



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

IV. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2021eko ekainaren 9, 10 eta 11a
Gasteiz, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)

OSASUN ZIENTZIAK

**Nerabegaroko gehiegizko alkohol
kontsumoaren kalte iraunkorrak
C57BL/6J sagu eme helduetan**

*Leire Lekunberri, Maitane Serrano,
Edgar Soria-Gomez, Itziar Bonilla-
Del Río, Ilazki Anaut-Lusar, Amaia
Mimenza, Svein Achicallende, Jon
Egaña-Huguet, Almudena Ramos,
Itziar Terradillos, Inmaculada
Gerrikagoitia, Izaskun Elezgarai,
Nagore Puente, Irantzu Rico-Barrio
eta Pedro Grandes*

211-218 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.iv.04.26>

ANTOLATZAILEA:



LAGUNTZAILEAK:



UPV

EHU



Universidad
de Navarra



Mondragon
Unibertsitatea



Ayuntamiento
de Vitoria-Gasteiz
Vitoria-Gasteizko
Udala

araba álava
foru aldundia diputación foral



HEZKUNTZA SAIA
DEPARTAMENTO DE EDUCACIÓN



UDALBILTZA

Nerabezaroko gehiegizko alkohol kontsumoaren kalte iraunkorrak C57BL/6J sagu eme helduetan

Lekunberri, L.^{1,2}, Serrano, M.^{1,2}, Soria-Gomez, E.^{1,2,3}, Bonilla-Del Río, I.^{1,2},
Anaut-Lusar, I.¹, Mimenza, A.^{1,2}, Achicallende, S.^{1,2}, Egaña-Huguet, J.^{1,2},
Ramos-Uriarte, A.^{1,2}, Terradillos, I.^{1,2}, Gerrikagoitia, I.^{1,2}, Elezgarai, I.^{1,2},
Puente, N.^{1,2}, Rico-Barrio, I.^{1,2}, Grandes, P.^{1,2}

¹Neurozientziak Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU)

²Achucarro Basque Center for Neuroscience, UPV/EHUko Zientzia Parkea (UPV/EHU)

³KERBASQUE, Basque Foundation for Science
leire.lecumberri@ehu.eus

Laburpena

Betekadan oinarritutako alkohol kontsumoa da gehien ematen dena nerabeen artean. Kontsumo mota honek epe motzeko zein luzeko kalteak dakartza, nerabezaroan garunak garapen prozesu konplexua pairatzen baitu. Ondorioz, epe luzeko narriadura kognitiboa, CB1 hartzaile zelularren galera eta honen menpeko epe luzeko plastikotasunaren asaldura ematen dira ar helduetan egindako ikerketen arabera. Ikerketa batzuen arabera emakumeak zaurgarriagoak diren arren alkoholaren kalteen aurrean, oraindik argitzeke dago epe luzera zehazki zein ondorio dituen nerabezaroko gehiegizko alkohol kontsumoak.

Hitz gakoak: alkohol-kontsumoa, emeak, sistema endokannabinoidea

Abstract

Binge drinking is the most common pattern of excessive alcohol consumption among adolescents. This habit causes short- and long-term damage as the brain goes through a complex developmental process during adolescence. Consequently, adolescence binge-drinking causes long-term cognitive disruption, as well as cannabinoid CB1 receptor density and CB1 receptor-mediated long-term plasticity loss in adult male mice. Although several studies have demonstrated females might be more vulnerable to alcohol, the long lasting effects of adolescence binge drinking in adult females, however, remain unknown.

Keywords: alcohol-consumption, females, endocannabinoid system

1. Sarrera eta motibazioa

Mundu mailan alkohol kontsumoa osasun arloko arrisku faktore garrantzitsuenetako bat da, gaixotasun larriekin erlazionaturik baitago. Alkohola gehien kontsumitzen den droga izateaz gain, beste substantzia psikoaktibo batzuen kontsumoarekin erlazionatzen da (World Health Organization, 2018). Gure kulturen oso erroturik dagoen ohitura da alkohola ekitaldietan, ospakizunetan zein egunerokotasunean edatea eta ondorioz, drogen arriskuen pertzepzioaren eskalan, beheren agertzen dena da (Euskadi eta drogak, 2012). Nerabeen artean, botiloia edo betekadan oinarritutako kontsumoa hedatuen dagoen alkohol kontsumo patroia da. Eredu hau bi ordutan 4 edari edo gehiago, nesken kasuan eta 5 edari edo gehiago, mutilen kasuan edatean datza (Peñasco et al., 2020). Asteburuetan talde sozialetan batzen dira nerabeak eta irtenaldi bakoitzeko helduek baino 2-3 aldiz gehiago edaten dute (Crews et al., 2016).

