



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

VI. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2025eko maiatzaren 28, 29 eta 30a
Bilbo, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)



Aitortu-PartekatuBerdin 4.0

OSASUN ZIENTZIAK

**Omega-3 gantz-azidoek
nerabezaroko alkoholaren
ondorioak arintzen dituzte
hipokanpoko sistema
endokannabinoidean**

*Maitane Serrano Murgia,
Leire Lekunberri,
Cristina López-Andrés,
Ane Martín-Llorente,
Amaia Mimenza, Garazi Ocerin,
Itziar Bonilla-Del Río,
Irantzu Rico-Barrio eta
Pedro Grandes*

39-45 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.vi.04.04>

ANTOLATZAILEA



BABESLEAK



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO



LAGUNTZAILEAK



Omega-3 gantz-azidoek nerabezaroko alkoholaren ondorioak arintzen dituzte sagu arren hipokanpoko sistema endokannabinoidean

Maitane Serrano^{1,2}, Leire Lekunberri^{1,2}, Cristina López-Andrés, Ane Martín-Llorente, Amaia Mimenza^{1,2}, Garazi Ocerin¹, Itziar Bonilla-Del Río^{1,2}, Irantzu Rico-Barrio^{1,2}, Pedro Grandes^{1,2}

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

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

maitane.serrano@ehu.eus

Laburpena

Alkohola mundu mailan gehien kontsumitzen den substantzia psikoaktiboa da, eta nerabezaroan kontsumitzeak garuneko ondorio larri eta iraunkorrak eragin ditzake, bereziki hipokanpoan. Alkoholak neuronak komunikatzeko erabiltzen duten sistema endokannabinoidea kaltetzen du, bereziki sistema horretako garuneko hartzailerik garrantzitsuena, CB1a. Omega-3 gantz-azidoek neuronan arteko komunikazioa eta sistema endokannabinoidearen funtzioa hobetu ditzakete. Ikerketa honetan, nerabezaroko alkohol kontsumoaren ondorioak aztertu dira hipokanpoko CB1 hartzailean, eta ostean omega-3an aberastutako dietaren eragina ebaluatu da. Emaitzek frogatu dute omega-3ek alkoholak eragindako kalteak apaltzeko gaitasuna dutela, eta horrek terapia ez farmakologiko gisa duen potentziala azpimarratzen du.

Hitz gakoak: Nerabezaroa, Alkohola, Omega-3 gantz-azidoak, Sistema endokannabinoidea, Hipokanpoa, CB1 hartzailea

Abstract

Alcohol is the most widely consumed psychoactive substance, and its abuse during adolescence can have severe and long-lasting effects on the brain, particularly in the hippocampus. Alcohol disrupts the endocannabinoid system, which neurons use for communication, especially the cannabinoid CB1 receptor. Omega-3 fatty acids enhance neuronal communication and support the function of the endocannabinoid system. This study examines the effects of adolescent alcohol intake on hippocampal CB1 receptors and assesses the potential benefits of an omega-3-enriched diet. The results suggest that omega-3 fatty acids may help mitigate alcohol-induced damage, emphasizing their potential as a non-pharmacological therapeutic approach.

Keywords: Adolescence, Alcohol, Omega-3 fatty acids, Endocannabinoid system, Hippocampus, CB1 receptor

1. Sarrera eta motibazioa

Alkohola mundu mailan gehien kontsumitzen den substantzia psikoaktiboa da, eta, aldi berean, osasun publikoaren erronka handia. Munduko Osasun Erakundeak argitaratutako datuen arabera, 2019an, 15 urte baino gehiagoko populazioaren % 43,8ak alkohola edaten zuen, eta % 7k alkohol kontsumoarekin erlazionatutako nahasmenduak zituen. Hori gutxi balitz, 2019an alkoholak munduko heriotza guztien % 4,7a eragin zituen, eta eragina handiagoa izan zen gazteengan (Munduko Osasun Erakundea, 2024).

