



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Adicciones y enfermedades neurodegenerativas: Dianas comunes en la búsqueda de nuevas terapias

## Addictions and neurodegenerative diseases: Common targets in the search for new therapies

Gonzalo Herradón Gil-Gallardo

Universidad San Pablo CEU

e-mail: herradon@ceu.es

Discurso de ingreso como académico institucional de la RANF

Recibido el 6 de noviembre de 2023; aceptado el 8 de noviembre de 2023

Disponibile en Internet el 31 de marzo de 2024

**PALABRAS CLAVE**Alcohol  
anfetamina  
pleiotrofina  
neuroinflamación  
adicción  
neurodegeneración**RESUMEN**

La Pleiotrofina (PTN) es un factor neurotrófico para las neuronas dopaminérgicas cuya expresión se encuentra aumentada en el cerebro de pacientes alcohólicos, en roedores tras la administración de anfetamina y en pacientes con distintas enfermedades neurodegenerativas. La PTN limita los efectos neurotóxicos de las anfetaminas en el circuito nigroestriatal, que en el ser humano pueden llevar a causar la enfermedad de Parkinson. Además, la PTN limita los efectos reforzadores del alcohol.

La PTN es un inhibidor endógeno del receptor de membrana Proteína Fosfatasa de Tirosinas Z1 (PTPRZ1, también conocido como RPTPB/ζ o Fosfacano). Hemos demostrado que se pueden reproducir los efectos de la PTN con inhibidores selectivos del receptor RPTPB/ζ que obtuvimos a través de un programa de diseño racional de fármacos. El compuesto líder inhibidor de RPTPB/ζ, MY10, disminuye significativamente el consumo de alcohol en modelos animales y regula la respuesta neuroinmune a esta droga, logrando bloquear la disminución de la neurogénesis hipocampal producida por el alcohol, poniendo de manifiesto importantes diferencias entre sexos.

Se ha demostrado que RPTPB/ζ es un punto de anclaje clave para las redes perineuronales (PNNs) en la superficie celular, las cuales desempeñan un papel importante en la adicción al alcohol. En el hipocampo juegan un papel fundamental en la neurogénesis y el aprendizaje, lo que sugiere que los efectos de MY10 sobre el consumo de alcohol y la disminución de la neurogénesis hipocampal inducida por esta droga, podrían estar mediados por las acciones de la inhibición de RPTPB/ζ sobre las PNNs.

**KEYWORDS**Alcohol  
amphetamine  
pleiotrophin  
neuroinflammation  
addiction  
neurodegeneration**ABSTRACT**

*Pleiotrophin (PTN) is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons whose levels of expression are increased in the brain of alcoholic patients, in rodents after the administration of amphetamine and in patients with different neurodegenerative diseases. PTN limits the neurotoxic effects of amphetamines in the nigrostriatal pathway which, in humans, can lead to Parkinson's disease. Additionally, PTN limits the rewarding effects of alcohol.*

*PTN is an endogenous inhibitor of the Receptor Protein Tyrosine Phosphatase Z1 (PTPRZ1, also known as RPTPB/ζ or Phosphacan). We have shown that the effects of PTN can be reproduced with selective inhibitors of RPTPB/ζ that we obtained through a rational drug design program. The leading RPTPB/ζ inhibitory compound, MY10, significantly reduces alcohol consumption in animal models and regulates the neuroimmune response to this drug, blocking as a result the decrease in hippocampal neurogenesis produced by alcohol, revealing important differences between sexes.*

*RPTPB/ζ has been shown to be a key anchor for cell surface perineuronal nets (PNNs), which play an important role in alcohol addiction. In the hippocampus PNNs play a fundamental role in neurogenesis and learning, suggesting that the effects of MY10 on alcohol consumption and the decrease in hippocampal neurogenesis induced by this drug could be mediated by the actions of RPTPB/ζ inhibition on the PNNs.*

DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>.

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2024 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto



## 1. INTRODUCCIÓN

Para realizar este discurso de ingreso, la elección del tema no fue difícil ya que opté por abordar los diferentes trabajos de investigación que hemos llevado a cabo desde el año 2006, en el cual me incorporé a la Facultad de Farmacia de la Universidad San Pablo CEU, en su área de Farmacología. Intentaré resumir el viaje llevado a cabo durante estos 17 años por nuestro grupo de investigación NEUROFAN, Neurofarmacología de las adicciones y los trastornos degenerativos, que es uno de los 18 grupos de investigación en España que forman la Red de Atención Primaria en Adicciones.

El nombre de nuestro grupo de investigación resume precisamente esa andadura, desde su comienzo en el estudio de las adicciones con sustancia hasta cómo estas pueden ser la causa del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer. Intentaré resumir la transición de nuestros primeros proyectos, estudiando las bases biológicas de las drogodependencias, a nuestros proyectos actuales, traslacionales y que han conllevado el descubrimiento de nuevas dianas y el desarrollo de nuevas moléculas con potencial farmacológico para el tratamiento de los trastornos adictivos y las enfermedades neurodegenerativas con marcado componente neuroinflamatorio.

Tras acabar la licenciatura en Farmacia en la Universidad San Pablo CEU en 1999, comencé mi tesis doctoral en el laboratorio de Farmacología del Dr. Luis Fernando Alguacil en dicha Universidad. El profesor Alguacil, mi primer mentor y al que tanto debo, me introdujo en el estudio de la vulnerabilidad individual a los efectos adictivos de las drogas. Finalizada la tesis doctoral, y tras un año trabajando en el programa de descubrimiento de nuevas dianas farmacológicas en dolor neuropático, dirigido por la Dra. Inmaculada Silos-Santiago en Millenium Pharmaceuticals en Cambridge, Massachusetts, realicé una estancia posdoctoral en The Scripps Research Institute en La Jolla, California, en el laboratorio del Dr. Thomas Deuel.

El Dr. Deuel fue el descubridor a finales del siglo pasado de la citoquina Pleiotrofina (PTN), cuyo mecanismo de acción estudiamos durante mis tres años de estancia en su laboratorio. La PTN es un factor de crecimiento que debe su nombre a las numerosas y variadas funciones que ejerce dependiendo del órgano o tejido y del contexto, fisiológico o patológico. Para hacernos una idea, en este mismo foro de la Real Academia Nacional de Farmacia, hace sólo unos meses, presentábamos las vías de señalización de la PTN y su importancia en el metabolismo óseo. Por la naturaleza de este discurso, me centraré en las acciones de esta proteína en el sistema nervioso central.