Alkoholak kaltetzen dituen organoen artean garuna da itu zaurgarrienetako bat, honen egitura eta funtzioak asaldatu baititzake (Alfonso-Loeches eta Guerri, 2011). Nerabezaroan zehar burmuinak garapen prozesu konplexua jasaten du, trebetasun sozialak eta arrazoitze ahalmena garatuz, besteak beste. Ez da harritzekoa, hortaz, nerabezaroa aro oso kritikoa izatea drogen kontsumoari dagokionez. Izan ere, betekadan oinarritutako alkohol kontsumoak epe luzera mantentzen diren ondorio kaltegarriak eragin ditzake garunean, transmisio sinaptikoa eta neuroplastikotasuna asaldatuz, narriadura kognitiboa eta arazo emozionalak ekarri eta helduaroan menpekotasun arazoak jasateko arriskua areagotuz (Peñasco et al., 2020).

Sistema kannabinoide endogenoa (SKE) ugaztunen seinalizazio sistema konplexu bat da, homeostasi funtzioa betetzen duena orokorrean eta alkoholaren kontsumoaren erregulazioan oso

garrantzitsua da. SKE hartzaile zelularrez, hauen ligandoez eta ligandoak sortu eta degradatzen dituzten entzimez osaturik dago. Bi hartzaile nagusi ditu: CB1 eta CB2, lehenengoa burmuineko hartzaile ugariena delarik. Hartzaile hauetara 2-AG eta AEA endokannabinoidak lotzen dira, seinalizazioa eman dadin. Sistema endokannabinoida alkoholak nerbio-sistema zentrolean dituen eraginen partaide dela frogatu da, bai maila zelular eta molekularretan baita portaera mailan ere (Naassila et al., 2003). Etanol esposizioak kannabinoide endogenoen emendioa bultzatzen du; honek CB1 hartzailearen gehiegizko estimulazioa eta ondoriozko saturazioa eragiten ditu, azkenik hartzaile hauen kontzentrazioa eta funtzioaren murrizpena behatzen delarik (Ortiz et al., 2003; Naassila et al., 2003).

Alkoholismoa pairatzen duten helduetan oso karakteristikoa da espazio-memoriaren eta ikas-ahalmenaren galera. Izan ere, neuroirudi teknikei esker galera kognitibo hauen paraleloak diren anomalia estruktural, kimiko eta funtzionalak identifikatu ahal izan dira (Pfefferbaum et al., 2001a). Gainera, literaturaren arabera emakumeak garuneko kalte hauen aurrean zaurgarriagoak direla dirudi (Hommer et al., 1996, 2001; Jacobson, 1986), beste ikerketa batzuetan kontrakoa gertatzen dela aditzera ematen duten bitartean (Pfefferbaum et al., 2001b). Alkohol-kontsumo arazoak dituzten nerabeetan burututako ikerketetan genero desberdintasunak behatu dira aurreko bekokiaren bolumenari dagokionez, nesketan aberrazio funtzional okerragoak behatuz. Ildo beretik, generoarekiko espezifikoak diren neurogarapen patroiak identifikatu dira; adibidez, neska nerabeetan gai gris kortikalaren garapena goizago ematen da mutiletan baino, baita lan-memoriarekin erlazionatuta dagoen bekoki-paretaren eremua ere. Alkoholak neska eta mutil nerabeetan eragiten dituen kalteak desberdinak izatearen gakoak, nerabezaroko garunaren garapen kronologikoak generoen artean erakusten dituen desberdintasunen atzean egon daiteke, hain zuzen ere (Squeglia et al., 2011).

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Betekadan oinarritutako alkohol kontsumoaren prebalentzia oso altua da nerabeen artean. Munduko Osasun Erakundearen (MOE) arabera, nerabezaroan eta helduaro goiztiarrean prebalentzia hau %45-55ekoa da Europako Mediterraneo aldean. MOEaren arabera, 2025 urterako 15 urtetik aurrerako alkohol edaleen kopurua %50a haziko da. Aldi berean, 2016an alkohol kontsumoak 3 milioi heriotza eragin zituela iragarri zuen, heriotza guztien %5,3a, beste gaixotasun batzuk baino askozaz eragin larriagoa duelarik hilkortasunean: tuberkulosia (%2,3), HIESa (%1,8), diabetesa (%2,8), hipertentsioa (%1,6), gaixotasun digestiboak (%4,5), biolentzia (%0,8) eta trafiko istripuak (%2,5). Alkohol kontsumoa gaixotasun larriekin erlazionatzen da, minbizia, diabetesa, alkohol-kontsumoaren desordenak, alkohol-sindrome fetala, epilepsia, gaixotasun neuropsikiatrikoak, gaixotasun kardiobaskularrak, digestiboak eta lesio edo traumatismo larriak, besteak beste. Hori gutxi balitz, alkoholaren ondoriozko lesio eta traumatismo hauek eragiten dituzten heriotzak emendatu egiten dira nerabezaroan, heriotza goiztiarren %7,2aren erantzule direlarik (World Health Organization, 2018).

Nerabezaroko alkohol kontsumo intentsiboak kalte iraunkorrak eragiten dituela frogatu da garunean. Sagu arretan burututako ikerketetan, nerabezaroan botiloi protokoloa ezarri zaiena 4 astetan zehar, narriadura kognitibo iraunkorra behatu da helduaro goiztiarrean (Rico-Barrio et al., 2019). Gainera, CB1 hartzailearen kontzentrazioaren murrizpena behatu da hipokanpoan, non memoria bezalako funtzio kognitiboak mamitzen diren (Eichenbaum et al., 1994). Halaber, eremu berean CB1 hartzailearen menpekota den iraupen luzeko depresioa, hau da, plastikotasuna galtzen dute (Peñasco et al., 2020).