Euskal Autonomia Erkidegoari dagokionez, 2023an 15 urtetik gorakoen % 43,4ak alkohola kontsumitzen zuen astebururo, gizonezkoetan (% 50,3) emakumezkoetan baino ohikoagoa izanda. Gainera, alkohol kontsumoa 16,7 urterekin hasten da batez beste (Eusko Jaurlaritzako Osasun Saila, 2024), hau da, nerabezaroan. Nerabezaroa hazkuntza garaia denez, alkoholak ondorio bereziki larriak eta iraunkorrak izan ditzake, bai maila fisikoan, emozionalean zein portaeran ere bai (Munduko Osasun Erakundea, 2024). Ikerketek frogatu dute nerabezaroko alkohol kontsumoak garuneko kalteak eragiten dituela, batez ere hipokanpoan, ikasketa- eta oroimen-prozesuetan funtsezko rola duen eskualdea hain zuzen ere. Garuneko zelula-heriotza handiagotzeaz gain, neuronan sorkuntzaren murrizketa eragiten du

eta neuronen arteko komunikazioa ahalbidetzen duten sistemetan kalteak eragiten ditu (Crews et al., 2016; Drissi et al., 2019).

Endokannabinoide-sistema horietako bat da, eta neuronen arteko komunikazioan zein nerbio sistema zentralaren garapenean funtsezko papera du. Sistema hori kannabinoide-hartzailez (CB1 hartzailea nagusia izanik), hartzaile horietara lotzen diren molekulaz (endokannabinoideak) eta horiek ekoiztu eta degradatzen dituzten entzimaz osatuta dago (Lu & Mackie, 2020). Ikerketek erakutsi dute alkohol gehiegikeriak sistema hori kaltetzen duela, eta nerabezaroko alkohol kontsumoak CB1 hartzaile mailak eta funtzionaltasuna narriatzen dituela frogatu da, ikerketa basiko (Peñasco et al., 2020) zein klinikoetan (Hirvonen et al., 2013; Vinod et al., 2010).

Bestalde, omega-3 gantz-azido asegabeak garunean kantitate handitan agertzen dira eta ondorioz, bere garapenean eta osasunean eragin handia dute. Horrez gain, zelula-mintzen osagai garrantzitsuak direnez, neuronen arteko komunikazioan eta mintzari lotutako hartzaile, ioi-kanal eta entzimen aktibitatean eragiten dute (Gil Hernandez, 2017). Horren harira, omega-3ek endokannabinoide-sisteman eragina dutela frogatu izan da. Zehazki, omega-3etan aberastutako dieta batek CB1 hartzaile mailak igotzen ditu eta neuronen sorkuntza bultzatzen du aipatutako neuromodulazio sistema baliatuta (Dyall et al., 2016; Pan et al., 2011).

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Alkoholaren eta omega-3en arteko erlazio estua frogatu da. Alde batetik, alkoholak omega-3 mailak jaitsarazten ditu garunean (Tajuddin et al., 2014). Bestalde, omega-3ek jaio aurreko alkohol esposizioaren ondorioz kaltetutako hipokanpoko neuronen arteko komunikazioa berreskuratzen du (Patten, Sickmann, et al., 2013). Horrez gain, garuneko hainbat eskualdetan alkoholak eragindako CB1 espresioaren jaitsiera berreskuratzen dute (Martín-Llorente et al., 2023) eta hipokanpoko neuronen CB1aren bidezko komunikazioan eragiten dute, oroimen prozesuetan inpaktua daukana (Serrano et al., 2023).

Omega-3 gantz azidoen bidez onura ugari frogatu diren arren, nerabezaroan alkohol esposizioak eragindako kalteak arintzeko osagarri apropos gisa duten erabilgarritasuna aztertzeke dago. Horrexegatik, ikerketa honen helburu nagusia nerabezaroko alkohol kontsumoak hipokanpoko CB1 hartzailean eragiten dituen kalteak aztertzea eta horiek berreskuratzeko omega-3 gantz-azidoetan aberastutako dietaren rola ikertzea da.

3. Ikerketaren muina

Ikerlanaren helburuak aztertzeko, 4 astetako C57BL/6J ar saguak nerabezaroan zehar alkohol/ur edateko ilunpeko protokoloan barneratu ziren. Protokolo horretan, 4 astetan zehar (jaio osteko 32- 56 egunen artean) lehenengo hiru egunetan

1. irudia Diseinu esperimental: Nerabezaroko lau astetan zehar, lau egunez asteen, urarekiko edo alkoholarekiko esposizioa jarraitu zuten eta ondoren, saguen erdiari omega-3an aberastutako dieta ezarri zitzairen.



