



JUSTIFICACION DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS

MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1ª ANUALIDAD

2ª ANUALIDAD

3ª ANUALIDAD

FINAL

**Número Expediente:** PNSD 2008/090

**Investigador Principal:** Lourdes Fañanás Saura

**Otros Investigadores:** Araceli Rosa de la Cruz, Bárbara Arias Sampérez, Mar Fatjó-Vilas Mestre, M<sup>a</sup> Carmen Aguilera Ruiz, M<sup>a</sup> Eulalia Navarro Hurtado, M<sup>a</sup> José Muñoz Flores, Generós Ortet Fabregat, Manuel Ignacio Ibañez Ribes, Helena Villa Martín, Jorge Moya Higuera, Laura Mezquita Guillamón

**Título Proyecto o subproyecto:** "Identificación, en población joven y adolescente, de predictores psicosociales y genéticos del consumo de cannabis y cocaína, y de los trastornos psiquiátricos asociados"

**Título Proyecto coordinado en el que se integra** (Sólo en caso de ser un subproyecto)  
"Factores biológicos de riesgo, consumo de drogas y enfermedad mental"

**Organismo:** Universitat de Barcelona

**Centro:** Facultad de Biología

**Departamento:** Departamento de Biología Animal, Unidad de Antropología.

**Comunidad Autónoma:** Cataluña

**Duración:** 3 años

**Fecha de inicio:** Enero 2009

**Fecha de finalización:** Diciembre 2011

**Año Convocatoria:** 2008

**Área Temática:** Neurociencias

**Palabras Clave:** Drogas, cannabis, patología mental, factores genéticos



iv) en adolescentes con distinta condición diagnóstica se ha observado un fenómeno de correlación GxE en relación a variantes genéticas del gen CNR1.

v) en población joven sana, puede identificarse un fenómeno de interacción GxE (COMT) cuando se investiga la relación entre el consumo de cannabis y la manifestación de síntomas psicóticos atenuados tipo PLEs.

vi) en población joven sana ha podido describirse una triple interacción entre factores ambientales de riesgo para síntomas del espectro psicótico (cannabis y maltrato en la infancia) y el genotipo para el polimorfismo de la COMT, Val158Met.



## CONGRESOS

### 15th Biennial Winter Workshop on Psychosis. Barcelona, 15-18 Noviembre de 2009.

- Estrada G, Fatjó-Vilas M, Muñoz MJ, Arias B, Monfort A, Martín M, Illa JM, Navarro ME, Miret S, Fañanás L. Is the relationship between cannabis use and age at onset of psychotic symptoms modulated by genetic variability in COMT, CNR1 and FAAH genes? Libro de resúmenes de comunicaciones, página 8. (Comunicación Poster).

- Arias B, Fatjó-Vilas M, Estrada G, Aguilera M, Moya J, Ibañez I, Villa H, Ruipérez M, Ortet G, Fañanás L. Cannabis use, schizotypy and psychotic-like experiences: analysis of genetic variability at COMT, CNR1, CNR2 and FAAH genes in a Spanish general population. Libro de resúmenes de comunicaciones, página 9. (Comunicación Poster).

- Basterra V, Rosa A, Sanchez AM, García J, Peralta V, Fañanás L, Cuesta M. Evaluation of TMT-B performance in patients with psychosis and their healthy sib-pairs: COMT genotype and cannabis consumption possible interaction? Libro de resúmenes de comunicaciones, página 26.

### 2nd Biennial Schizophrenia International Research Conference. Florencia 10-14 Abril 2010.

- G Estrada, M Fatjó-Vilas, MJ Muñoz, B Arias, M Martín, JM Illa, ML Miralles, G Pulido, ME Navarro, S Miret, G Ortet, A Monfort, L Fañanás. 2010. Variability of candidate genes (COMT, CNR1 and CHRNA7) in relation to cannabis use and psychotic symptoms in an adolescent psychiatric population. Schizophrenia Research, 117 (2-3): 220.