## 2. LA PLEIOTROFINA MODULA LOS EFECTOS DE LAS DROGAS DE ABUSO

### 2.1. ANFETAMINA

Al volver en 2006 al laboratorio de Farmacología de la Universidad San Pablo CEU, leí un trabajo publicado recientemente por Le Grevés (1) en el que demostraba la sobreexpresión de esta citoquina en el cerebro de ratas tras una administración de anfetamina y lo tomé como una señal para empezar una nueva línea de investigación que partiría de la fusión de los conocimientos que adquirí durante mis etapas pre- y posdoctorales. La hipótesis era que, tratándose la PTN de un factor neurotrófico, el aumento de sus niveles de expresión se produce para proteger al cerebro de los efectos dañinos de la anfetamina. Afortunadamente, durante mi primer año como profesor en la Universidad, el Ministerio de Ciencia e Innovación me concedió el primer proyecto para lanzar esta línea de investigación, la cual nos generó muchas satisfacciones y ramificaciones que hemos podido seguir estudiando gracias a la financiación continuada de este Ministerio con 6 proyectos de investigación.

A finales del siglo pasado y comienzos del presente, distintos grupos de investigación entre los que se encontraban el grupo de Jean Luc Cadet, en el NIH, y el de Rosario Moratalla, en el CSIC, describieron las lesiones producidas por derivados anfetamínicos como la metanfetamina y el MDMA en el circuito dopaminérgico nigroestriatal de roedores (2,3). El análisis de los efectos neurotóxicos de estas sustancias en esta vía rindió unos resultados similares a los que se pueden observar en los modelos tradicionales de enfermedad de Parkinson en pequeños roedores, con su característica denervación dopaminérgica del cuerpo estriado y la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra.

La metanfetamina y el MDMA son derivados mucho más neurotóxicos que la propia anfetamina, de la cual se conocía su capacidad para producir denervación dopaminérgica estriatal sin afectar a los cuerpos de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Un daño dopaminérgico, por tanto, reversible. En estudios llevados a cabo por mi primera doctoranda, Esther Gramage, analizamos los efectos de la anfetamina en el cerebro de ratones normales y de ratones carentes de PTN, los ratones knockout de pleiotrofina, que muy generosamente nos envió el Dr. Deuel desde Scripps para establecer su colonia en el animalario de la Universidad San Pablo CEU. Estudiando mediante inmunohistoquímica en el cuerpo estriado el marcaje de tirosina hidroxilasa, marcador dopaminérgico al ser la enzima limitante en la síntesis de dopamina, observamos que la denervación dopaminérgica estriatal producida por anfetamina era mayor en los ratones



knockout que en los ratones normales (4). En colaboración con la Dra. Rosario Moratalla, fue aún más importante descubrir que la anfetamina sí producía un descenso del número de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra en el ratón knockout de pleiotrofina, mientras que no afectaba a dicha región cerebral en los ratones normales (4), lo cual demostró que la PTN era un factor importante para la protección contra el daño dopaminérgico producido por anfetamina y nos llevó a sugerir que defectos en la vía de señalización de la PTN podrían contribuir al desarrollo de la enfermedad de Parkinson en pacientes consumidores de este tipo de sustancias (5).

A pesar de todas las evidencias acumuladas en modelos de roedores por nuestro grupo y muchos otros como los ya mencionados, no se prestó la debida atención a estos trabajos con la excusa habitual de la poca traslación de los modelos animales a lo que puede ocurrir en humanos consumidores de anfetaminas. Sin embargo, en el año 2012, Callaghan y colaboradores (6) publicaron un estudio muy robusto con más de 40.000 pacientes, en el cual describían que los pacientes abusadores de metanfetamina tenían más del doble de riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson que los pacientes control o que los pacientes que abusaban de cocaína, una sustancia menos neurotóxica. En 2015, Curtin y colaboradores, en otro estudio llevado a cabo en Utah con más de 3000 pacientes, describieron que los hombres que abusan de anfetaminas tienen el doble de riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson, mientras que las mujeres tienen 7 veces más riesgo de desarrollar esta enfermedad que sus respectivos controles.

En conjunto, nuestros resultados en modelos animales eran tan claros que nos llevaron a la idea de la potenciación farmacológica de la vía de señalización de la PTN como estrategia neuroprotectora no sólo en pacientes con trastornos adictivos, sino en enfermedades neurodegenerativas de diverso origen. Sin embargo, fue una idea que tardamos todavía unos años en explorar ya que el estado del consumo de sustancias en la población española nos llevó a abordar el problema más acuciante que constituía el trastorno por uso de alcohol y, especialmente, los efectos del consumo de esta droga durante la adolescencia.

## 2.2. Alcohol

Diversos trabajos del grupo del profesor David Nutt, fueron pioneros en definir un análisis multicriterio fiable para clasificar las drogas de abuso según el daño global que infligen (7). Este artículo seminal publicado en 2010 en *The Lancet*, puso de manifiesto que el alcohol es la droga más dañina que existe si tenemos en cuenta todo el espectro de daños físicos, psicológicos y sociales que una droga puede causar al

individuo que la consume y a otros, especialmente en su entorno. Para que se hagan una idea, la puntuación global del daño que causa el alcohol al propio consumidor y a otros fue de 72 puntos, mientras que la puntuación alcanzada por la heroína y el crack de cocaína, segunda y tercera drogas más dañinas, fue de 55 y 54 puntos respectivamente (7).

Al comienzo de nuestros estudios con el alcohol, lo primero que nos planteamos fue si la pleiotrofina se sobre-expresa en el cerebro tras su consumo, al igual que ocurría con las anfetaminas. Comprobamos que una única dosis moderada de alcohol, reforzadora, pero no sedante, ya producía una sobreexpresión significativa de la pleiotrofina en la corteza prefrontal de ratones (8). A continuación, diseñamos una serie de estudios para determinar el posible papel modulador de la PTN en los efectos inducidos por el alcohol en el cerebro y nos planteamos una importante cuestión: ¿Se sobre-expresa esta proteína únicamente como mecanismo de defensa por sus efectos neuroprotectores o es también capaz de modular los efectos conductuales de esta droga?