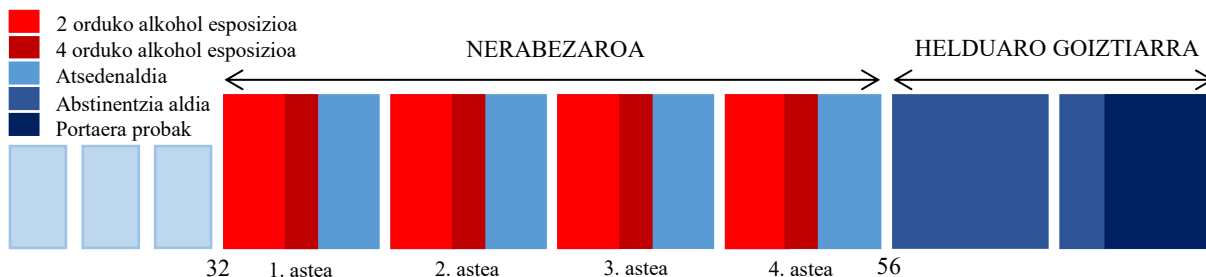
Generoaren arabera azaltzen diren desberdintasunak ikusirik batez ere nerabezaroan, arretan ondo deskribatuta dagoen arren, nabaria da emeetan argitzeke dauden nerabezaroko botiloaren epe luzeko eraginak ikertzeko beharra. Hori da, preseski, ikerketa honen xedea.

3. Ikerketaren muina

Ikerketaren bermea nerabezaroko alkohol kontsumo intentsiboak epe luzera dituen ondorioak emeetan aztertzea izanik, C57BL6J sagu eme nerabeetan (jaio ondorengo 32-56 egunak) botiloi eredu

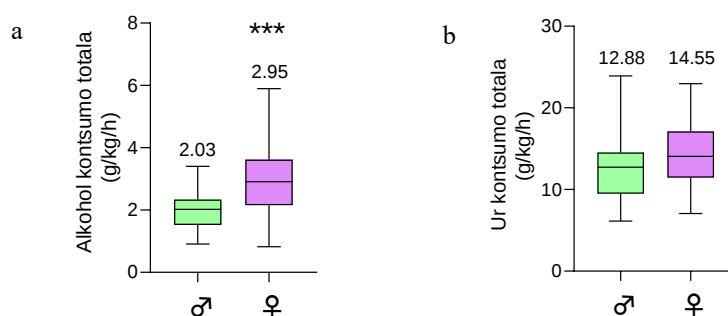
ezarri zen (1. irudia). Ilunpeko alkohol kontsumoa deritzo eta nerabegaroko lau asteetan zehar, astean lau egunetan %20an alkohola, alkohol taldeak edo ura, kontrol taldeak edatean datza; asteko lehen hiru egunetan 2 ordutik eta laugarrenean 4 ordutik. Asteko gainontzeko egunetan atsedena hartzen dute (1. irudia) (Rhodes et al., 2007).

1. irudia. Diseinu esperimentalaren eskema; nerabegaroko 4 astetako alkohol protokoloa (jaio ondorengo 32-56 egunak), atsedena/abstinentzia fasea eta portaera probak.



Botiloi protokoloa borondatzeko alkohol (edo ur) kontsumoan datzanez, alkohol esposizioa bukatzean edandako kantitatea neurtzen da, alde batetik alkohol kontsumoa ematen dela ziurtatzeko eta bestetik, aurrerago batzen diren emaitzen datuekin konparatu ahal izateko. Era horretan, batz besteko alkohol kontsumo totala kalkulatu da (g/kg/h). Ikerketan zehar batutako emaitzak arren emaitzekin konparatu ziren. Eme nerabeei arrek baino askoz alkohol gehiago kontsumitzen dutela behatu da (2a. irudia), nahiz eta ur kantitate bera edaten duten (2b. irudia).

2. irudia. Ikerketako botiloi protokoloan zehar sagu eme (n=48) eta arrek (n=32) edandako a) batz besteko alkohol kontsumo totala (g/kg/h) (alkohol taldekoek) eta b) batz besteko ur kontsumo totala (g/kg/h) (kontrol taldekoek) (***) $p < 0,001$ Students T-test).