- Arias B, Fatjó-Vilas M, Estrada G, Aguilera Mc, Mitjans M, Moya J, Ibañez I, Villa H, Ruiperez Ma, Ortet G, Fañanás L. 2010. The analysis of genetic variability at COMT, CNR1, CNR2 and FAAH genes on cannabis use, schizotypy and psychotic-like experiences: a study in a spanish general population. Schizophrenia Research, vol 117 Nos 2-3, pag. 307.

### XVIIIth World Congress on Psychiatric Genetics. Atenas, 3-7 Octubre de 2010.

- Arias B, Fatjó-Vilas M, Estrada G, Mitjans M, Moya J, Ibañez I, Villa H, Ortet G, Fañanás L. The analysis of genetic variability at COMT, CNR1, CNR2, FAAH and CRHNA7 genes on cannabis use, schizotypy and psychotic-like experiences: a study in a Spanish general Population. Libro de resúmenes de comunicaciones, página 149-150. (Comunicación Poster).

- M. Fatjó-Vilas, G Estrada, MJ Muñoz, JM Illa, ML Miralles, M. Martin, E Toledo, S Miret, ME Navarro, L Fañanás. Moderation of the effect of adolescent cannabis use on psychosis emergence by the COMT Val158Met polymorphism: study based on a young Spanish psychiatric sample. Libro de resúmenes de comunicaciones, página 150-151. (Comunicación Poster). Poster seleccionado para recibir una beca de The USA National Institute on Drug Abuse (NIDA).

### IBANGS Genes, Brain and Behavior Meeting. Roma, Italia, 11-14 Mayo de 2011

- Moya J, Ibañez MI, Arias B, Villa H, Mezquita L, Viruela A, Fañanás L, Ortet G. A gene x environment interaction on alcohol consumption in young adults: the 5-HTTLPR polymorphism and peer's alcohol use. Genes, Brain and Behavior, página 495. (Comunicación poster)





## **MODIFICACIONES DE LA METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO SOBRE LOS PROYECTADOS Y SU JUSTIFICACIÓN:**

Ninguna a destacar en términos metodológicos o científicos.

En estos momentos se dispone de una gran cantidad de datos y resultados que serán enviados para su publicación en los próximos meses.

Respecto al plan de trabajo, quisiera hacer constar que, para rentabilizar al máximo los fondos recibidos para la contratación de personal, una parte de la partida presupuestaria de la primera anualidad se reservó para ser utilizada durante la segunda anualidad y así poder hacer un contrato con mayor tiempo de dedicación/jornada coincidiendo con el periodo de mas rentabilidad del trabajador en el laboratorio; el desarrollo de los muestreos y la recepción de muestras biológicas permitió, de esta manera, disponer del tamaño muestral más competitivo en precio-técnica aplicada, durante dicho periodo y ahorrar, sustancialmente, en costes de ejecución y material fungible.

## **OBJETIVOS PLANTEADOS :(Transcribir los del proyecto original)**

### **Objetivos generales**

1) Caracterizar, para el consumo de tóxicos y para su estatus psicopatológico y cognitivo, tres muestras representativas de una población joven y adolescente española, constituida por: i) una población de adolescentes con patología mental (n=425), ii) 100 pares de hermanos (menores de 25 años a T0, 1999-2001) discordantes para el diagnóstico de psicosis, y reevaluados a los 10 años (proyecto coordinado Hospital Virgen del Camino-Pamplona), iii) un grupo de 458 jóvenes sanos representativos de la población general (menores de 25 años a T0, 2004-2005), reevaluados a los 5 años.

2) Relacionar los diferentes fenotipos (psicopatológicos, clínicos y neurocognitivos) con el consumo de tóxicos (cannabis) y sus perfiles genotípicos de riesgo para genes candidatos involucrados en la neurotransmisión cannabinoide/nicotínica, dopaminérgica, serotoninérgica y glutamatérgica.

