



.ANEXO IV

JUSTIFICACION DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS

MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1ª ANUALIDAD  2ª ANUALIDAD  3ª ANUALIDAD  FINAL

Nº Expediente: 2011/0080

Investigador principal: José Antonio Ramos-Quiroga

Otros investigadores:

- **Oscar Andi3n P3rez**, DNI: 43.786.896-W, Licenciado en Psicolog3a por la Universidad de la Laguna de Tenerife. Psic3logo adjunto del Servicio de Psiquiatr3a. Fundaci3 Institut de Recerca del Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- **Rosa Bosch Muns3**, DNI: 43.670.776-D, Licenciada en Psicolog3a por la Universidad Aut3noma de Barcelona. Psic3loga adjunta del Servicio de Psiquiatr3a del Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- **Marc Ferrer Vinardell**, DNI: 40.340.5361-A, Licenciado en Medicina por la Universidad Aut3noma de Barcelona. M3dico adjunto del Servicio de Psiquiatr3a del Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- **Mariana Morais Morais**, DNI: X2926930L, Licenciada en Psicolog3a por el Instituto Superior de Ciencias de la Salud de Portugal. Psic3loga adjunta del Servicio de Psiquiatr3a. Fundaci3 Institut de Recerca del Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- **Gloria Palomar Mart3nez**, DNI: 37.282.866, Licenciada en Medicina por la Universidad de Barcelona. M3dico adjunto del Servicio de Psiquiatr3a del Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- **Marta Ribases Haro**, DNI: 46.769.874-T, Licenciada y Doctora en Ciencias Biol3gicas por la Universidad de Barcelona. Investigadora del Sistema Nacional de Salud Miguel Servet adscrita al Servicio de Psiquiatr3a del Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- **Cristina S3nchez Mora**, DNI: 47.723.949-F, Licenciada en Ciencias Biol3gica por la Universidad Aut3noma de Barcelona. Bi3loga del Servicio de Psiquiatr3a. Fundaci3 Institut de Recerca del Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- **Sergi Valero Ventura**, DNI: 45478905Q, Licenciado y Doctor en Psicolog3a por la Universidad Aut3noma de Barcelona. Psic3logo adjunto del Servicio de Psiquiatr3a. Fundaci3 Institut de Recerca del Hospital Universitari Vall d'Hebron.



**Título del Proyecto o subproyecto:** FACTORES DE RIESGO GENÉTICO ASOCIADOS A LOS TRASTORNOS POR USO DE SUSTANCIAS EN PACIENTES CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

**Título del Proyecto Coordinador en el que se integra (sólo en caso de ser un subproyecto):**

**Organismo:** Fundació Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron.

**Centro:** Fundació Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron.

**Departamento:** Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

**Área temática:** Psiquiatría

**Palabras clave:** TDAH

**RESUMEN:** (objetivo, ámbito de estudio, sujetos de estudio, instrumentalización, resultados, conclusiones. Máximo 2000 palabras).

Se ha observado una alta prevalencia de Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en los pacientes en tratamiento por trastornos por uso de sustancias (TUS). La combinación de TUS y TDAH en un mismo individuo presenta consecuencias más graves que cada uno de los trastornos de forma independiente. A pesar de los avances publicados, se mantienen interrogantes sobre los factores genéticos asociados a un mayor riesgo de desarrollar TUS en el TDAH. Se considera relevante indagar en este aspecto para mejorar el conocimiento de la patología y diseñar estrategias específicas de prevención en adolescentes.

Las hipótesis generales planteadas en el proyecto han sido:

1. Existen factores genéticos de susceptibilidad que aumentan el riesgo de desarrollar un trastorno por uso de sustancias en pacientes con TDAH.
2. Existen factores genéticos de susceptibilidad diferenciales entre el grupo de pacientes con TDAH que presenta trastorno por uso de sustancias de tipo psicoestimulante (cocaína) y el grupo de pacientes con TDAH que presenta trastorno por uso de sustancias de tipo sedante (cannabis).

Los objetivos del proyecto han sido: continuar con la caracterización clínica y obtención de muestras de DNA de pacientes adultos con TDAH para obtener una muestra de 1000 pacientes (400 con trastorno por uso de sustancias y 600 sin trastorno por uso de sustancias), seleccionar genes candidatos y variantes polimórficas tipo SNP, genotipar variantes polimórficas mediante ensayos GoldenGate (Illumina), identificar polimorfismos asociados a un mayor riesgo de desarrollar un trastorno por uso de sustancias en pacientes con TDAH mediante estudios de asociación, identificar polimorfismos comunes y/o específicos del tipo de trastorno por uso de sustancias (cocaína o cannabis) que presentan los pacientes con TDAH mediante estudios de asociación y replicar los resultados obtenidos en una segunda muestra de individuos de diferentes centros miembros de los grupos europeos IMpACT ((International Multicenter Persistent ADHD Collaboration) y ICASA (Internacional Research Group on ADHD and Substance Abuse).



Para ello, se ha realizado un estudio transversal para determinar los factores genéticos de predisposición implicados en el riesgo a desarrollar trastorno por uso de sustancias en pacientes con TDAH mediante análisis de asociación de tipo poblacional. Así mismo, se ha realizado con parte de la financiación del proyecto el primer estudio GWAS en adultos con TDAH a nivel internacional.

En el marco de los proyectos FIS PI041267, PI042010, PI040524 y PI08/0519 el equipo del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona) evaluó clínicamente y obtuvo muestras de DNA de 725 pacientes adultos con TDAH (333 (46%) con trastorno por uso de sustancias y 392 (54%) sin trastorno por uso de sustancias).

