causando neurotoxicidad e interfiriendo con la plasticidad de ciertas regiones cerebrales como la corteza prefrontal y el hipocampo, regiones que están involucradas en la memoria y el aprendizaje. Estas alteraciones conllevan a disfunciones cognitivas a corto y largo plazo (2).

Entre los mecanismos moleculares de la neurotoxicidad del etanol se han señalado el estrés oxidativo (ya que el alcohol aumenta la producción de radicales libres), el incremento de la excitotoxicidad y la menor respuesta a factores tróficos (3), siendo este último mecanismo particularmente relevante durante el periodo embrionario y fetal. Sin embargo, evidencias recientes demuestran que el abuso de alcohol causa inflamación en el cerebro, siendo esta inflamación un factor muy importante en la producción de los cambios anatómicos cerebrales observados en los jóvenes y en los

adultos que abusan del alcohol, tales como reducción en la sustancia blanca, alteraciones en las fibras de mielina y daño neuronal, efectos que se asocian con disfunciones cognitivas y de conducta. Las nuevas evidencias indican que el alcohol activa, en células gliales (microglia y astrocitos) uno de los receptores del sistema inmunitario innato, denominado *toll-like receptor 4* (TLR4). Ello desencadena la activación de kinasas y de factores de transcripción (NFκB, AP-1) que inducen la producción y liberación de mediadores inflamatorios (IL-1β, TNFα, IL-6, iNOS, COX-2), causando daño inflamatorio e incluso muerte neuronal (4).

Los receptores de tipo TLR forman una familia de proteínas claves para la inmunidad innata. Estos receptores son sensores de patógenos y reconocen patrones moleculares asociados a un amplio espectro de agentes infecciosos, pero además también reconocen y se activan por restos celulares procedentes del daño tisular. Aunque la respuesta de estos receptores constituye un mecanismo rápido de defensa frente a las infecciones, su sobreactivación produce daño inflamatorio. De hecho, los receptores TLRs participan en un gran número de patologías no relacionadas con el alcohol, incluyendo algunas enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer.

Mediante el uso de modelos animales se ha demostrado que el consumo crónico de alcohol causa gliosis (activación de la microglía y astroglia), alteraciones en la vaina de mielina (5), muerte neuronal en la corteza cerebral y disfunciones cognitivas y de conducta (4,6), que se asocian con un aumento de citocinas (IL-

1β, TNFβ, IL-6), mediadores inflamatorios (iNOS, COX-2) (4). Alteraciones similares se han observado en cerebros de alcohólicos humanos (6). Sin embargo, en animales carentes de TLR4 (TLR4-KO) no se observan o se atenúan drásticamente estas alteraciones a pesar de un idéntico consumo de alcohol (4,5), lo que indica claramente el protagonismo de los TLR4s en la neurotoxicidad del etanol.

Estudios en animales adolescentes en los que se administran dosis de alcohol de forma intermitente, simulando al *botellón* de fin de semana, han demostrado aumentos de citocinas proinflamatorias en cerebro, alteraciones en la formación de la mielina y de la sinapsis, y disfunciones en procesos de memoria y aprendizaje. Algunos de estos cambios son observables incluso en la edad adulta, mucho tiempo después de interrumpir la administración de alcohol, indicando que dichos cambios pueden ser irreversibles. Ninguno de estos cambios se observa con idéntico tratamiento en animales TLR4-KO, demostrando el papel de la respuesta TLR4 en la producción de las alteraciones cerebrales y cognitivas permanentes que se observan en jóvenes que abusaron del alcohol durante la adolescencia (7).

En resumen, los hallazgos recientes demuestran que en la neurotoxicidad y el daño cerebral que causa el abuso de alcohol participan mecanismos de neuroinflamación y de activación de la respuesta del sistema neuroinmunitario y de los TLR4s. Por tanto, terapias que eliminen la activación glial y la inflamación podrían ser efectivas para paliar los efectos del abuso de alcohol en

cerebro, tal y como se ha demostrado ya en modelos experimentales.