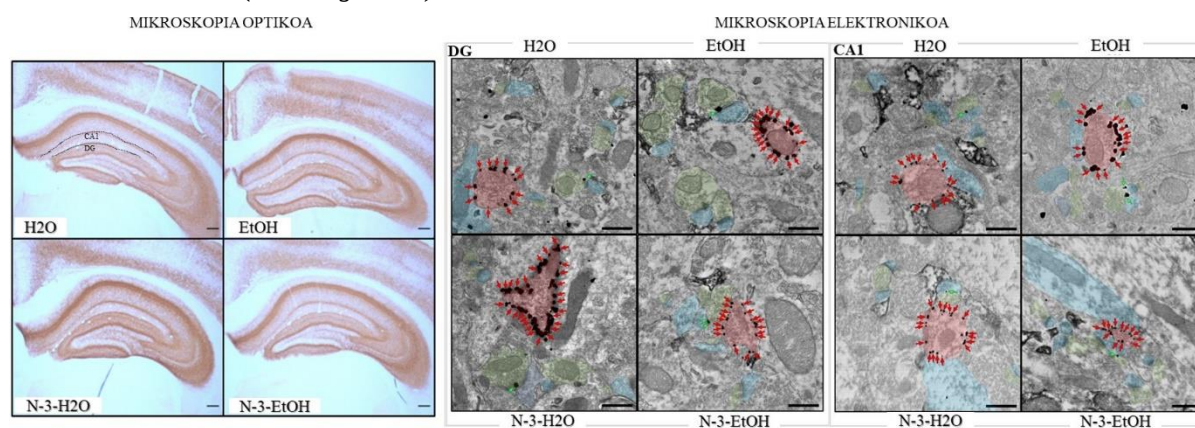
erdiari omega-3an aberastutako dieta eman zitzairen (n-3-H₂O eta n-3-EtOH taldeak) (1. irudia).

Jaio osteko 73. egunean, animaliak anestesiatu eta garunak fixatu ziren bihotz zeharreko perfusioaren bidez, mikroskopia bidezko analisiak egiteko. Ondoren, garuna bibratomoan moztu zen, 45 µm lodierako koroa-ebaketak lortuz. Talde esperimental bakoitzeko 3 animalien garun-ebaketak immunohistokimika metodoak erabiliz tindatu ziren.

Immunohistokimika teknika ezberdinak erabili daitezke behaketarako erabiliko den mikroskopioaren arabera, baina, funtsean, ebaketak aztertu nahi den proteinaren kontrako antigorputz primario batekin inkubatzeko dira; kasu honetan, CB1 hartzailearen kontrako antigorputzarekin. Ondoren, ebaketak antigorputz primario hori ezagutzen duen antigorputz sekundarioarekin kontaktuan jartzen dira eta metodo ezberdinen bidez antigorputz horien seinalea handitzen da, mikroskopioan ikusgarria izan dadin. Azkenik, mikroskopio optikorako laginen kasuan deshidratatu eta portetan muntatu egiten dira behatzeko. Mikroskopio elektronikorako laginen kasuan, erretxinan murgildu, ultramikrotomoan ebaki eta kontrastatu egiten dira behaketa egin ahal izateko.

Ikerketa honetan, laginen behaketa mikroskopio optikoan eta elektronikoan egin zen hipokanpoko bi eskualde ezberdinetan: hortz-bihurgunean eta CA1ean (2. irudia). Mikroskopio optikoaren bidez CB1 hartzailearen dentsitate optikoa analizatu zen, eta mikroskopio elektronikoaren bidez, aldiz, CB1aren banaketa bi neurona motetan, kitzikatzaille eta inhibitzaileetan hain zuzen ere.