Para dar respuesta a esta pregunta, utilizamos dos modelos de ratones modificados genéticamente: el ratón knockout de PTN y el ratón con sobreexpresión transgénica de esta citoquina en cerebro, que caracterizamos junto a un consorcio de Universidades y empresas gracias a la consecución de un Proyecto CENIT. En estos estudios, llevados a cabo en gran parte por la entonces doctoranda Marta Vicente, utilizamos el modelo de condicionamiento preferencial al sitio usando una caja de dos compartimentos. En este modelo, el ratón recibe una administración de la droga y es confinado en el compartimento blanco durante un breve periodo de tiempo, lo cual le permite asociar los efectos de la droga con ese entorno. Se llevan a cabo tres sesiones de este condicionamiento en tres días consecutivos. Al día siguiente del último condicionamiento, sin recibir la administración de la droga, se permite explorar libremente al animal y se registra el tiempo que permanece en cada compartimento. El incremento del tiempo de estancia en el compartimento asociado a la droga respecto a la estancia basal que se mide antes del proceso de condicionamiento se relaciona con el potencial de abuso de una sustancia y sus efectos reforzadores. Con estos ensayos, demostramos por primera vez que el ratón knockout de PTN es más vulnerable a los efectos reforzadores del alcohol que los ratones control. De hecho, una dosis de alcohol que no llega a ser reforzante en ratones, 1 g/kg, causó un condicionamiento muy significativo en los ratones knockout de PTN, sin llegar a tener ningún efecto en los ratones control (8). Además, nos resultó muy sorprendente comprobar que el ratón con sobreexpresión de PTN en cerebro era incapaz de



desarrollar con una dosis reforzante de alcohol, 2 g/kg, el condicionamiento preferencial al sitio que caracteriza a las drogas de abuso (8). Estos resultados, unidos a los ya comentados con anfetamina, nos llevaron a hipotetizar que la PTN se sobre-expresa en cerebro tras la administración de drogas de abuso como la anfetamina y el alcohol no sólo para conferir neuroprotección contra los efectos neurotóxicos de las drogas, sino para modular los efectos comportamentales de las mismas. En este sentido, en un estudio de condicionamiento preferencial al sitio con anfetamina, pudimos fundamentar aún más esta hipótesis al comprobar que cinco días después del último condicionamiento con anfetamina el ratón knockout de PTN seguía sin extinguir la conducta de búsqueda de esta droga, mientras que los ratones control ya habían comenzado la extinción del condicionamiento (9).

Ahora sí, con todas estas evidencias, resultaba inaplazable embarcarnos en la investigación de la potenciación farmacológica de la vía de señalización de la pleiotrofina como posible nueva estrategia terapéutica en el tratamiento de adicciones y en la prevención de las secuelas del consumo de drogas en el sistema nervioso central. Para el desarrollo de esta investigación, obtuvimos en 2015 nuestro primer proyecto del Plan Nacional Sobre Drogas del Ministerio de Sanidad, y comenzamos una fructífera colaboración con el grupo de la Dra. Beatriz de Pascual-Teresa para poner en marcha un programa de diseño racional de nuevos fármacos basado en el mecanismo de acción de la pleiotrofina, tomando como diana su receptor, el Receptor Proteín Tirosín Fosfatasa  $\beta/\zeta$ , al que me referiré a partir de ahora con su acrónimo RPTPB/ $\zeta$ .

### 2.2.1. RPTPB/ $\zeta$ como diana en el trastorno por uso de alcohol

El Dr. Thomas Deuel había descrito unos años antes que la pleiotrofina era un ligando inhibidor endógeno de RPTPB/ $\zeta$  (10). Este receptor pertenece a la familia de receptores transmembrana con actividad fosfatasa en su dominio intracelular D1. Es importante señalar que RPTPB/ $\zeta$  se encuentra principalmente expresado en el sistema nervioso central en áreas importantes en el circuito de recompensa y el consumo de alcohol, como la corteza prefrontal o la amígdala (11).

Pleiotrofina, al unirse a este receptor, induce su dimerización inactivando su actividad fosfatasa, y dando como resultado el incremento en los niveles de fosforilación de los sustratos de este receptor (10). Dos de los sustratos que describimos en el laboratorio del Dr. Deuel fueron la quinasa Fyn (12) y la quinasa del linfoma anaplásico ALK (13), ambas de gran relevancia en el contexto de nuestro trabajo actual ya que los grupos de la Dra. Dorit Ron en la Universidad de

California San Francisco y de la Dra. Amy Lasek en la Universidad de Illinois en Chicago han demostrado su importancia en la regulación del consumo de alcohol y los efectos adictivos de esta droga.

Con todo ello, comenzamos el programa de desarrollo de compuestos inhibidores de RPTPB/ $\zeta$  con potencial farmacológico con el fin de reproducir las acciones de PTN en el sistema nervioso central. Al comienzo del proyecto, el 4-trifluorometilsulfonilbencil 4-trifluorometilsulfonilfenil éter era el único inhibidor de RPTPB/ $\zeta$  descrito, aunque con un bajo grado de selectividad por esta fosfatasa (14). Por ello, seleccionamos este compuesto para llevar a cabo su síntesis, y la de análogos estructurales diseñados utilizando técnicas computacionales para mejorar su potencia y selectividad. Llevamos a cabo el diseño, la síntesis y la evaluación biológica de 20 compuestos inhibidores de RPTPB/ $\zeta$ . Entre ellos, se eligió MY10 como el compuesto de mayor interés, basándonos en criterios de potencia y selectividad tras todas las pruebas realizadas, así como su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica (BHE). Mediante *docking*, técnica de modelado de complejos ligando-receptor, estudiamos su modo de unión a RPTPB/ $\zeta$  (15). El compuesto MY10 se une al dominio activo intracelular con actividad fosfatasa, de tal manera que bloquea el acceso de los sustratos para su defosforilación.

Estudiamos los efectos de MY10 en ensayos in vivo en modelos animales de consumo de alcohol por atracón (binge drinking), entre otros. Para esta tarea, iniciamos una colaboración financiada por el Plan Nacional Sobre Drogas y el National Institute on Drug Abuse del NIH con el grupo de la Dra. Amy Lasek en la Universidad de Illinois en Chicago. Utilizamos el modelo denominado Drinking in the Dark (DID), en el cual los animales pueden elegir beber de una botella con alcohol al 20% o de una botella de agua, durante un corto periodo de tiempo en horario nocturno, cuando los animales están más activos. Con este modelo, pudimos demostrar que MY10 reducía significativamente el consumo de alcohol en ratones adultos y su preferencia por la botella de alcohol en lugar de la de agua (16). En experimentos de condicionamiento preferencial al sitio similares a aquellos que he mencionado anteriormente, pudimos demostrar que el tratamiento con MY10 bloquea los efectos reforzadores del alcohol (16).