3.1. Antsietate maila eta ikas-ahalmena eta memoria espaziala neurtzeko portaera probak

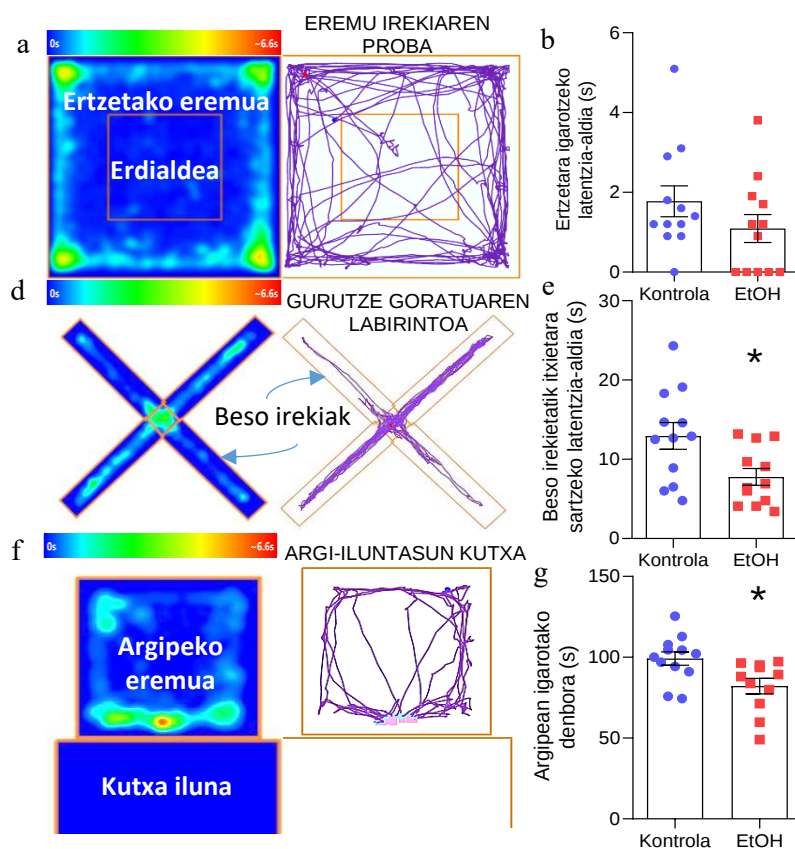
Abstinentzia fasearen bukaeran, helduaro goiztiarrean, alegia, sagu emeei portaera probak burutu zitzaizkien, antsietate maila eta ikas-ahalmena eta memoria espaziala ikertzeko asmoz.

Antsietate maila neurtzeko portaera probak

Antsietate maila neurtzeko hiru egun-hiru portaera probako protokoloa erabili zen. Hiruretan, saguak 5 minutuz aske esploratzeko aukera izan zuten eta aldagai desberdinak neurtu ziren. Lehen egunean, eremu irekiaren proba burutu zen (3a. irudia); honetan, horma altuko kutxa karratu zuri baten ertzetan eta erdialdean igarotzen den denbora neurtzen da, baita animalia erdialdean utzi ondoren ertzerara igarotzeko latentzia-aldia. Bigarren egunean, gurutze goratuaren labirintoaren proba burutzen da, zeinak bi beso ireki eta beste bi beso itxi dituen (3d. irudia); beso ireki zein itxietan emandako denbora neurtzen da, baita lehen aldiz beso irekietara irten ondoren itxietara bueltatzeko latentzia-denbora. Azken egunean, argi-iluntasun kutxaren proba gauzatzen da, kutxa guztiz ilun batez eta eremu ireki argiztatu batez osatuta dagoena (3f. irudia); proba honetan animalia argiztatutako eremuan utzi ondoren ilunpera sartzeko behar izandako denbora neurtzen da, baita ilunpean eta argitan pasatutako denbora ere. Animaliak antsietate-portaera erakutsiz gero, ertzetan, eremu itxietan eta ilunpetan denbora gehiago pasatuko du, eremu irekiek, altuerak eta argi intentsitate altuek antsietatea eragiten baitie.

3. Irudiko emaitzetan ageria den moduan, proba hauetan oro har alkohol taldeko saguek ($n=12$ EtOH) kontrol taldekoek ($n=12$) baino antsietate-maila handiagoa erakutsi dute. Ereku irekiaren proban alkohol taldeko animaliak ertzetara lehen aldiz bizkorrago igarotzeko joera daukatela ikus daiteke (3b. irudia). Gurutze goratuaren labirintuan, lehen aldiz beso irekietara irten ondoren beso itxietara bueltatzeko latentzia-denbora askoz motzagoa izan zen (3e. irudia) eta talde bereko saguek denbora gutxiago iragan zuten argipean kontrol taldeko saguek baino (3g. irudia). Emaitza hauek bat datoz aurretik sagu arretan ikusitakoarekin, non, nerabezaroan alkohola kontsumitu ondoren, helduaroan antsietate motako portaerak ageri zituzten ereku irekiaren proban eta argi-iluntasun kutxan gauzatutako esperimentuetan (Rico-Barrio et al., 2019).

3. irudia. Antsietate-maila neurtzeko portaera probak: a) ereku irekiaren probaren bero-mapa eta jarraipen-mapa; b) lehen aldiz ertzetako eremura igarotzeko behar izandako denbora (s); d) gurutze goratuaren labirintoko bero-mapa eta jarraipen-mapa; e) lehenaldiz beso irekietatik itxietara sartzeko igarotako denbora (s); f) argi-iluntasun kutxaren bero-mapa eta jarraipen-mapa; g) argipean igarotako denbora (s) (* $p<0,05$ Students T-test).