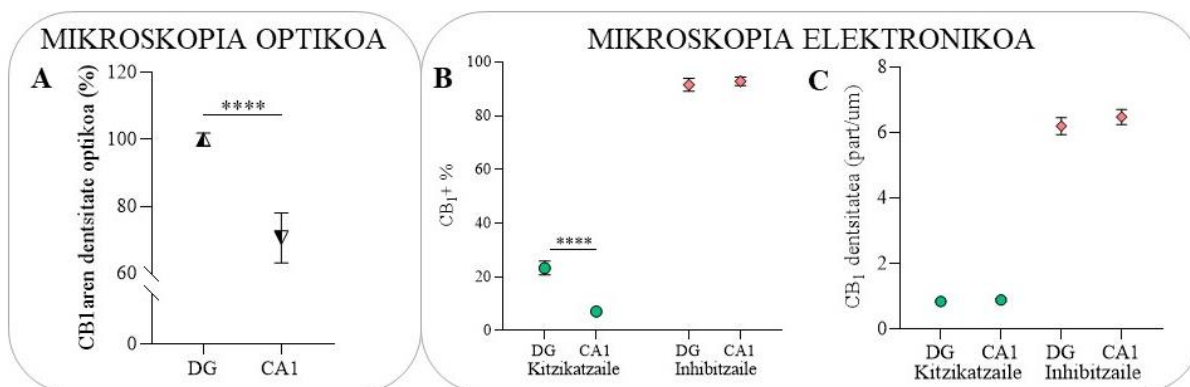
2. irudia Mikroskopio optikoan eta elektronikoan egindako CB1 hartzailearen behaketa lau talde esperimentalen (H₂O, EtOH, n-3-EtOH eta n-3-H₂O) hipokanpoko bi zonaldeetan: hortz-bihurgunea (DG) eta CA1. Mikroskopio optikoan: 2,5X handipeneko hipokanpoko irudiak. Eskala barra= 500 µm. Mikroskopio elektronikoan: CB1 hartzailea dendritekin (markaketa urdina) konekzioak sortzen dituzten neurona kitzikatzailen (markaketa berdea) eta inhibitzaileen (markaketa gorria) bukaeretan agertzen da. Eskala barra= 0,2 µm. *Iturria: Serrano, M. (2024). Omega-3 gantz-azidoen eragina nerabazaroko botiloi ohiturak kaltetutako sagu ar helduen garuneko sistema endokannabinoidetan (Doktorego-tesia). Euskal Herriko Unibertsitatea.*



3.1 CB1 hartzailearen ezberdintasunak hipokanpoko bi zonaldeen artean

CB1 hartzailearen analisia hipokanpoko bi zonaldeetan egin zenez, H₂O talde esperimentalean lortutako emaitzen alderaketa egin zen, CB1aren espresioa eta distribuzioa zonaldearekiko espezifikoa zen analizatzeko. Hain zuzen ere, mikroskopio optikoaren bidez egindako analisiek aditzera eman zuten CA1ean CB1aren dentsitate optikoa hortz-bihurgunean baino baxuagoa zela (3A irudia). Ildo beretik, mikroskopio elektronikoaren bidezko behaketek CA1eko CB1 hartzailea zuten neurona kitzikaileen ehuneko murritzuta zegoela frogatu zuten. Neurona inhibitzaileen kasuan, CB1 hartzailearen distribuzioa antzekoa izan zen bi eskualdeetan, eta CB1 hartzailearen dentsitateari dagokionez, ez zen ezberdintasunik frogatu ez neurona kitzikatzaille ezta inhibitzaileetan ere (3B eta 3C irudia).

3. irudia H₂O taldeko CB1 hartzailearen alderaketa hipokanpoko hortz-bihurgunearen (DG) eta CA1aren artean mikroskopia optikoan eta elektronikoan. A. H₂O saguen CB1hartzailearen dentsitate optikoa (DG: $100 \pm 1,9$; CA1: $70 \pm 7,5$; **** $p < 0,0001$). Datu guztiak batezbestekoa $\pm$ SEM moduan adierazten dira. Analisiarentzat test ez-bateratua erabili ziren. B. CB1a duten neurona kitzikatzailen (DG: $23 \pm 2,5$; CA1: $7 \pm 0,6$, **** $p < 0,0001$) eta inhibitzaileen (DG: $92 \pm 2,4$; CA1: $93 \pm 1,5$) ehunekoa. C. CB1 dentsitatea (partikula/ μ m) bukaera kitzikatzailen (DG: $0,8 \pm 0,0$; CA1: $0,9 \pm 0,0$) eta inhibitzaileetan (DG: $6,2 \pm 0,3$; CA1: $6,5 \pm 0,2$). Datu guztiak batezbestekoa $\pm$ SEM moduan adierazten dira. Faktore anizkoitzeko Kruskal-Wallis test ez-parametrikoa erabili zen.