Referencias

1-Bakoyiannis I, Gkioka E, et al. Fetal alcohol spectrum disorders and cognitive functions of young children, Rev Neurosci. 25(5):631-9, 2014 (<http://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/alcohol-use.html>)  
 2-Alcohol-related brain damage in Adolescents, Alcohol and Alcoholism,4(2), 2014 (<http://alcalc.oxfordjournals.org/content/49/2>)  
 3-Alfonso-Loeches S, Guerri C. Molecular and behavioral aspects of the actions of alcohol on the adult and developing brain. Crit Rev Clin Lab Sci. 48(1):19-47, 2011 <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/10408363.2011.580567>  
 4- Alfonso-Loeches S1, Pascual-Lucas M, Blanco AM, Sanchez-Vera I, Guerri C. Pivotal role of TLR4 receptors in alcohol-induced neuroinflammation and brain damage. J.Neurosci. 30: 24-95, 2010.  
 5-Alfonso-Loeches S, Pascual M, Gómez-Pinedo U, Pascual-Lucas M, Renau-Piqueras J, Guerri C.Toll-like receptor 4 participates in the myelin disruptions associated with chronic alcohol abuse. Glia 60(6):948-64, 2012 <http://www.agenciasinc.es/Noticias/Descubren-un-mecanismo-de-dano-cerebral-asociado-al-consumo-cronico-de-alcohol>  
 6-Mayfield J1, Ferguson L, Harris RA. Neuroimmune signaling: a key component of alcohol abuse. Curr Opin Neurobiol. 2013 Aug;23(4):513-20. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438813000433>  
 7- Montesinos J, Pascual M, Pla A, Maldonado C, Rodríguez-Arias M, Miñarro J, Guerri C. TLR4 elimination prevents synaptic and myelin alterations and long-term cognitive dysfunctions in adolescent mice with intermittent ethanol treatment. Brain Behav Immun. 2015 [http://www.prevencionbasadaenlaevidencia.net/uploads/MaterialesProgramasEvaluados/AaC\\_FamiliaComunicacioPrevencio\\_2013.pdf](http://www.prevencionbasadaenlaevidencia.net/uploads/MaterialesProgramasEvaluados/AaC_FamiliaComunicacioPrevencio_2013.pdf)

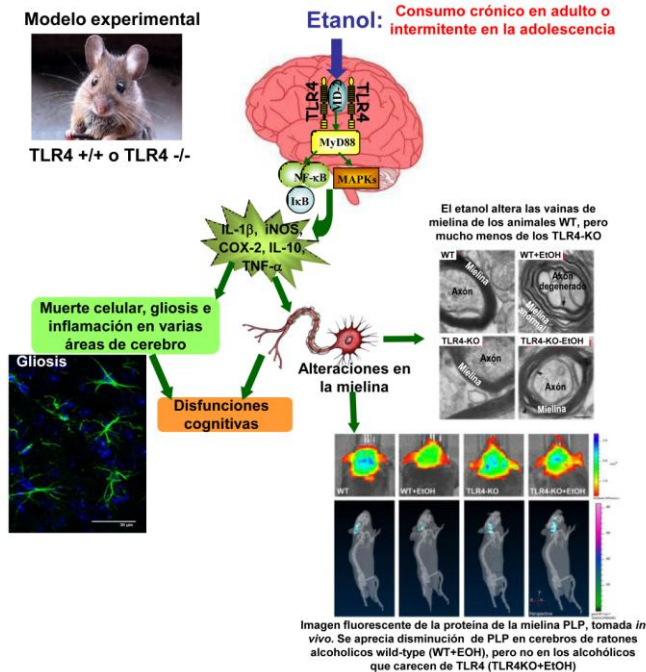


Figura. El alcohol causa neuroinflamación y daño cerebral mediados por TLR4 (las imágenes de mielina están obtenidas del artículo publicado en GLIA,60: 948, 2012).