Utilizando cultivos celulares de neuronas dopaminérgicas, estudiamos el mecanismo molecular que subyace a estos efectos de MY10. Comprobamos lo que ya habían descrito otros autores, que el alcohol produce un aumento de la fosforilación en tirosinas de ALK que conllevan su activación, la cual se sabe que contribuye a un mayor consumo de alcohol. El tratamiento único con MY10 también causó este incremento en la fosforilación de ALK en neuronas dopaminérgicas. Sin embargo, cuando se realizó el



tratamiento concomitante con MY10 y alcohol pudimos observar que se bloqueaba ese incremento de la fosforilación de ALK que cada uno de estos tratamientos por separado era capaz de propiciar (16). Estos resultados nos llevaron a hipotetizar que el tratamiento simultáneo con MY10 y alcohol produce tal incremento de fosforilación y activación de ALK que conlleva su internalización en neuronas y su destrucción como mecanismo compensatorio, lo que contribuiría al efecto beneficioso de MY10 sobre el consumo de alcohol y los efectos reforzadores de esta droga.

Dados los prometedores resultados obtenidos con MY10, probamos su posible eficacia para reducir los efectos reforzadores del alcohol en ratones knockout de pleiotrofina, que constituyen un modelo genético de mayor vulnerabilidad a los efectos comportamentales del alcohol. En estos estudios, demostramos que el compuesto MY10 también es capaz de rescatar a estos ratones de los exacerbados efectos reforzadores del alcohol que experimentan (17).

Un paso fundamental en el desarrollo preclínico de fármacos es demostrar que el compuesto de interés es eficaz en distintas especies. Por ello, en colaboración con el grupo del Dr. José Antonio López Moreno en la Universidad Complutense de Madrid, evaluamos la eficacia de MY10 en ratas y en un modelo diferente de consumo por atracón que incorporaba la conducta operante de estos animales. En este modelo, la rata tiene que accionar una palanca para autoadministrarse alcohol, lo cual permite evaluar los efectos farmacológicos de los compuestos no sólo sobre el consumo de alcohol sino sobre la compulsión característica del consumo descontrolado. En estos estudios, demostramos que los efectos de MY10 cruzan especies, ya que este compuesto también logró disminuir el consumo de alcohol en sesiones de atracón (18), un efecto que además se vio más claramente tras las administraciones repetidas del compuesto, lo que sugiere su potencial en tratamientos crónicos.

### 3. PLEIOTROFINA, UN NUEVO FACTOR MODULADOR DE LA NEUROINFLAMACIÓN

Aunque hasta ahora me he centrado hasta el momento en la importancia del eje PTN/RPTPB/ $\zeta$  en la modulación de los efectos conductuales de la anfetamina y el alcohol, y de los efectos neurotóxicos de la anfetamina, me gustaría mencionar otra línea de investigación que llevamos a cabo en nuestro grupo por su importante relación con los trabajos que resumiré a continuación. Esta línea consiste en el estudio de la vía de señalización de la pleiotrofina como reguladora de la respuesta neuroinmune en procesos fisiológicos y patológicos.

La neuroinflamación es un proceso caracterizado por la activación de células microgliales y astrocitos que se

desencadena, fundamentalmente, para limitar un posible daño en el sistema nervioso central (19). Sin embargo, si se cronifica puede contribuir a dicho daño y a la neurodegeneración que se observa en múltiples patologías caracterizadas por un estado de neuroinflamación crónica, aunque esta sea de baja intensidad. Dado que la pleiotrofina se encuentra sobre-expresada en el cerebro en este tipo de patologías, desde enfermedades neurodegenerativas hasta la adicción a diferentes drogas, pretendimos estudiar si PTN regula la respuesta neuroinflamatoria a distintos estímulos.

En estudios llevados a cabo principalmente por la entonces doctoranda Rosalía Fernández, demostramos por primera vez que la sobreexpresión cerebral de PTN potencia la respuesta neuroinflamatoria en un modelo de endotoxemia inducida por la administración del lipopolisacárido, LPS. En dichos estudios, los ratones con sobreexpresión transgénica de PTN en cerebro presentaron una mayor respuesta microglial tras la administración de LPS y un aumento significativamente mayor de citoquinas proinflamatorias en el cerebro (20).

Otra situación patológica en la que se observa una neuroinflamación crónica de baja intensidad, que ha sido relacionada con una mayor susceptibilidad a desarrollar procesos neurodegenerativos, es el síndrome metabólico. Para abordar el posible papel de PTN en este contexto, comenzamos hace más de 10 años una colaboración con el grupo de la Dra. M<sup>a</sup> del Pilar Ramos de la Facultad de Farmacia de la Universidad San Pablo CEU. Entre otros, esta colaboración ha llevado al hito de describir el papel modulador del eje PTN/RPTPB/ $\zeta$  en la resistencia a la insulina y el metabolismo energético (21).

En esta línea, recientemente, hemos utilizado un modelo de obesidad inducida por dieta para desencadenar un síndrome metabólico en ratones y poder estudiar su implicación en procesos neurodegenerativos en cerebro. Los experimentos llevados a cabo en gran parte por el doctorando Héctor Cañequé en los ratones knockout de PTN rindieron resultados importantes. Mientras que los ratones normales desarrollaron una potente respuesta neuroinflamatoria a la dieta rica en grasa, así como alteraciones en marcadores clave de la biogénesis mitocondrial, los ratones knockout de PTN, sorprendentemente, no presentaron ningún signo de estos efectos dañinos de la dieta rica en grasa en el cerebro (22). Estos estudios, junto a otros muchos previos, nos llevaron a describir el eje PTN/RPTPB/ $\zeta$  como un nuevo regulador de la neuroinflamación independientemente del contexto patológico o el estímulo que la desencadena.