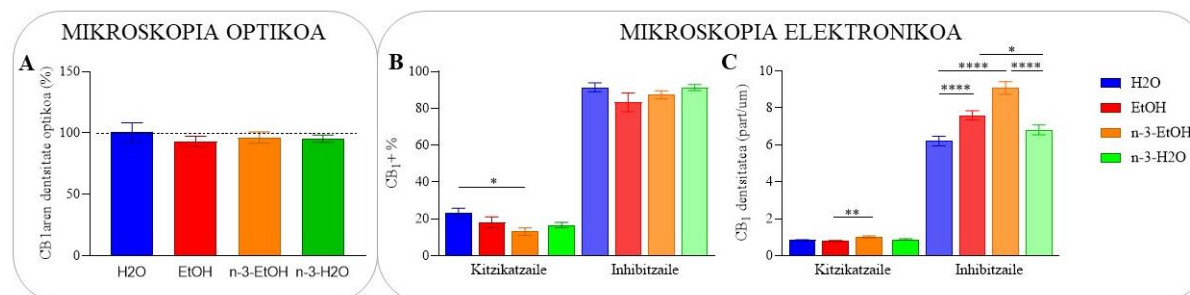


3.2 CB1 hartzailea hipokanpoko hortz-bihurgunean

Hortz-bihurguneko CB1aren dentsitate optikoaren analisiari dagokionez ez zen ezberdintasun esanguratsurik frogatu 4 talde esperimentalen artean. Izan ere, kontrol taldearen dentsitate optikoa % 100era normalizatu zen eta horren arabera, EtOH taldeak % 93ko dentsitatea erakutsi zuen, n-3-EtOH taldeak % 96koa eta n-3-H₂O taldeak % 95ekoa (4A irudia). Beraz, esan daiteke hipokanpoko hortz-bihurgunean CB1 hartzailearen mailan ez dagoela aldaketarik ez nerabegaroko alkohol kontsumoaren ezta omega-3an aberastutako dietaren eraginez.

Hala ere, mikroskopia elektronikoaren bidez analisi espezifikoagoa egitean hainbat ezberdintasun frogatu ziren talde esperimentalen artean. Neurona kitzikatzailen n-3-EtOH taldean CB1 hartzailearen markaketa zuten neurona ehunekoa gutxitua zegoen baina neurona horietan CB1aren dentsitatea handituta. Hau da, n-3-EtOH taldean nahiz eta neurona kitzikaitze gutxiagok eduki CB1 hartzailea, CB1a zuten neurona horiek CB1 hartzaile kopuru handiagoa zuten. Neurona inhibitzaileen kasuan, ordea, CB1 hartzailea zuten neuronan ehunekoa ez zen ezberdintasunik frogatu talde esperimentalen artean. Dena den, nerabegaroko alkohol kontsumoak CB1 hartzailearen dentsitatearen handipena eragin zuen, batez ere, n-3-EtOH taldean (4B eta 4C irudiak).

4. irudia Lau talde esperimentalen CB1 hartzailearen analisia hortz-bihurgunean A. CB1 hartzailearen dentsitate optikoa (H₂O: $100 \pm 7,9$; EtOH: $93 \pm 4,3$; n-3-EtOH: $96 \pm 4,6$; n-3-H₂O: $95 \pm 3,0$). B. CB1a duten neurona kitzikatzailen (H₂O: $23 \pm 2,5$; EtOH: $18 \pm 2,9$; n-3-EtOH: $13 \pm 2,0$ * $p < 0,05$ vs. H₂O; n-3-H₂O: $17 \pm 1,5$) eta inhibitzaileen (H₂O: $92 \pm 2,4$; EtOH: $83 \pm 5,1$; n-3-EtOH: $87 \pm 2,1$; n-3-H₂O: $91 \pm 1,7$) ehunekoa. C. CB1 dentsitatea (partikula/ μ m) bukaera kitzikatzailen (H₂O: $0,8 \pm 0,0$; EtOH: $0,8 \pm 0,0$; n-3-EtOH: $1 \pm 0,0$ ** $p < 0,01$ vs. EtOH; n-3-H₂O: $0,9 \pm 0,0$) eta inhibitzaileetan (H₂O: $6 \pm 0,3$; EtOH: $8 \pm 0,2$ **** $p < 0,0001$ vs. H₂O; n-3-EtOH: $9 \pm 0,3$ **** $p < 0,0001$ vs. H₂O; n-3-H₂O: $7 \pm 0,3$ * $p < 0,05$ vs. EtOH, **** $p < 0,0001$ vs. n-3-EtOH). Datu guztiak batezbestekoa $\pm$ SEM moduan adierazten dira. Faktore anizkoitzeko Kruskal-Wallis test ez-parametrikoa erabili zen.

