

---

## AYUDAS ECONÓMICAS PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN 2014

---

**Investigador principal:** COSTAS COSTAS, Javier

**Nº de expediente:** 2014I075

**Entidad:** FUNDACIÓN PARA A INVESTIGACIÓN, DESEMBOLVEMENTO E INNOVACIÓN  
**RAMÓN DOMÍNGUEZ**

**Departamento:** Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago

**Tipo de investigación:** BÁSICA

**Nombre del proyecto:** *Contribución de la variación poligénica común a la predicción del riesgo a dependencia de alcohol*

**Número de anualidades:** 3

**1ª anualidad:** 41.778

**2ª anualidad:** 8.970

**3ª anualidad:** 32.289

**Total concedido:** 83.037

---

### RESUMEN DEL PROYECTO

---

Los factores genéticos desempeñan un papel importante en susceptibilidad individual a padecer dependencia de alcohol. En los últimos años se ha puesto de manifiesto que una parte considerable de esta susceptibilidad genética se debe a multitud de polimorfismos distribuidos a lo largo del genoma, cada uno de los cuales tiene un efecto individual muy pequeño. Esto es lo que se conoce como componente poligénico y recientemente se están elaborando métodos que cuantifiquen este efecto (denominado riesgo poligénico). El presente proyecto tiene como objetivo principal determinar la utilidad de la estima del riesgo poligénico individual como factor predictivo adicional en la valoración del riesgo a dependencia de alcohol, en combinación con otras variables como historia familiar, rasgos de personalidad o acontecimientos traumáticos sufridos en la infancia. En una primera fase, se mejorara el método de estima del riesgo poligénico empleando datos de estudios de asociación de genoma completo (GWAS) disponibles públicamente (estudios COGA y SAGE) e información biológica funcional (basada en pleiotropismo o predicción de patogenicidad). Los distintos modelos de predicción generados serán probados sobre las muestras de dependencia de alcohol de la colección nº 0003122 del registro nacional de biobancos, tras ser genotipadas usando el PsychChip de Illumina. La segunda fase consiste en un estudio multicéntrico (con la participación de unidades de salud mental de Galicia y Asturias) donde se reclutarán 300 dependientes de alcohol y 300 controles y se obtendrán datos de puntuación del riesgo poligénico (mediante genotipación usando el PsychChip de Illumina y aplicación del método optimizado en la fase I) y de las demás variables (cuestionarios CTQ y NEO-FFI). Mediante regresión Logística se analizará la utilidad de la estima del riesgo poligénico en relación con las demás variables. Este proyecto tendrá implicaciones en prevención, al permitir la estratificación de subgrupos de individuos en función de su riesgo genético a sufrir dependencia de alcohol.

## OBJETIVOS

---

El principal objetivo del presente proyecto es determinar la utilidad de la información genética actual (datos de genotipación a lo largo del genoma) como factor predictivo adicional en la estima del riesgo a dependencia de alcohol.

Con este fin, se proponen los siguientes objetivos específicos:

- 1.- Genotipación de una muestra de 300 dependientes de alcohol y 300 controles a lo largo del genoma.
- 2.- Optimización de un modelo de puntuación poligénica empleando datos de estudios previos (principalmente COGA y SAGE) como muestra de descubrimiento y los datos del objetivo 1 como muestra diana.
  - 2.1.- Meta-análisis combinando datos de distintos GWAS.
  - 2.2.- Filtrado de polimorfismos a incluir en el modelo mediante incorporación de criterios biológicos.
- 3.- Creación de una colección de 300 muestras independientes de dependientes de alcohol y 300 controles, con datos de historia familiar, acontecimientos traumáticos en la infancia y rasgos de personalidad.
- 4.- Análisis comparativo de la contribución de las variables independientes historia familiar, acontecimientos traumáticos en la infancia, personalidad y puntuación de riesgo poligénico a un modelo de predicción del riesgo a padecer dependencia de alcohol.

## HIPÓTESIS

---

- 1.- La identificación de factores que contribuyen a la predicción de riesgo a trastornos por consumo de alcohol es un paso importante de cara a la prevención selectiva destinada a aquellos individuos más vulnerables.
- 2.- Una parte considerable del riesgo genético a sufrir alcoholismo es debido a variantes comunes distribuidas a lo largo del genoma.
- 3.- El riesgo atribuible a estas variantes puede ser cuantificado mediante modelos de riesgo poligénico, que pueden mejorarse en base a criterios estadísticos y biológicos.
- 4.- La estima del riesgo poligénico para un individuo, combinada con otras variables como historia familiar, rasgos de personalidad o acontecimientos traumáticos en la infancia, aportará información adicional útil de cara a la predicción del riesgo total a padecer dependencia de alcohol.