Los genes candidatos seleccionados son: CNR1, CHRNA7, SCL6A4, HTR2A, BDNF, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, COMT, DAT, MAOA, FAAH, GRIN1, GRIN2B, PPP1R1B, DYSBINDIN, NRG1, DISC1. Explorar la existencia de interacciones y/o correlaciones GXE entre perfiles genotípicos, exposición al cannabis y desarrollo de sintomatología psiquiátrica, con especial referencia a la psicosis, trastornos del espectro o síntomas intermedios (PLEs).



Respecto a los factores sociodemográficos y/o de personalidad que pueden relacionarse con las diferentes magnitudes de riesgo para el consumo en este tipo de población hospitalizada, el análisis mostró los perfiles reflejados en la Figura 2. Como puede observarse en la Figura, destacan: a) la reacción de la familia ante el consumo y b) el grupo de amigos (así como el parámetro de vulnerabilidad global), como las variables más asociadas a un alto riesgo de consumo en este tipo de población.

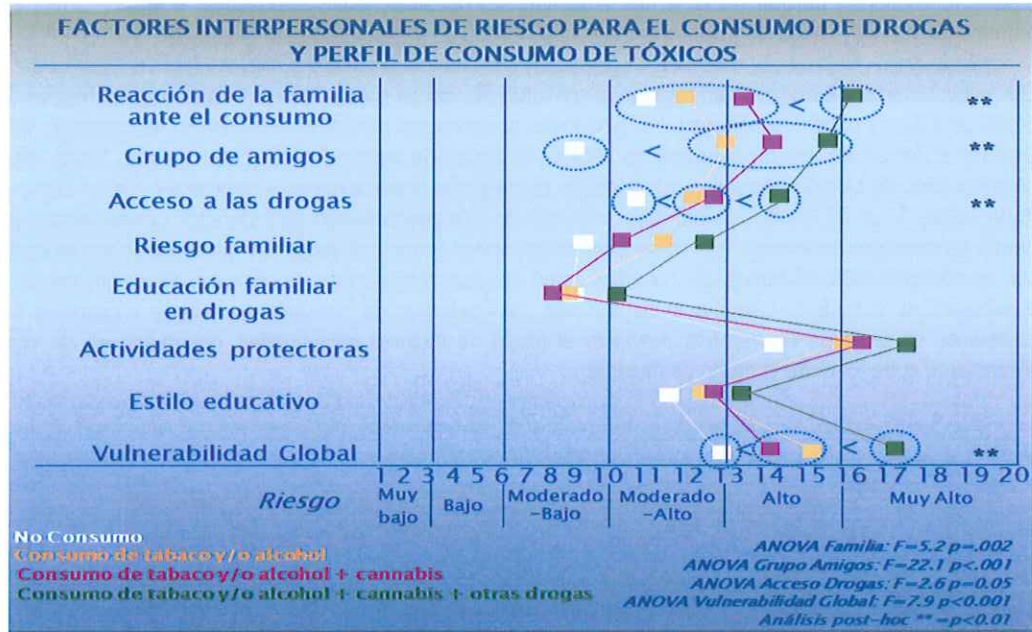


Figura 2. Factores interpersonales y socio demográficos de riesgo para el consumo de drogas y perfil de consumo de tóxicos en una unidad psiquiátrica de adolescentes

En relación a la edad de inicio del consumo y, tal y como queda reflejado en la Figura 3, los trastornos de personalidad aparecen asociados a las conductas de aproximación más tempranas para todos los tipos de tóxicos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas cuando se comparan con las edades de inicio en el consumo de cannabis y de cocaína de adolescentes con esquizofrenia o trastornos del espectro.