Precisamente, las respuestas neuroinmunes juegan un papel muy importante en el consumo crónico de



alcohol, la dependencia de esta droga y las recaídas en su consumo (23). Se ha observado que la activación de la respuesta inflamatoria como consecuencia del alcohol provoca alteraciones del comportamiento a largo plazo y daño cerebral (24). El alcohol actúa sobre el receptor TLR4 (toll-like receptor four), activa esta vía de señalización en células gliales y contribuye a la liberación de citoquinas y moduladores proinflamatorios, lo cual potencia la respuesta inmune, la neuroinflamación y el daño resultante a corto y largo plazo, incluyendo secuelas neurofisiológicas, cognitivas y conductuales (25), así como neurotoxicidad y neurodegeneración (26).

Los efectos del alcohol sobre la respuesta inmune durante la adolescencia son aún más relevantes. Esta respuesta inflamatoria y los efectos comportamentales del alcohol durante esta etapa difieren de forma significativa entre sexos, siendo más acentuados en mujeres (27-29). Estos efectos del consumo de alcohol durante la adolescencia en el cerebro pueden ser duraderos dependiendo del tipo de consumo, sobre todo en casos de episodios de atracón periódicos, es decir, lo que se ha dado en llamar el botellón de fin de semana. En este sentido, el consumo excesivo de alcohol durante la adolescencia se puede traducir en déficits cognitivos en la edad adulta (30).

Estos efectos nocivos tan importantes del consumo de alcohol durante la adolescencia hay que ponerlos en el contexto del tipo de consumo que hacen los adolescentes y de su prevalencia. La cantidad de alcohol consumida por los adolescentes es mayor que la de los adultos, aunque beban menos frecuentemente. La edad media del comienzo de consumo de alcohol en España es 14 años, y hay que tener en cuenta que las personas que comienzan a beber alcohol antes de los 15 años tienen 4 veces más probabilidades de ser diagnosticadas con un trastorno por uso de alcohol en algún momento de sus vidas. En este sentido, es importante señalar que el 10% de los hombres y más del 20% de las mujeres de 14 años ha consumido alcohol por atracón durante el último mes. En los últimos 12 meses, entre el 70 y el 80% de los adolescentes en nuestro país ha bebido alcohol. En los últimos 30 días, el 23% de los adolescentes se ha emborrachado, es decir, ha sufrido una intoxicación etílica, y el 28% ha consumido alcohol en forma de atracón. Los datos, obtenidos de la Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España del Plan Nacional Sobre Drogas (2022), hablan por sí solos.

Dado que, como he comentado, el eje PTN/RPTPB/ $\zeta$  es un potente regulador de la respuesta neuroinflamatoria en distintos procesos patológicos, con un nuevo proyecto concedido por el Plan Nacional Sobre Drogas en 2019, nos propusimos probar la siguiente hipótesis: La modulación farmacológica del receptor RPTPB/ $\zeta$  regula la respuesta neuroinflamatoria

a la ingesta de alcohol durante la adolescencia y el daño cerebral consiguiente. Además, dado que hasta ese momento sólo habíamos demostrado que la inhibición de RPTPB/ $\zeta$  con MY10 reduce el consumo agudo de alcohol por atracón en ratas y ratones adultos, nos planteamos estudiar si el tratamiento con este inhibidor también reduciría el consumo crónico de esta droga y en ratones adolescentes.

Con el fin de modelizar en animales lo que ocurre mayoritariamente con el consumo de alcohol durante la adolescencia en humanos, utilizamos dos paradigmas experimentales. En el primero de ellos, ratones adolescentes de ambos sexos eran expuestos a una única dosis elevada de alcohol que rendía unos niveles de alcohol en sangre similares a los de una intoxicación etílica con pérdida de conciencia en el ser humano (31). Numerosos grupos habían descrito con anterioridad que la intoxicación aguda con etanol de ratones adolescentes causaba una disminución muy significativa de la neurogénesis en el hipocampo, un área cerebral clave en procesos de memoria y aprendizaje. Este efecto del alcohol se ha relacionado con los déficits cognitivos a largo plazo tras el consumo por atracón durante la adolescencia. En experimentos llevados a cabo en gran medida por la doctoranda Milagros Galán, confirmamos este extremo dado que los ratones adolescentes machos y hembras sometidos a la administración de una única dosis elevada de alcohol presentaron una disminución muy significativa del marcaje de doblecortina en hipocampo, un marcador de neuronas inmaduras en pleno proceso de neurogénesis. Sin embargo, los ratones de ambos sexos que fueron tratados una hora antes de la administración de alcohol con MY10 no presentaron este descenso de la neurogénesis, por lo que concluimos que la inhibición farmacológica de RPTPB/ $\zeta$  previene completamente los efectos neurotóxicos del alcohol en el hipocampo adolescente, protegiendo la neurogénesis característica de esta etapa vital (31).

En el segundo tipo de ensayo, tratamos de modelizar el consumo mayoritario que realizan los adolescentes, es decir, el consumo periódico, los fines de semana, de grandes cantidades de alcohol. Para ello, utilizamos un modelo crónico de acceso intermitente a alcohol durante un mes, en el que los animales eran tratados con el inhibidor de RPTPB/ $\zeta$  MY10 antes de cada sesión de bebida voluntaria de alcohol (32). En este modelo, los ratones beben voluntariamente alcohol de forma episódica llegando a unos niveles plasmáticos de alcohol similares a los que se encuentran en el humano tras un atracón sin pérdida de conciencia. Los resultados de estos estudios fueron muy llamativos y pusieron de manifiesto grandes diferencias entre sexos en cuanto a los determinantes neurobiológicos del consumo de alcohol y sus secuelas. El tratamiento crónico con MY10 produjo un descenso muy significativo



del consumo de alcohol en adolescentes machos durante el mes que duró el acceso episódico a esta droga (32). Sin embargo, en las hembras, que consumieron más alcohol que los machos de acuerdo con lo publicado en la literatura, no presentaron ningún efecto significativo del tratamiento con MY10 sobre el consumo de alcohol. En este modelo, además, se mide la preferencia de los roedores por el alcohol dado que se les deja elegir entre la botella que contiene alcohol al 20% y una botella con agua. De nuevo, el tratamiento con MY10 disminuyó significativamente la preferencia por el alcohol en machos, pero no en hembras (32).

