

Investigador Principal: Fernando Navarro Mateu

Nº Expediente: 2013I052

Entidad: Fundación para la Formación e Investigación Sanitaria de la Región de Murcia

Nombre del proyecto: Mecanismos moleculares implicados en la etiología de la dependencia a múltiples sustancias (alcohol, heroína y/o cocaína): interacciones genético-ambientales, análisis epigenético y expresión del gen *slc6a4*.

Número de anualidades: 3

1ª Anualidad: 64.888 €

2ª Anualidad: 15,689 €

3ª Anualidad: 30.343 €

Importe total: 110.920 €

Resumen

La dependencia a múltiples sustancias está considerada como el resultado de complejas interacciones genético-ambientales. Aunque se ha descrito la implicación del gen transportador de la serotonina (*SLC6A4* ó *5HTT*), el conocimiento sobre los mecanismos epigenéticos y transcriptómicos que regulan su implicación en su relación o asociación con la vulnerabilidad hacia el alcohol no están claros.

Objetivos

La finalidad del proyecto es analizar la asociación entre la dependencia a múltiples sustancias (alcohol, heroína y/o cocaína) y el *5-HTTLPR* (polimorfismo del promotor del *SLC6A4*) y su modificación por el nivel de exposición a diversos acontecimientos vitales estresantes en la infancia, su grado de metilación y su nivel de expresión genética. Los objetivos específicos incluyen:

1. Analizar la asociación del polimorfismo 5-HTTLPR, de los niveles de metilación y de ARNm, así como de la exposición a Adversidades en la Infancia (AI) con el riesgo de desarrollar el fenotipo (Policonsumo de sustancias), controlando por los niveles de neuroticismo y de consumo de alcohol en los últimos 6 meses.

2. Evaluar la asociación entre el polimorfismo 5-HTTLPR y los niveles de metilación del gen con su expresión funcional (ARNm), controlando por los niveles de neuroticismo y de consumo de alcohol en los últimos 6 meses.
3. Evaluar si la exposición a Adversidades en la Infancia (AI) se asocia específicamente con los niveles de metilación, controlando por los niveles de neuroticismo y de consumo de alcohol en los últimos 6 meses.
4. Valorar la existencia de una interacción genotipo-ambiente en la modulación de los niveles de metilación en los alcohólicos expuestos a Adversidades en la Infancia (AI), controlando por los niveles de neuroticismo y de consumo de alcohol en los últimos 6 meses.

Hipótesis

1. Ser portador del alelo "S' " del 5-HTTLPR (aproximación trialélica), tener niveles altos de metilación y bajos los niveles de ARNm, así como una exposición a AI, aumentan el riesgo de presentar un policonsumo de sustancias (alcohol, heroína y cocaína), independientemente de los niveles de neuroticismo y del consumo de alcohol en los últimos 6 meses.
2. Ser portador del alelo "S'" del 5-HTTLPR (aproximación trialélica) y tener altos los niveles de metilación se asocian, independientemente, a una expresión funcional disminuida de ARNm, independientemente de los niveles de neuroticismo y del consumo de alcohol en los últimos 6 meses.
3. La exposición a Adversidades en la Infancia (AI) se asocia a niveles altos de metilación del gen, independientemente de los niveles de neuroticismo y del consumo de alcohol en los últimos 6 meses.
4. Existe una interacción genotipo-ambiental significativa que modula los niveles de metilación en los alcohólicos expuestos a Adversidades en la Infancia (AI), independientemente de los niveles de neuroticismo y del consumo de alcohol en los últimos 6 meses.