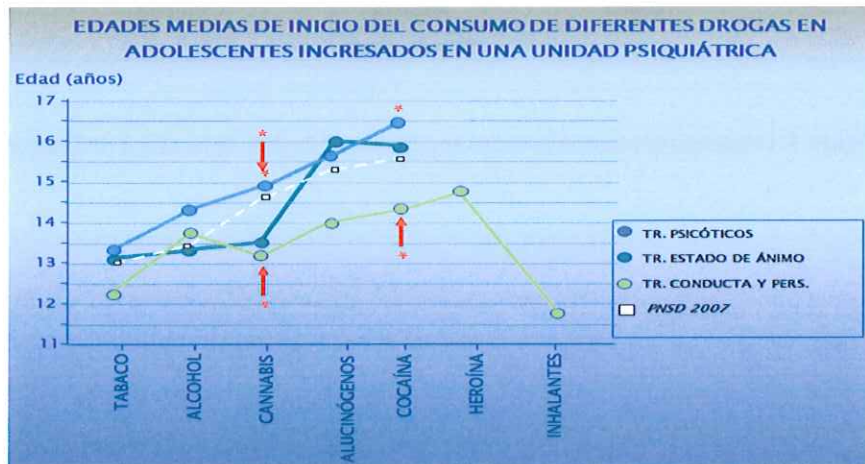


Figura 3. Edad de inicio en el consumo de tóxicos de una muestra de pacientes adolescentes ingresados en una unidad psiquiátrica.





**Objetivo general 2:** Identificación de genotipos de riesgo en genes candidatos ( ), y análisis de fenómenos de correlación gen-ambiente y de interacción gen-ambiente en relación al consumo de cannabis y el desarrollo de sintomatología psiquiátrica. De especial interés será el análisis de síntomas psicóticos y/o síntomas atenuados de psicosis (PLEs) y/o inicio y curso de esquizofrenia y trastornos del espectro esquizofreniforme.

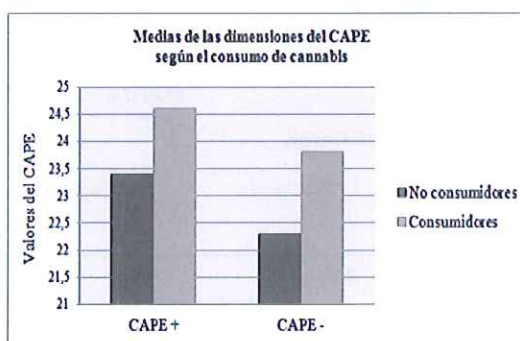
**Ejemplo 1.** Gen CNR1,COMT,FAAH y CHRNA7 y efectos de correlación-interacción en consumo de cannabis. (Estrada 2009).

Es interesante señalar que, a pesar del factor de riesgo acumulativo debido a la diferencia de edad, cuando se comparan las muestras investigadas de adultos jóvenes-*versus*-adolescentes con patología mental en relación el consumo de cannabis (anteriormente comentadas), ésta aparece claramente incrementado en la población adolescente con patología mental; en este sentido destacar, brevemente, los resultados obtenidos en el contexto del Master en Biología Experimental desarrollado por la estudiante Gemma Estrada (en el contexto del presente proyecto financiado por el PNSD), en el que se demostró, no sólo, que la variación de los genes analizados contribuía al riesgo para desarrollar síntomas psicóticos en los adolescentes vulnerables cuando se exponen al cannabis. (Ver publicación –ejemplo 2), sino también la observación adicional de un efecto de correlación GXE, cuando se exploró el polimorfismo(AAT)<sub>n</sub> del gen CNR1 del receptor cannabinoide 1 (CB1) en relación a la exposición o no exposición al cannabis (Estrada, 2009, Master Experimental en Biología. UB).