Barnes labirintoaren proba

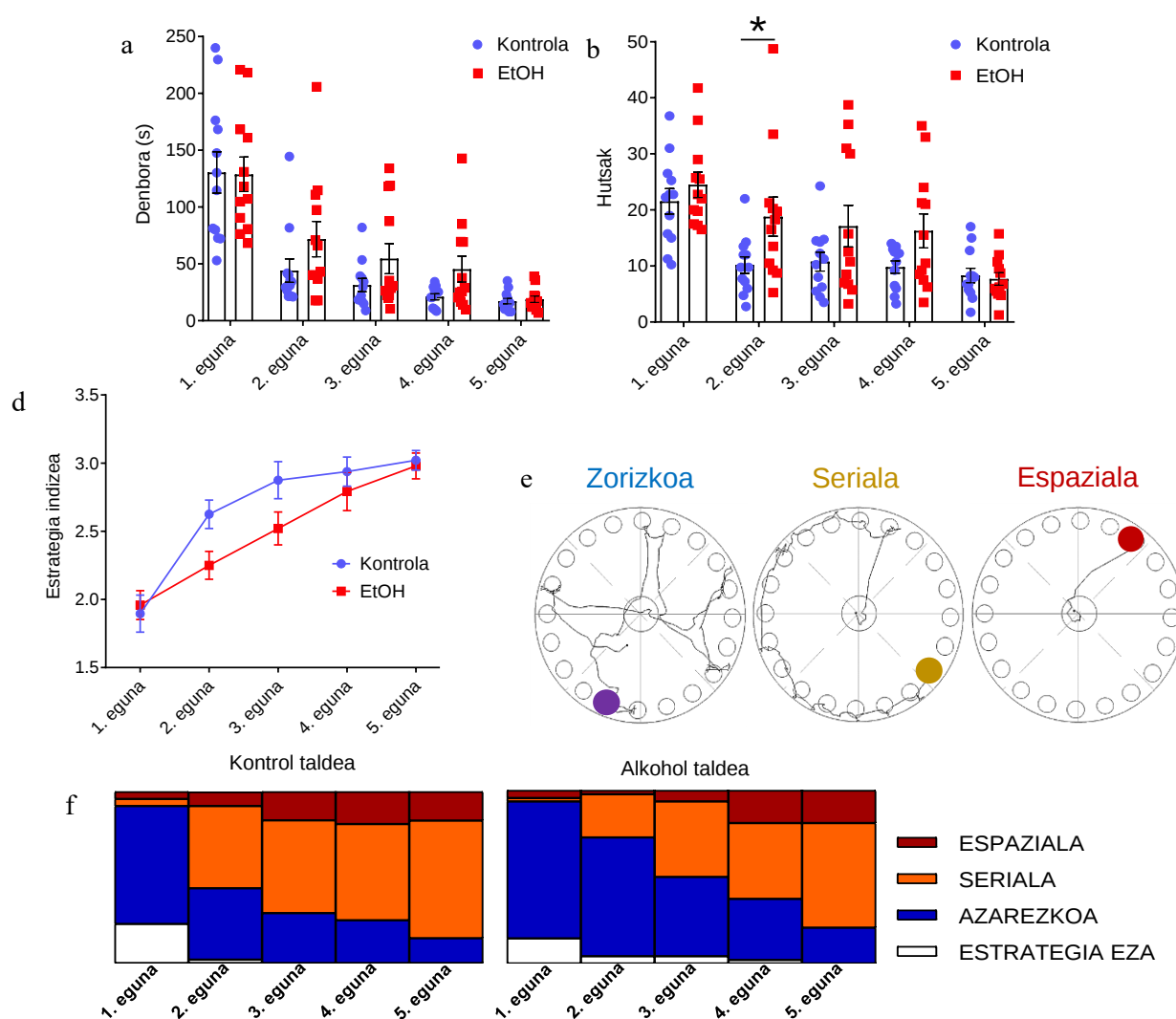
Animalien ikas-ahalmena eta espazio-memoria neurtzeko Barnes labirintoa erabili zen. Barnes labirintoa mahai borobil altu bat da, zeinen ertzetan 20 zulo borobil distantziakide dauden. Mahai hau paretetan ikusmen-pistak dituen gela batean kokatzen da. Proba hasi aurretik animalia bakoitzari zulo bat ezartzen zaio honek iraungo dituen 5 egunetarako. Zulo horretan, kutxa beltz ilun bat kokatzen da eta lehen saio-aldia baino lehen animalia kutxan minutu batez atsedean hartzen uzten da, kutxari ohitu dadin. Esperimentua 5 egunez luzatzen da, egun bakoitzean 4 entrenatze saio burutzen direlarik, gehienez 4 minutukoak; hau da, saio bakoitza animalia kutxan sartzean bukatzen da, baina 4 minutu igaroz gero saioa bukatutzat ematen da eta animalia kutxan barneratzen da. Saio bakoitzaren ondoren animalia beste minutu batez atsedendian uzten da kutxan.