Cuando analizamos en profundidad los cerebros de estos ratones, encontramos que el consumo crónico de alcohol que, como he comentado, da lugar en cada episodio de bebida a unos niveles plasmáticos de alcohol más moderados que los observados en el modelo de intoxicación etílica, produjo un descenso de la neurogénesis hipocampal sólo en ratones macho, no en hembras. De nuevo, el tratamiento con MY10 antes de cada una de las sesiones de consumo de alcohol bloqueó este efecto neurotóxico del alcohol en ratones macho (32). Cuando analizamos en profundidad la respuesta microglial en el hipocampo al consumo crónico de alcohol, encontramos un resultado muy interesante, una correlación significativa entre el tamaño de las células de microglía, reflejo de su estado de activación, y la pérdida de neurogénesis hipocampal observada en ratones macho. Sin embargo, esta correlación no existe en el caso de los ratones que fueron tratados con MY10 antes de cada sesión de consumo de alcohol (32).

En conjunto, los resultados obtenidos en el modelo de intoxicación aguda y en el modelo de consumo crónico intermitente de alcohol, demuestran que la inhibición farmacológica de RPTPB/ $\zeta$  previene el daño que produce esta droga durante la adolescencia en un área cerebral imprescindible en tareas de memorias y aprendizaje, el hipocampo. En el caso del modelo crónico de acceso intermitente a alcohol, probablemente, sea necesario utilizar una dosis mayor de MY10 en hembras para conseguir la reducción del consumo de alcohol que 60 mg/kg de MY10 produce en los ratones macho. Una vez más, se demuestra la necesidad incontestable de probar cualquier nuevo compuesto con potencial farmacológico en ambos sexos, algo que la comunidad científica hemos dejado de lado durante demasiado tiempo.

En un artículo divulgativo que publiqué a comienzos de este año en *The Conversation*, del cual se hicieron eco muchos medios de comunicación en distintos países, traté de explicar las consecuencias del consumo de alcohol durante la adolescencia de la siguiente manera: “La respuesta del sistema inmune que provoca el consumo de alcohol conlleva la activación de procesos inflamatorios que provocan alteraciones del comportamiento a largo plazo y daño cerebral. La

neuroinflamación inducida por el alcohol se ha relacionado con los efectos neurotóxicos y neurodegenerativos de esta droga, que son mucho más marcados durante la adolescencia. Los científicos llevamos alertando sobre estos efectos del alcohol durante décadas. En modelos animales, se observa perfectamente cómo el consumo por atracón durante la adolescencia (botellón, en el ser humano) promueve la patología de Alzheimer en el adulto joven. Esto es esperable porque el consumo excesivo de alcohol en un corto espacio de tiempo ataca los progenitores neuronales que abundan en diversos nichos en el cerebro adolescente. Estas células se encuentran en espera de convertirse en neuronas e integrarse en las redes neuronales del cerebro cuando se necesiten, por ejemplo, durante el envejecimiento. Si disminuimos estas reservas durante la adolescencia, este mecanismo de defensa contra el envejecimiento queda mermado. Es razonable pensar que patologías neurodegenerativas asociadas con este proceso aceleren su aparición” (artículo completo en <https://theconversation.com/consumo-de-alcohol-en-jovenes-y-riesgo-de-demencia-estamos-mirando-para-otro-lado-195756>).

Ya está perfectamente demostrada la asociación del consumo de riesgo de alcohol en adultos con el desarrollo de demencia temprana (33). Sin embargo, no somos capaces de considerar que cuanto más pronto es el inicio del consumo de alcohol mayor es el riesgo de desarrollar demencias, lo cual está demostrado en modelos animales (34,35). En mi opinión, debemos aprender de nuestros propios errores, como el comentado al comienzo de este discurso cuando la comunidad científica desdeñó la posibilidad de que el consumo abusivo de anfetaminas pudiera causar la enfermedad de Parkinson, y entender el riesgo de un aumento importante de la incidencia de demencias y otras enfermedades neurodegenerativas en edades tempranas tras un consumo excesivo de alcohol durante la adolescencia. Sólo así podremos actuar con medidas eficaces para disminuir el consumo de alcohol durante esa etapa vital para el desarrollo cerebral.

Actualmente, los fármacos para disminuir el consumo de alcohol presentan una eficacia mejorable tanto en la limitación del consumo como en la prevención de las recaídas en el mismo. Es muy importante encontrar nuevas dianas y desarrollar nuevos tratamientos que sirvan de ayuda real a las medidas sociales y familiares que se deberían llevar a cabo para limitar las consecuencias del consumo de alcohol durante la adolescencia. En este sentido, y antes de concluir con algunas perspectivas futuras en la investigación de nuevos tratamientos del trastorno por uso de alcohol, es necesario hacer esta breve reflexión que tiene que ver con el marco legal y social de esta droga: Conociendo que el cerebro humano no termina de desarrollarse por completo hasta aproximadamente los



21 años, ¿cómo es posible que la edad legal de comienzo de consumo de alcohol sea 18 años?

Me gustaría terminar este discurso comentando cómo el conocimiento de la nueva diana de la que he hablado hoy aquí, RPTPB/ $\zeta$ , nos puede llevar al descubrimiento de otras dianas y nuevos tratamientos mediante el estudio de los mecanismos implicados en la disminución del consumo de alcohol que produce MY10 en ratones. Hace sólo unos meses, Sinha y colaboradores han demostrado que este receptor, RPTPB/ $\zeta$ , es un punto de anclaje clave para las redes perineuronales en la superficie celular (36). Las redes perineuronales son estructuras de matriz extracelular que se forman alrededor del soma y las dendritas proximales de las neuronas. En regiones como la corteza o la ínsula, áreas clave en el consumo de alcohol, la mayoría de las redes perineuronales se condensan alrededor de las interneuronas GABAérgicas y tienen un impacto importante en la plasticidad de estas neuronas (37) lo que, a su vez, afecta al equilibrio sináptico excitatorio/inhibitorio (38,39). Así, se ha demostrado que las redes perineuronales también desempeñan un papel importante en la adicción al alcohol y otras drogas, que alteran estas redes y, con ello, ese equilibrio sináptico (40,41). En conjunto, las evidencias existentes sugieren que la regulación farmacológica de los efectos del alcohol sobre las redes perineuronales puede contribuir a restaurar la conectividad funcional en distintas áreas cerebrales al restablecer ese equilibrio excitatorio/inhibitorio (42,43).