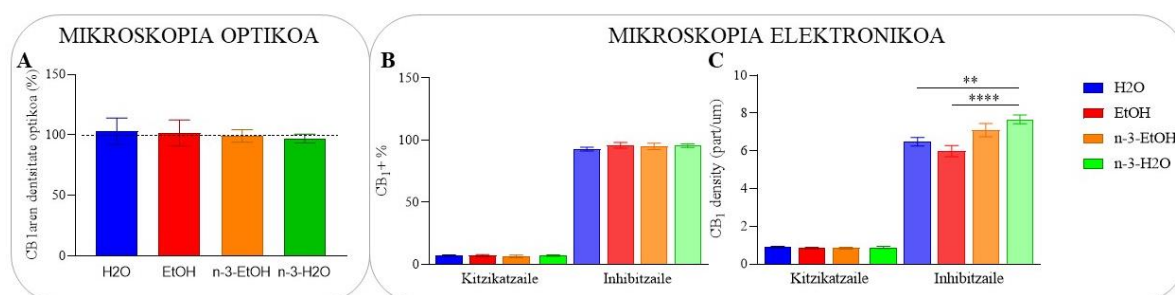


3.3 CB1 hartzailea hipokanpoko CA1 eskualdean

CA1 zonaldeko CB1aren dentsitate optikoaren analisiari dagokionez, hortz-bihurgunearen antzera, ez zen ezberdintasun esanguratsurik frogatu 4 talde esperimentalen artean. Kasu honetan, kontrol taldearen dentsitate optikoa % 100era normalizatu zen eta horren arabera, EtOH taldeak % 101eko dentsitatea erakutsi zuen, n-3-EtOH taldeak % 99koa eta n-3-H₂O taldeak % 97koa (5A irudia). Beraz, kasu honetan nerabezaroko alkohol gehiegikeriak eta omega-3an aberastutako dietak ez zuten eraginik izan hipokanpoko CA1eko CB1 hartzailearen dentsitate optikoan ezta ere.

Kasu honetan mikroskopia elektronikoaren bidezko analisi zehatzaren bidez ezberdintasun xumeak frogatu ziren talde esperimentalen artean ere bai. Neurona kitzikatzaileetan ez zen ezberdintasun esanguratsurik frogatu ez CB1 hartzailea zuten neuronen ehunekoan ezta dentsitatean ere. Neurona inhibitzaileen kasuan, ordea, CB1 hartzailea zuten neuronen ehunekoa antzekoa izan zen talde esperimentalen artean, baina, dentsitatea handituta zegoen n-3-H₂O saguetan (5B eta 5C irudiak).

5. irudia Lau talde esperimentalen CB1 hartzailearen analisia CA1ean A. CB1 hartzailearen dentsitate optikoa (H₂O: $100 \pm 10,8$; EtOH: $102 \pm 10,8$; n-3-EtOH: $99 \pm 5,3$; n-3-H₂O: $97 \pm 3,7$). B. CB1a duten neurona kitzikatzaileen (H₂O: $7 \pm 0,6$; EtOH: $7 \pm 0,9$; n-3-EtOH: $7 \pm 1,0$; n-3-H₂O: $7 \pm 0,5$) eta inhibitzaileen (H₂O: $93 \pm 1,5$; EtOH: $96 \pm 2,3$; n-3-EtOH: $95 \pm 2,6$; n-3-H₂O: $96 \pm 1,4$) ehunekoa. C. CB1 dentsitatea (partikula/ μ m) bukaera kitzikatzaile (H₂O: $0,9 \pm 0,0$; EtOH: $0,8 \pm 0,0$; n-3-EtOH: $0,8 \pm 0,0$; n-3-H₂O: $0,9 \pm 0,0$) eta inhibitzaileetan (H₂O: $6 \pm 0,2$; EtOH: $6 \pm 0,3$; n-3-EtOH: $7 \pm 0,4$; n-3-H₂O: $8 \pm 0,2$ ** $p < 0.01$ vs. H₂O, **** $p < 0,0001$ vs. EtOH). Datu guztiak batezbestekoa $\pm$ SEM moduan adierazten dira. Faktore anizkoitzeko Kruskal-Wallis test ez-parametrikoa erabili zen.