Portaera proba honetan aldagai desberdinak neurtzen dira: latentzia-denbora edo kutxara sartzeko animaliak behar izandako denbora; animaliak burututako hutsak edo kutxa aurkitu

aurretik animaliak ikuskatu dituen zuloen kontaketa; eta animaliak kutxa aurkitzeko erabilitako estrategia: random edo zorizko estrategia, zoriz aurkitzen duenean; estrategia seriala, zuloak bata bestearen atzetik ikuskatzen dituen berea aurkitu arte; eta espaziala, gelako ikusmen-pistak erabiliz zuzenean aurkitzen duenean (4e. irudia). Lau minutuak igarota zuloa aurkitzen ez badu, estrategia-ezatzat hartzen da.

4. irudian agerikoa den bezala, nerabezaroan alkohola kontsumitu duten saguek defizit kognitiboa dute helduaroan, prozesamendu-memorian, ikas-ahalmenean eta oroimen espazialean, zehazki. Egunek aurrera egin ahala, kontrol taldeko saguek bizkorrago ikasten dutela dirudi, kutxa aurkitzeko behar izandako denbora (4a. irudia) eta topatu artean egindako hutsek nabarrian utzi duten moduan (4b. irudia). Era berean, entrenatze-saioak pasatzen ziren heinean kontrol taldea estrategiak barneratzen joan ziren proba egunen hasiera-hasieratik, alkohol taldeak, aitzitik, saio gehiago behar izan zituen ikasketa maila bera erdiesteko (4d eta 4f. irudiak). Emaita hauek protokolo bera jarraituz sagu arretan lortutako emaitzen ildo beretik doaz, nerabezaroan botiloi motako alkohol kontsumoak narriadura kognitibo iraunkorra eragiten duela frogatu baita.

4. irudia. Barnes labirintoaren proban kontrol (n=12) eta alkohol taldeetan (EtOH) (n=12) kutxa aurkitu artean neurtutako batz besteko a) latentzia-denbora (s) eta b) huts kopurua; d) kutxa aurkitzeko erabilitako batz besteko estrategia-indizea, 1: estrategia eza izanik, 2: zorizkoa, 3: seriala eta 4: espaziala, e) egunero batz beste talde bakoitzak kutxa aurkitzeko erabili duen strategiaren saio-kopurua zenbaki absolututan eta f) estrategia bakoitzaren jarraipen-mapa adibideak (*p<0,05 Sidak probaren arabera).



3.2. CB1 hartzaile zelularren dentsitate optikoa hipokanpoan

Laginen prestaketa

Mikroskopia optikoa hipokanpoa aztertu zen (5. irudia), zehazki, CB1 hartzaile zelularren dentsitate optikoa. Mikroskopia analisia egin ahal izateko, lehendabizi laginen prestaketa zertu zen. Horretarako, animalien perfusioa gauzatzen da garuna fixatu dadin. Ondoren, garuna erauzi eta bibratomoan 45 µm-tako lodierako mozketak burutzen dira.

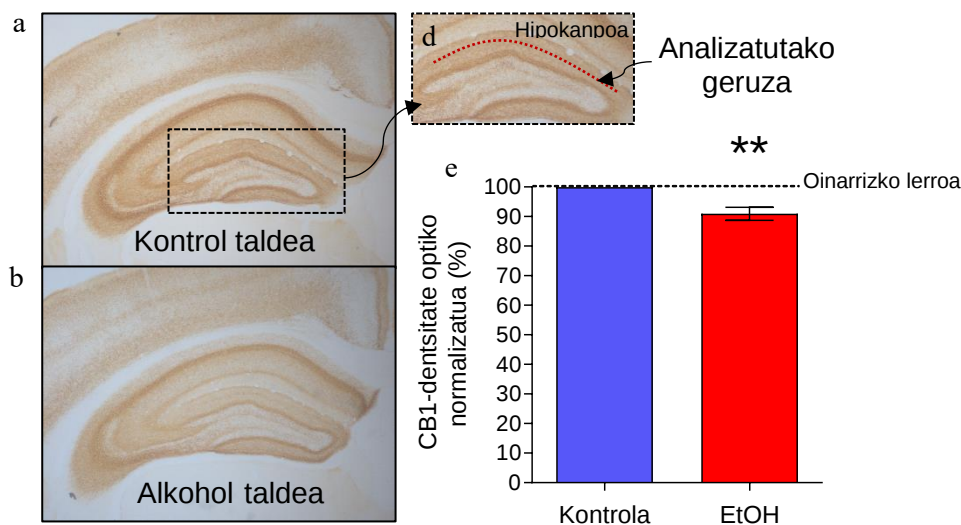
Immunozitokimika

Behin laginak prestatu ondoren, CB1 hartzailearekiko espezifiko den antigorputz bat erabiliz immunozitokimika teknika burutu zen. Teknika honen funtsa intereseko proteina bat ikusgai egitean datza; horretarako, lagina antigorputz primario batekin inkubatzen da intereseko proteinari lotu dadin (CB1 ahuntz antigorputz poliklonal primarioa). Seinalea anplifikatzeko asmoz, lehenengo antigorputz primarioarekiko espezifiko den antigorputz sekundarioarekin eta ondoren abidina-biotina konplexuarekin inkubatzen da. Azkenik, mikroskopia optikoa ikustea ahalbidetzeko diaminobenzidinarekin inkubatzen da, abidina-biotina konplexuari lotu eta erreazio kimiko bati esker markaketa errebelatuko duena. Laginak, jada kolorea eskuratuta, gelatinaz blaitutako beirazko portetan jartzen dira, lehortu ondoren deshidratatu eta azkenik erretxinatan zopatzuz estalkia ezartzen zaio. Teknika honi esker, kasuan kasuko intereseko proteina, honetan CB1 hartzailea markatzen da, zenbat eta proteina gehiago, orduan eta dentsitate optiko handiagoa behatuko da mikroskopia.