#### 4. CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El hecho de que RPTPB/ $\zeta$  sea un punto de anclaje fundamental para las redes perineuronales nos hace hipotetizar que los efectos de su inhibidor MY10 sobre el consumo de alcohol, la neuroinflamación, la disminución de la neurogénesis hipocámpal inducida por esta droga y, posiblemente, el daño cognitivo, están relacionados con las acciones de la inhibición de RPTPB/ $\zeta$  sobre las redes perineuronales. De hecho, en estudios preliminares de marcaje de estas redes, hemos observado que una única administración de MY10 aumenta la intensidad de estas redes en el hipocampo de ratones macho, pero no en hembras, lo cual apoya nuestra hipótesis dadas las diferencias en los efectos de MY10 en ambos sexos (32).

Durante los próximos años, pretendemos confirmar esta hipótesis, lo cual no sólo nos permitirá avanzar en el conocimiento de los mecanismos moleculares detrás del efecto de la inhibición de RPTPB/ $\zeta$  con MY10 sobre el consumo de alcohol y sus acciones neuroprotectoras en hipocampo, sino también definir la modulación farmacológica de las redes perineuronales como nueva estrategia terapéutica en el trastorno por uso de alcohol y las consecuencias a largo plazo del consumo de alcohol en la adolescencia.

#### Nota:

El texto de este artículo se corresponde, *in extenso*, con la ponencia que fue expuesta bajo el mismo título por el autor, en su toma de posesión como académico correspondiente, celebrada en la Real Academia Nacional de Farmacia el día 3 de octubre de 2023.

#### 5. REFERENCIAS

1. Le Grevès P. Pleiotrophin gene transcription in the rat nucleus accumbens is stimulated by an acute dose of amphetamine. *Brain Res Bull.* 2005;65(6):529-32.
2. Cadet JL, Ali S, Epstein C. Involvement of Oxygen-based Radicals in Methamphetamine-induced Neurotoxicity: Evidence from the Use of CuZnSOD Transgenic Mice. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;738(1):388-91.
3. Granado N, Ares-Santos S, Oliva I, O'Shea E, Martin ED, Colado MI, et al. Dopamine D2-receptor knockout mice are protected against dopaminergic neurotoxicity induced by methamphetamine or MDMA. *Neurobiol Dis.* 2011;42(3):391-403.
4. Gramage E, Rossi L, Granado N, Moratalla R, Herradón G. Genetic inactivation of Pleiotrophin triggers amphetamine-induced cell loss in the substantia nigra and enhances amphetamine neurotoxicity in the striatum. *Neuroscience.* 2010;170(1):308-16.
5. Gramage E, Herradón G. Connecting Parkinsons Disease and Drug Addiction: Common Players Reveal Unexpected Disease Connections and Novel Therapeutic Approaches. *Curr Pharm Des.* 2011. 17(5):449-61.
6. Callaghan RC, Cunningham JK, Verdichevski M, Sykes J, Jaffer SR, Kish SJ. All-cause mortality among individuals with disorders related to the use of methamphetamine: A comparative cohort study. *Drug Alcohol Depend.* 2012;125(3):290-4.
7. Nutt DJ, King LA, Phillips LD, Independent Scientific Committee on Drugs. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet Lond Engl.* 2010;376(9752):1558-65.
8. Vicente-Rodríguez M, Pérez-García C, Ferrer-Alcón M, Uribarri M, Sánchez-Alonso MG, Ramos MP, et al. Pleiotrophin differentially regulates the rewarding and sedative effects of ethanol. *J Neurochem.* 2014;131(5):688-95.
9. Gramage E, Putelli A, Polanco MJ, González-Martín C, Ezquerro L, Alguacil LF, et al. The neurotrophic factor pleiotrophin modulates amphetamine-seeking behaviour and amphetamine-induced neurotoxic effects: Evidence from pleiotrophin knockout mice. *Addict Biol.* 2010;15(4):403-12.
10. Meng K, Rodríguez-Peña A, Dimitrov T, Chen W, Yamin M, Noda M, et al. Pleiotrophin signals increased tyrosine phosphorylation of beta-catenin through inactivation of the intrinsic catalytic activity of the receptor-type protein tyrosine phosphatase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(6):2603-8.
11. Cressant A, Dubreuil V, Kong J, Kranz TM, Lazarini F, Launay JM, et al. Loss-of-function of PTPR  $\gamma$  and  $\zeta$ , observed in sporadic schizophrenia, causes brain region-specific deregulation of monoamine levels and