4. Ondorioak

Ikerketa honetan CB1 hartzailearen analisia hipokanpoko bi zonaldeetan egin da eta emaitzek frogatu dute CB1aren espresioa zonaldearekiko espezifikoa dela. Hortz-bihurgunean eta CA1ean CB1 hartzailearen banaketa eta dentsitatea ezberdinak dira berez, eta, gainera, alkoholaren eta omega-3 gantz-azidoen eragina desberdina izan da eskualdearen arabera.

Aurretik egindako ikerketek erakutsi dute nerabezaroko alkohola kontsumitzeak garuneko sistema endokannabinoidea kaltetzen duela, eta hipokanpoa zonalde bereziki zaugarria dela (Hirvonen et al., 2013; Oubraim et al., 2022; Peñasco et al., 2020). Gainera, omega-3 gantz-azidoen eta sistema endokannabinoidearen lotura estua izateaz gain (Dyall et al., 2016; Pan et al., 2011), gantz-azido horiek jaio-aurreko alkohol esposizioak eragindako kalteak hobetu ditzakeela frogatu da, bereziki hipokanpoan (Patten, Brocardo, et al., 2013; Patten, Sickmann, et al., 2013). Gure emaitzek baieztatzen dute omega-3 gantz-azidoek hipokanpoko CB1 hartzailean eragina dutela eta, gainera, alkoholaren ondoriozko kalteak apaltzeko gai direla. Zehazki, CB1 mailetan eragiteaz gain, arestian frogatu izan dugu hipokanpoko CB1aren bidezko neuronen komunikazioan eta ondorioz, hipokanpo menpeko jardueretan, hala nola, oroimenean, eragin positiboa dutela (Serrano et al., 2023).

5. Etorkizunerako planteatzan den norabidea

Nerabezaroa hazkuntza garaia izateaz gain, alkohola kontsumitzen hasten den garai kritikoa ere bada (Eusko Jaurlaritzako Osasun Saila, 2024). Egoera horretan, ikerketa honek adierazten du omega-3 gantz-azidoetan aberastutako dietak alkoholak garunean eragindako kalteak modulatzan lagun dezakeela.

Ondorioz, omega-3an aberastutako dieta nerabezaroan alkohola kontsumitzearen ondorioak arintzeko terapia ez farmakologiko aproposa izan daiteke. Hala ere, beharrezkoa da onura horiek sakonago aztertea eta kalteak arintzen laguntzen duten mekanismo zelular eta molekular zehatzak identifikatzea. Behin hori ikerketa basikoaren bidez aztertu denean, hurrengo pausua ikerketa klinikoaren bidez omega-3 gantz-azidoek gizakietan ondorio positibo berdinak dituzten aztertu beharko litzateke.