CB1 hartzailearen dentsitate optikoa

Kontrol eta alkohol taldeko 3 garun, 8 hipokanpo garuneko analisia gauzatu zen mikroskopia optikoa ateratako argazkiez baliatuz (5a eta 5b. irudiak). Hipokanpoko erdiko geruza molekularreko dentsitate optikoa aztertu zen zehazki (5d. irudia). Ondoren, kontrol taldeko emaitzak 100 baliora normalizatu ziren eta balio hori oinarritzko lerrotzat hartuz, alkohol taldeko dentsitate-balioak normalizatu ziren (5e. irudia). Emaitzei erreparatuz gero, nerabezeroan alkohola kontsumitu duten sagu emeek helduaro goiztiarrean CB1 hartzailearen dentsitatean galera jasaten dutela behatu daiteke, %10eko dentsitatearen jaitsiera, hain justu ere. Emaitza hauek bat datoz sagu arretan mikroskopia elektronikoan behatutako CB1 hartzailearen galerarekin, bai neuronetan (Peñasco et al., 2020) eta bai astrozitoetan (Bonilla del Río et al., 2019).

5. irudia. Mikroskopia optikoa analizatutako x10 handipenean a) kontrol taldeko (n=3) eta b) alkohol taldeko (n=3) hipokanpoei ateratako argazkiak, d) aztertutako hipokanpoko geruza molekularra eta e) talde bien arteko CB1 hartzailearen dentsitate optikoa %tara normalizatuta, kontrol taldearen batz besteko dentsitatea oinarri lerrotzat ezarriz, hau da, %100ean (p<0,01 Students T probaren arabera).**



4. Ondorioak

Emaizta hauetan argi ikusi da alkoholak emeetan ondorio kaltegarri iraunkorrak eragiten dituela, bai kognizioan eta bai maila zelularrean ere. Prozesamenduko memoria eta memoria espaziala kaltetzen dira, baita ikas-ahalmena ere. Gainera, garunean oparoena den hartzaile zelularren dentsitatearen murrizpen bat ikusi da hipokanpoan, non prozesu kognitiboak gauzatzen diren. Baliteke, beraz, hartzaile honen galerak zerikusia izatea alkoholak eragindako narriadura kognitiboarekin.

Baina hortaz gain, emeek alkoholarekiko erakusten duten preferentziak arrekin konparatuz adikzioarekiko izan ahal duten zaurgarritasuna agerian utzi du. Emaizta hau azpimarratzekoa da, aurretik aipu egin den moduan nerabezaroko alkohol kontsumoak epe luzera droga honen menpekotasun arazoak sorrarazi bailitzake.

5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Nerabezaroa garapen-trantsizio aldia da, non alderdi emozionalak, sozialak, fisikoak eta mentalak bateratzen eta nahasten diren. Gizarteratze arrakastatsua emateko beharrezkoak diren trebetasun fisiko eta pertsonartekoak garatzen eta mamitzen dira eta arrazoitze-ahalmena, adimena eta bestelako gaitasunak eratzen dira. Aldaketa garai honen bereizgarriak dira arrisku-eta esploratze-portaerak eta zirrara eta sentazio berrien bilaketa. Hau guztia burmuinaren garapenarekin estuki lotuta dago (Crews et al., 2016). Burmuinaren garapen prozesu hau da, hain zuzen ere, alkoholaren kontsumoaren aurrean garuna hain sentikorra bilakatzen duena eta izan ditzakeen kalteak iraunkorrak izatera iristea ahalbidetzen duena.

Ondo deskribatuta dago oinarritzko ikerketan arren nerabezaroko betekadan oinarritutako alkohol kontsumoak luzarora dakartzan ondorioak, baina ikerketa batzuen arabera emeek alkoholaren aurrean sentikorragoak izan daitezkeela dirudien arren, oraindik ez dago oso argi hauetan ekar ditzakeen kalteak, ezta hauen mekanismoak. Etorkizunean lerro berdinarekin jarraitzea da asmoa, portaera proba desberdinak gauzatuko dira, maila azpizelularrean zer gertatzen den behatuko da mikroskopia elektronikoaren bidez, western blot analisiekkin proteinen kuantifikazioa eta elektrofisiologia tekniken bidez hipokanpoko plastikotasuna aztertuko dira, alkoholak emeetan eragiten dituen iraupen luzeko kalteak argitzeko xedez.

