

Resumen

El alcohol es una de las drogas más aceptadas y consumidas a nivel mundial, y su ingesta crónica causa alteraciones en el sistema nervioso central, desde desmielinización hasta muerte neural. Se ha demostrado que gran parte de estos efectos estarían mediados por la activación del sistema inmune innato, principalmente a través del receptor TLR4, que desemboca en un estado inflamatorio. Para ahondar en estos mecanismos, en esta tesis se pretende analizar si el consumo crónico de etanol puede causar modificaciones en los miARNs de la corteza cerebral, regulando la expresión de genes proinflamatorios asociados a la ruta de señalización del TLR4 y si el uso de la curcumina como terapia es capaz de disminuir estos efectos. Además, analizaremos si el consumo de alcohol a largo plazo es capaz de alterar la microbiota intestinal, y la implicación del TLR4 en estos procesos. Nuestros resultados demuestran que el etanol es capaz de alterar la expresión de diferentes microARNs que regulan la expresión de genes proinflamatorios y asociados a la vía del TLR4. La ausencia del receptor causa un perfil de expresión distinto tanto en los controles como en los animales alcohólicos crónicos.

Puesto que en los últimos años nos hemos interesado en la búsqueda de una posible terapia para paliar la neuroinflamación producida por el etanol, hemos usado el BDMC, un curcuminoide con capacidad antiinflamatoria y antioxidante, para revertir los daños causados por el abuso del alcohol. Para su administración proponemos su conjugación con un polipéptido que elimina los tradicionales problemas asociados al uso de estos compuestos naturales como son su vida media corta y su baja biodisponibilidad, sin que hayamos registrado toxicidad. El uso de este polímero en animales con un consumo crónico de etanol produce una disminución de la inflamación, tanto a nivel proteico como de expresión génica.

Considerando que otra de las regiones del organismo más afectadas por el alcohol es el tracto gastrointestinal, y que la población bacteriana puede ser modificada en determinadas enfermedades o por el uso de sustancias nocivas, produciendo una disbiosis, hemos comparado el efecto del alcohol sobre la población bacteriana y la participación del receptor TLR4 en estos efectos. Mediante análisis de expresión génica, confirmamos que el tejido intestinal ausente del receptor TLR4 es menos susceptible de sufrir cambios debidos al consumo de alcohol. Sin embargo, no hemos encontrado en estos animales la expresión aumentada de genes proinflamatorios característica de los tratamientos alcohólicos. Además, los ratones carentes de este receptor presentan una microbiota intestinal única y diferente a la encontrada en animales de genotipo normal, con sus propios cambios en el equilibrio bacteriano en respuesta a la ingesta de alcohol. Esta microbiota presenta menor cantidad de especies Gram - y mayor resistencia al desequilibrio ocasionado por el alcohol, que su contraparte en los ratones WT.

En general, los resultados científicos que aparecen en esta tesis resaltan el papel del TLR4 en las alteraciones causadas por el consumo crónico de alcohol. Mostramos como cambios causados por el etanol a niveles tan distintos como la regulación mediante miARNs o la microbiota intestinal dependen en gran medida de la respuesta inicial que causa el alcohol en el TLR4. Dado que es un receptor necesario para el correcto funcionamiento de muchos órganos, planteamos un posible tratamiento mediante la inhibición de esta cascada inflamatoria.