6. Erreferentziak

- Crews, F. T., Vetreno, R. P., Broadwater, M. A., & Robinson, D. L. (2016). Adolescent alcohol exposure persistently impacts adult neurobiology and behavior. *Pharmacological Reviews*, 68, 1074–1109. <https://doi.org/10.1124/pr.115.012138>
- Drissi, I., Deschamps, C., Fouquet, G., Alary, R., Peineau, S., Gosset, P., Sueur, H., Marcq, I., Debuysscher, V., Naassila, M., Vilpoux, C., & Pierrefiche, O. (2019). Memory and plasticity impairment after binge drinking in adolescent rat hippocampus: GluN2A/GluN2B NMDA receptor subunits imbalance through HDAC2. *Addiction Biology*, 25(3), 1–15. <https://doi.org/10.1111/adb.12760>
- Dyall, S., Mandhair, H. K., Fincham, R. E. A., Kerr, D. M., Roche, M., & Molina-Holgado, F. (2016). Distinctive effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in regulating neural stem cell fate are mediated via endocannabinoid signalling pathways. *Neuropharmacology*, 107, 387–395. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.03.055>
- Eusko Jaurlaritzako Osasun Saila. (2024). *Principales resultados de la Encuesta sobre Adicciones de Euskadi 2023*. https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/adicciones_euskadi_drogas/es_def/adjuntos/encuesta-adicciones-euskadi-2023.pdf
- Gil Hernandez, A. (2017). *Tratado de Nutrición. Tomo III. Nutrición Humana en el Estado de Salud*, Editorial Médica Panamericana, Madrid.
- Hirvonen, J., Zanotti-Fregonara, P., Umhau, J. C., George, D. T., Rallis-Frutos, D., Lyoo, C. H., Li, C. T., Hines, C. S., Sun, H., Terry, G. E., Morse, C., Zoghbi, S. S., Pike, V. W., Innis, R. B., & Heilig, M. (2013). Reduced cannabinoid CB 1 receptor binding in alcohol dependence measured with positron emission tomography. *Molecular Psychiatry*, 18(8), 916–921. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.100>
- Lu, H., & Mackie, K. (2020). Review of the Endocannabinoid System. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 6(6), 607–615. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>
- Martín-Llorente, A., Serrano, M., Bonilla-Del Río, I., Lekunberri, L., Ocerin, G., Puente, N., Ramos, A., Rico-Barrio, I., Gerrikagoitia, I., & Grandes, P. (2023). Omega-3 Recovers Cannabinoid 1 Receptor Expression in the Adult Mouse Brain after Adolescent Binge Drinking. *International Journal of Molecular Sciences*, 24. <https://doi.org/10.3390/ijms242417316>
- Munduko Osasun Erakundea. (2024). *Global status report 2024*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240096745>
- Oubraim, S., Wang, R., Hausknecht, K., Kaczocha, M., Shen, R. Y., & Haj-Dahmane, S. (2022). Prenatal ethanol exposure causes anxiety-like phenotype and alters synaptic nitric oxide and endocannabinoid signaling in dorsal raphe nucleus of adult male rats. *Translational Psychiatry*, 12, 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02210-7>
- Pan, J. P., Zhang, H. Q., Wei-Wang, Guo, Y. F., Na-Xiao, Cao, X. H., & Liu, L. J. (2011). Some subtypes of endocannabinoid/endovanilloid receptors mediate docosahexaenoic acid-induced enhanced spatial memory in rats. *Brain Research*, 1412, 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.07.015>
- Patten, A., Brocardo, P. S., & Christie, B. R. (2013). Omega-3 supplementation can restore glutathione levels and prevent oxidative damage caused by prenatal ethanol exposure. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(5), 760–769. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.04.003>
- Patten, A., Sickmann, H. M., Dyer, R. A., Innis, S. M., & Christie, B. R. (2013). Omega-3 fatty acids can reverse the long-term deficits in hippocampal synaptic plasticity caused by prenatal ethanol exposure. *Neuroscience Letters*, 551, 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.05.051>
- Peñasco, S., Rico-Barrio, I., Puente, N., Fontaine, C. J., Ramos, A., Reguero, L., Gerrikagoitia, I., Rodríguez de Fonseca, F., Barrondo, S., Aretxabala, X., García del Caño, G., Elezgarai, I., Nahirney, P., Christie, B. R., &

- 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, 309–318. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0530-5>
- Serrano, M., Lekunberri, L., Mimenza, A., Saumell-Esnaola, M., Garcia-Del Caño, G., Soria-Gómez, E., Ocerin, G., Bonilla-Del Río, I., Puente, N., Ramos-Uriarte, A., Gerrikagoitia, I., Elezgarai, I., Rico-Barrio, I., & Grandes, P. (2023). Omega-3en propietate onuragarriak alkoholak nerabezaroan eragiten dituen kalteak berreskuratzeko C57BL6/J sagu arretan. *V. ikergazte nazioarteko ikerketa euskaraz*.
- Tajuddin, N., Moon, K. H., Marshall, S. A., Nixon, K., Neafsey, E. J., Kim, H. Y., & Collins, M. A. (2014). Neuroinflammation and neurodegeneration in adult rat brain from binge ethanol exposure: Abrogation by docosahexaenoic acid. *PLoS ONE*, 9(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101223>
- Vinod, K. Y., Kassir, S. A., Hungund, B. L., Cooper, T. B., Mann, J. J., & Arango, V. (2010). Selective alterations of the CB1 receptors and the fatty acid amide hydrolase in the ventral striatum of alcoholics and suicides. *Journal of Psychiatric Research*, 44(9), 591–597. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.11.013>

7. Eskerrak eta oharrak

Hauen babes eta finantziazioari esker egin da lan hau: Eusko Jaurlaritza (IT1620-22); Red de Investigación en Atención Primaria de Adicciones (RIAPAd), Instituto de Salud Carlos III (ISC-III RD21/0009/0006) eta Europar Batasunaren Europako Eskualde Garapenerako Funtsa (ERDF-EU; RD16/0017/0012 eta RD24/0003/0027); eta MINECO (Ministerio de Economía y Competitividad) (PID2019-107548RB-I00 MICIU/AEI/FEDER, UE).