**Ejemplo 2.** Consumo de cannabis y PLEs en población general- jóvenes universitarios: GXE y gen FAAH ( Mitjans et al. 2012 )

El presente estudio tuvo como objetivo investigar, en una muestra de población general de jóvenes universitarios: i) la asociación entre cannabis y la dimensión esquizotípica y/o la presencia de síntomas psicóticos (PLEs), y ii) si esta asociación está mediada por la variabilidad genética en los genes CNR1 (rs1049353), CNR2 (rs16828926) y FAAH (rs324420). La muestra estuvo formada por 451 individuos de la población general de origen español (197H-254M). El uso de cannabis se estableció mediante la entrevista adaptada AIS. Fueron considerados consumidores aquellos que fumaban cannabis de manera mensual, semanal o diaria (30.1%).

*Figura II. Comparación de los valores del CAPE en la dimensión positiva y la negativa del CAPE según el consumo de cannabis.*



La personalidad esquizotípica se evaluó mediante la entrevista SPQ-B, la presencia de sintomatología psicótica mediante la escala CAPE y los niveles de ansiedad mediante el STAI. Los SNPs para los genes candidatos se genotiparon mediante metodología Taqman 5'-exonuclease assay.

Ajustando por sexo y niveles de ansiedad, los resultados mostraron que los consumidores de cannabis presentaban las mayores puntuaciones para: i) la dimensión desorganizada del SPQ-B ( $p=0.009$ ), ii) la dimensión positiva ( $p=0.01$ ) y negativa ( $p<0.001$ ) del CAPE. (ver Figura II). Asimismo, se detectó una interacción significativa entre los portadores del



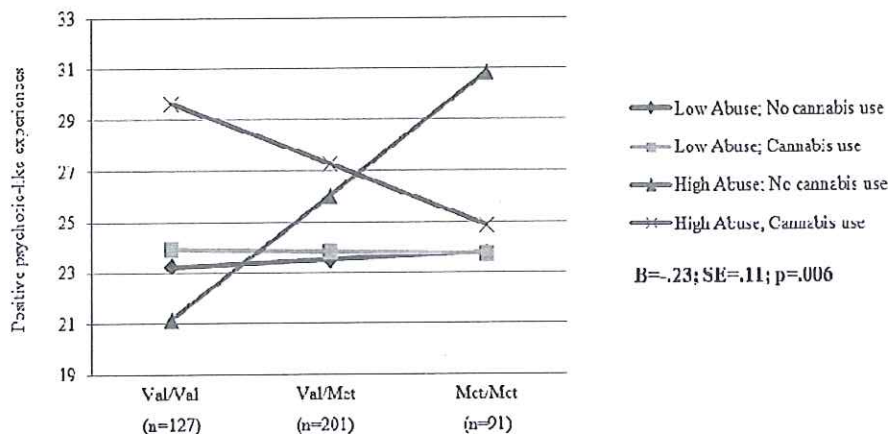
Asimismo, y tal y como queda reflejado en la Figura 1, pudo establecerse la existencia de interacción GxE en relación al polimorfismo funcional Val158Met del gen de la COMT y debut de la enfermedad, poniéndose de manifiesto una clara relación dosis-efecto entre la presencia del alelo de riesgo Val, consumo de cannabis y menor edad de inicio para el trastorno; sin embargo, y como queda reflejado en la Figura 1, este efecto se producía sólo en aquellos adolescentes diagnosticados de trastornos del espectro esquizofrenico. Este resultado pone de manifiesto un fenómeno de interacción entre el gen COMT y el cannabis únicamente en aquellos sujetos vulnerables para los trastornos del espectro de la esquizofrenia, indicando la existencia de otros factores genéticos de vulnerabilidad probablemente relacionados con la funcionalidad final del sistema dopaminérgico en este subgrupo específico de adolescentes.