- altered behavior in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234:575-87.
12. Pariser H, Ezquerra L, Herradon G, Perez-Pinera P, Deuel TF. Fyn is a downstream target of the pleiotrophin/receptor protein tyrosine phosphatase B/ζ-signaling pathway: Regulation of tyrosine phosphorylation of Fyn by pleiotrophin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;332(3):664-9.
  13. Pérez-Pinera P, Zhang W, Chang Y, Vega JA, Deuel TF. Anaplastic Lymphoma Kinase Is Activated Through the Pleiotrophin / Receptor Protein-tyrosine Phosphatase B / ζ Signaling Pathway. *J Biol Chem*. 2007;282(39):28683-90.
  14. Huang P, Ramphal J, Wei J, Liang C, Jallal B, McMahon G, et al. Structure-based design and discovery of novel inhibitors of protein tyrosine phosphatases. *Bioorg Med Chem*. 2003;11(8):1835-49.
  15. Pastor M, Fernández-Calle R, Di Geronimo B, Vicente-Rodríguez M, Zapico JM, Gramage E, et al. Development of inhibitors of receptor protein tyrosine phosphatase B/ζ (PTPRZ1) as candidates for CNS disorders. *Eur J Med Chem*. 2018;144:318-29.
  16. Fernández-Calle R, Vicente-Rodríguez M, Pastor M, Gramage E, Di Geronimo B, Zapico JM, et al. Pharmacological inhibition of Receptor Protein Tyrosine Phosphatase B/ζ (PTPRZ1) modulates behavioral responses to ethanol. *Neuropharmacology*. 2018;137:86-95.
  17. Fernández-Calle R, Gramage E, Zapico JM, de Pascual-Teresa B, Ramos A, Herradón G. Inhibition of RPTPB/ζ blocks ethanol-induced conditioned place preference in pleiotrophin knockout mice. *Behav Brain Res*. 2019;369.
  18. Calleja-Conde J, Fernández-Calle R, Zapico JM, Ramos A, de Pascual-Teresa B, Bühler KM, et al. Inhibition of Receptor Protein Tyrosine Phosphatase B/ζ Reduces Alcohol Intake in Rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020;44(5):1037-45.
  19. Herradon G, Pilar Ramos-Alvarez M, Gramage E. Connecting meta-inflammation and neuroinflammation through the PTN-MK-RPTPB/ζ axis: Relevance in therapeutic development. *Front Pharmacol*. 2019;10:1-13.
  20. Fernández-Calle R, Vicente-Rodríguez M, Gramage E, Pita J, Pérez-García C, Ferrer-Alcón M, et al. Pleiotrophin regulates microglia-mediated neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):1-10.
  21. Sevillano J, Sánchez-Alonso MG, Zapatería B, Calderón M, Alcalá M, Limones M, et al. Pleiotrophin deletion alters glucose homeostasis, energy metabolism and brown fat thermogenic function in mice. *Diabetologia*. 2019;62(1):123-35.
  22. Cañeque-Rufo H, Sánchez-Alonso MG, Zuccaro A, Sevillano J, Ramos-Álvarez M del P, Herradón G. Pleiotrophin deficiency protects against high-fat diet-induced neuroinflammation: Implications for brain mitochondrial dysfunction and aberrant protein aggregation. *Food Chem Toxicol*. 2023;172:113578.
  23. Crews FT, Vetreno RP. Neuroimmune Basis of Alcohol-Induced Brain Damage. *Int Rev Neurobiol*. 2014;118:315-57.
  24. Pascual M, Balaño P, Aragón CMG, Guerri C. Cytokines and chemokines as biomarkers of ethanol-induced neuroinflammation and anxiety-related behavior: role of TLR4 and TLR2. *Neuropharmacology*. 2015;89:352-9.
  25. Pascual M, Montesinos J, Guerri C. Role of the innate immune system in the neuropathological consequences induced by adolescent binge drinking. *J Neurosci Res*. 2018;96(5):765-80.
  26. Coleman LG, Crews FT. Innate Immune Signaling and Alcohol Use Disorders. *Handb Exp Biol*. 2018;248:369-96.
  27. Orio L, Antón M, Rodríguez-Rojo IC, Correás Á, García-Bueno B, Corral M, et al. Young alcohol binge drinkers have elevated blood endotoxin, peripheral inflammation and low cortisol levels: neuropsychological correlations in women. *Addict Biol*. 2018;23(5):1130-44.
  28. Crews FT, Robinson DL, Chandler LJ, Ehlers CL, Mulholland PJ, Pandey SC, et al. Mechanisms of Persistent Neurobiological Changes Following Adolescent Alcohol Exposure: NADIA Consortium Findings. *Clin Exp Res*. 2019;43(9):1806-22.
  29. Guerri C, Pascual M. Impact of neuroimmune activation induced by alcohol or drug abuse on adolescent brain development. *Int J Dev Neurosci*. 2019;77(August 2018):89-98.
  30. Coleman LG, He J, Lee J, Styner M, Crews FT. Adolescent binge drinking alters adult brain neurotransmitter gene expression, behavior, brain regional volumes, and neurochemistry in mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35(4):671-88.
  31. Galán-Llario M, Rodríguez-Zapata M, Gramage E, Vicente-Rodríguez M, Fontán-Baselga T, Ovejero-Benito MC, et al. Receptor protein tyrosine phosphatase B/ζ regulates loss of neurogenesis in the mouse hippocampus following adolescent acute ethanol exposure. *NeuroToxicology*. 2023;94:98-107.
  32. Galán-Llario M, Rodríguez-Zapata M, Fontán-Baselga T, Gramage E, Vicente-Rodríguez M, Zapico JM, et al. Inhibition of RPTPB/ζ reduces chronic ethanol intake in adolescent mice and modulates ethanol effects on hippocampal neurogenesis and glial responses in a sex-dependent manner. *Neuropharmacology*. 2023;227:109438.
  33. Kilian C, Klinger S, Rehm J, Manthey J. Alcohol use, dementia risk, and sex: a systematic review and assessment of alcohol-attributable dementia cases in Europe. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):246.
  34. Spear LP. Effects of adolescent alcohol consumption on the brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19:197-214.
  35. Barnett A, David E, Rohlman A, Nikolova VD, Moy SS, Vetreno RP, et al. Adolescent Binge Alcohol Enhances Early Alzheimer's Disease Pathology in Adulthood Through Proinflammatory Neuroimmune Activation. *Front Pharmacol*. 2022;13(884170).
  36. Sinha A, Kawakami J, Cole KS, Ladutska A, Nguyen MY, Zalmai MS, et al. Protein-protein interactions between tenascin-R and RPTPζ/phosphacan are critical to maintain the architecture of perineuronal nets. *J Biol Chem*. 2023;104952.
  37. Reichelt AC, Hare DJ, Bussey TJ, Saksida LM. Perineuronal Nets: Plasticity, Protection, and Therapeutic Potential. *Trends Neurosci*. 2019;42(7):458-70.



38. Carceller H, Gramuntell Y, Klimczak P, Nacher J. Perineuronal Nets: Subtle Structures with Large Implications. *The Neuroscientist*. 2022; Carulli D, Verhaagen J. Molecular Sciences An Extracellular Perspective on CNS Maturation: Perineuronal Nets and the Control of Plasticity. *Int J Mol Sci* . 2021;22(5).
39. Lasek AW. Effects of Ethanol on Brain Extracellular Matrix: Implications for Alcohol Use Disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 1 de octubre de 2016;40(10):2030-42.
40. Lasek AW, Chen H, Chen WY. Releasing Addiction Memories Trapped in Perineuronal Nets. *Trends Genet*. 2018;34(3):197-208.
41. Hensch TK, Fagiolini M. Excitatory-inhibitory balance and critical period plasticity in developing visual cortex. *Prog Brain Res*. 2005;147:115-24.
42. Dannenhoffer CA, Gómez-A A, Macht VA, Jawad R, Sutherland EB, Vetreno RP, et al. Impact of adolescent intermittent ethanol exposure on interneurons and their surrounding perineuronal nets in adulthood. *Alcohol Clin Exp Res*. 2022;46(5):759-69.

Si desea citar nuestro artículo:

**Adicciones y enfermedades neurodegenerativas:  
Dianas comunes en la búsqueda de nuevas terapias**

Gonzalo Herradón

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 90. nº 1 (2024) · pp. 97-106

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2024.90.01.05>