6. Erreferentziak

- Alfonso-Loeches, S., eta Guerri, C. (2011), Molecular and behavioral aspects of the actions of alcohol on the adult and developing brain, *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 48(1), 19-47.
- Bonilla-Del Río I, Puente N, Peñasco S, Rico I, Gutiérrez-Rodríguez A, Elezgarai I, Ramos A, Reguero L, Gerrikagoitia I, Christie BR, Nahirney P eta Grandes P. (2019), Adolescent ethanol intake alters cannabinoid type-1 receptor localization in astrocytes of the adult mouse hippocampus, *Addiction Biology*, 24(2), 182-192.
- Crews, F. T., Vetreno, R. P., Broadwater, M. A., eta Robinson, D. L. (2016), Adolescent alcohol exposure persistently impacts adult neurobiology and behavior. *Pharmacological reviews*, 68(4), 1074-1109.
- Eichenbaum, H., Otto, T., eta Cohen, N. J. (1994), Two functional components of the hippocampal memory system, *Behavioral and Brain Sciences*, 17(3), 449-472.
- Hommer, D., Momenan, R., Rawlings, R., Ragan, P., Williams, W., Rio, D., eta Eckardt, M. (1996), Decreased corpus callosum size among alcoholic women, *Archives of neurology*, 53(4), 359-363.
- Hommer, D. W., Momenan, R., Kaiser, E., eta Rawlings, R. R. (2001), Evidence for a gender-related effect of alcoholism on brain volumes, *American Journal of Psychiatry*, 158(2), 198-204.
- Jacobson, R. (1986), The contributions of sex and drinking history to the CT brain scan changes in alcoholics, *Psychological Medicine*, 16(3), 547-559.

- Naassila, M., Pierrefiche, O., Ledent, C., eta Daoust, M. (2004), Decreased alcohol self-administration and increased alcohol sensitivity and withdrawal in CB1 receptor knockout mice, *Neuropharmacology*, 46(2), 243-253.
- Ortiz, S., Oliva, J. M., Pérez-Rial, S., Palomo, T., eta Manzanares, J. (2004), Chronic ethanol consumption regulates cannabinoid CB1 receptor gene expression in selected regions of rat brain, *Alcohol and alcoholism*, 39(2), 88-92.
- Peñasco, S., Rico-Barrio, I., Puente, N., Fontaine, C. J., Ramos, A., Reguero, L., ... eta Grandes, P. (2020), Intermittent ethanol exposure during adolescence impairs cannabinoid type 1 receptor-dependent long-term depression and recognition memory in adult mice, *Neuropsychopharmacology*, 45(2), 309-318.
- Pfefferbaum, A., Desmond, J. E., Galloway, C., Menon, V., Glover, G. H., eta Sullivan, E. V. (2001a), Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study, *Neuroimage*, 14(1), 7-20.
- Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M., Deshmukh, A., eta Sullivan, E. V. (2001b), Sex differences in the effects of alcohol on brain structure, *American Journal of Psychiatry*, 158(2), 188-197.
- Rhodes, J. S., Ford, M. M., Yu, C. H., Brown, L. L., Finn, D. A., Garland Jr, T., eta Crabbe, J. C. (2007), Mouse inbred strain differences in ethanol drinking to intoxication, *Genes, Brain and Behavior*, 6(1), 1-18.
- Rico-Barrio, I., Peñasco, S., Puente, N., Ramos, A., Fontaine, C., Reguero, L., Giordano, M., Buceta, I., Terradillos, I., Lekunberri, L., Mendizabal, J., Rodríguez De Fonseca, F., Gerrikagoitia, I., Elezgarai, I., eta Grandes, P. 2019, Cognitive and neurobehavioral benefits of an enriched environment on young adult mice after chronic ethanol consumption during adolescence, *Addiction biology*, 24(5), 969-980.
- SIIS Centro de documentación y Estudios (2013), Euskadi y drogas 2012 / Euskadi eta drogak 2012, Eusko Jaurlaritzako-Gobierno Vasco, 397.
- Squeglia, L. M., Schweinsburg, A. D., Pulido, C., eta Tapert, S. F. (2011), Adolescent binge drinking linked to abnormal spatial working memory brain activation: differential gender effects, *Alcoholism: clinical and experimental research*, 35(10), 1831-1841.
- World Health Organization (2019), Global status report on alcohol and health 2018, World Health Organization.

7. Eskerrak eta oharrak

Artikulu hau Eusko Jaurlaritzak (IT1230-19); Red de Trastornos Adictivos, Instituto de Salud Carlos III (ISC-III) eta Europar Batasunaren Europako Eskualde Garapenerako Funtsak (ERDF-EU; RD16/0017/0012); MINECO/FEDER, UE (SAF2015-65034-R); Ikerbasque eta MINECO (Ministerio de Economía y Competitividad) PGC2018-093990-A-I00 (MICIU/AEI/FEDER, UE) (E.S.-G.) finantzatutako ikerketari esker eta Euskal Herriko Unibertsitatearen (UPV/EHU) Ikertzaileak Prestatzeko Doktoretza Aurreko Kontratatuari (L. L. PIF 18/315; M. S. PIF 19/164; S.A. PIF 16/251 eta I. T. PIF 17/292) eta Eusko Jaurlaritzako Ikertzaileak Prestatzeko Doktoretza Aurreko Kontratuari esker (A. M.) gauzatu da.