#### Ejemplo 4. Otros factores tempranos de riesgo para el consumo de cannabis-múltiples interacciones (Alemany et al., 2012)

Algunos estudios recientes han demostrado la importancia del maltrato durante la infancia en el desarrollo posterior de psicopatología en el edad adulta (Keyes et al 2012). Una parte de este riesgo puede estar mediado por la exposición adicional y/o diferencial al cannabis en estos sujetos expuestos tempranamente al maltrato infantil. Adicionalmente, tal y como ha quedado demostrado anteriormente, existirían algunas características genotípicas individuales en genes como la COMT capaces de interactuar con el cannabis y de determinar riesgos diferenciales para la posterior manifestación de sintomatología del espectro esquizofrenico (Estrada et al, 2010).

No existen estudios previos que hayan investigado mecanismos complejos de triple interacción entre estos fenómenos, por otro lado bien reconocidos epidemiológicamente en la literatura. Entre los últimos análisis realizados en el contexto del presente proyecto, se llevó a cabo este estudio de triple interacción en una muestra de 419 sujetos jóvenes de la población general investigados para todos los factores de riesgo mencionados.

El resultado obtenido queda representado gráficamente en la Figura 1 discutiéndose, a pie de figura, la compleja relación entre estos dos fenómenos ambientales (maltrato y consumo de cannabis), el desarrollo de sintomatología psicótica atenuada (PLEs), y el perfil genotípico de riesgo para el gen COMT.



**Figure 1.** Graphic representation of the interaction effect among childhood abuse, cannabis use and the Val158Met polymorphism of the COMT gene on positive psychotic experiences (PEs) corrected for age, sex, schizotypal personality and trait anxiety. Cannabis use and Val158Met polymorphism of the COMT gene have a negligible effect on positive PLEs when individuals are not exposed to childhood abuse or exposed to low rates of such events. The use of cannabis in individuals exposed to childhood abuse has opposite effects depending on their genotype. Positive PEs score increases as a function of the number of copies of the Met allele of the COMT gene in those individuals exposed to childhood abuse and not using cannabis. Met carriers seem to be especially vulnerable to the effect of childhood abuse for their later development of PEs and cannabis use may have a protective effect. However, in individuals exposed to childhood abuse and using cannabis, positive PEs score increases as a function of the Val allele copies of the COMT gene.





**SUBVENCIONES O AYUDAS SOLICITADAS PARA ESTE PROYECTO Y NO CONCEDIDAS:** organismo, convocatoria y cantidad.

**OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR**

Aunque ya ha sido señalado en el apartado anterior, me gustaría hacer constar nuevamente el punto referente a las incompatibilidades de la última convocatoria del PNSD (2011) y la complejidad extrema del aplicativo y modelos – normativa de solicitud.

De manera especial, me gustaría hacer constar que los estudios financiados por el PNSD no podrían desarrollarse sin la contribución colateral de otros proyectos competitivos de los grupos de investigación que permitan desarrollar análisis moleculares o de otra naturaleza (p.ej. muestreos que precisan de la contratación de personal especializado) imposibles de ejecutar con las cantidades limitadas de las que dispone el PNSD para financiarlos.

Por este motivo, me gustaría hacer constar que la reciente normativa de la última convocatoria del PNSD, en la que la solicitud de ayudas del PNSD se hace totalmente e incompatible para los investigadores con participación activa en otros proyectos financiados por entidades públicas (FIS / SAF etc.), hará inviable la investigación biológica competitiva en los trastornos adictivos y enfermedades asociadas, frenando estas líneas de trabajo en los grupos que han ido desarrollándolas en los últimos años, dirigiéndolos hacia otras líneas de investigación.

La gestión administrativa-económica de los proyectos del PNSD y el aplicativo de seguimiento económico y científico de los proyectos deberían simplificarse sustancialmente de cara a la flexibilización y optimización, en términos de resultados científicos, por parte de los equipos financiados.

**En esta fecha se remite también por correo electrónico, a la dirección [pndinvestigacion@msps.es](mailto:pndinvestigacion@msps.es) la presente memoria.**

**En Barcelona, a 16 de Marzo de 2012**

**FIRMA**