En el presente proyecto se pretendió continuar evaluando y obteniendo muestras de DNA de nuevos pacientes para llegar a un total de 1000 pacientes adultos con TDAH. Para ello se han seguido los procedimientos ya establecidos en la institución.

A lo largo de las dos primeras anualidades se realizó el reclutamiento de pacientes con éxito, llegando a la muestra inicialmente planteada. Así mismo se seleccionaron los genes y las variantes polimórficas tipo SNP que fueron analizados durante la tercera anualidad del proyecto, y se realizó el estudio GWAS.

Los resultados del proyecto se pueden dividir en resultados de tipo clínico y de tipo genético:

#### **A. Resultados clínicos:**

La evaluación clínica exhaustiva llevada a cabo como parte del proyecto ha permitido obtener diferentes resultados que se han publicado en un total de 5 artículos internacionales indexados con factor de impacto. Se ha validado la entrevista semiestructurada FAST (Functioning Assessment Short Test) para examinar la funcionalidad en pacientes adultos con TDAH (Rotger et al., 2014). Se han identificado diversas características clínicas de la infancia que se han asociado con un mayor riesgo de trastornos por uso de sustancias en la edad adulta en pacientes con TDAH, como la presencia de trastornos de conducta asociados al TDAH (trastorno negativista desafiante y trastorno disocial), expulsión de la escuela y sufrir abusos sexuales en la infancia (Nogueira et al., 2014). Así mismo, se ha estudiado el valor discriminativo del cluster de síntomas de inestabilidad emocional en los adultos con TDAH, ya que también se han asociado a un mayor riesgo de TUS en pacientes con TDAH (Vidal et al., 2014). El cluster de síntomas de inestabilidad emocional mostraron una sensibilidad del 87.1% y una especificidad del 46.6% en la discriminación del diagnóstico de TDAH versus otros trastornos del eje I o II.

Fruto de las colaboraciones internacionales con el grupo ICASA, se ha realizado el mayor estudio epidemiológico internacional sobre la prevalencia del TDAH en pacientes que consultan por TUS, así como el primer estudio epidemiológico sobre la prevalencia según los criterios DSM-5. Se ha observado una prevalencia de TDAH en pacientes con TUS entre el 7,6% (Hungría) y el 32,6% (Noruega), siendo en España el 10,6% (van de Glind, et al., 2014). Finalmente, en el marco del grupo ICASA se ha estudiado la comorbilidad de los pacientes con TUS+TDAH en comparación a los que presentan TDAH sin TUS, observado que los pacientes con TUS+TDAH presentan un mayor riesgo de trastornos externalizantes. El 75% de los pacientes con TDAH presentaron como mínimo otro trastorno adicional comparado con el 37% de los pacientes con TUS sin TDAH (van Emmerik-van Oortmerssen K et al., 2014).



## B. Resultados genéticos:

En primer término se evaluó la contribución de un SNP en el sitio miR-96 en HTR1B y ocho tagSNPs dentro de la región genómica que contiene este miRNA en adultos con TDAH con y sin TUS, en sujetos con TUS sin diagnóstico de por vida de TDAH y controles emparejados por sexo (Sánchez-Mora et al 2013). Mediante un análisis de marcador individual y múltiple se observó una asociación entre dos SNPs localizados en la región 3' de miR-96 (rs2402959 y rs6965643) y el TDAH sin SUD. Nuestros resultados proporcionan una evidencia de la contribución de dos variantes de secuencia en el cluster miR-183-96-182 de TDAH sin SUD comórbidos, y destacan la necesidad de tomar en cuenta las comorbilidades en los estudios genéticos para minimizar el efecto de heterogeneidad y aclarar estos fenotipos complejos.

Posteriormente con parte de la ayuda, se realizó el primer estudio GWAS a nivel internacional en adultos con TDAH. La muestra descubrimiento incluyó 607 casos de adultos con TDAH y 584 controles (Sánchez-Mora et al. 2014). Las señales casi significativas fueron posteriormente incluidas para la replicación en tres muestras independientes de seguimiento de 2.104 pacientes con TDAH y 1.901 controles del consorcio colaborativo IMpACT. Ninguno de los hallazgos superó el umbral de significación ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ), pero hemos encontrado pruebas de la implicación de la FBXO33 (F-box only protein 33) en el TDAH combinado en la muestra de descubrimiento ( $P = 9.02 \times 10^{-7}$ ) y en el análisis conjunto de ambas etapas ( $P = 9.7 \times 10^{-3}$ ). Se encontraron pruebas adicionales para un papel FBXO33 en el TDAH. Los alelos de riesgo se asociaron con una menor expresión FBXO33 en líneas de células linfoblásticas y con una reducción del volumen volumen de materia gris a nivel frontal en un muestra de 1.300 sujetos adultos. Nuestros resultados señalan por primera vez en la maquinaria de ubiquitinación como un nuevo mecanismo de la enfermedad para adultos TDAH. Por otra parte, y fruto de este estudio GWAS, se analizaron las CNV (copy number variants) (Ramos-Quiroga et al., 2014). La tasa global de CNVs > 100 kb fue 1,33 veces mayor en los sujetos con TDAH que en los controles ( $p = 2.4 \times 10^{-3}$ ), una observación impulsada principalmente por una mayor proporción de pequeños eventos (de 100 kb a 500 kb; 1,35 veces;  $p = 1.3 \times 10^{-3}$ ).

El uso de muestras de casos y controles, muestras familiares, y muestras longitudinales fruto de las colaboraciones internacionales en TDAH y TUS, permitió realizar marcos de particiones recursivas con información clínica, demográfica y genética (de la variación genética LPHN3) que de manera eficiente y robusta pueden predecir la presencia de TUS en pacientes con TDAH. Además, estos modelos siguen siendo muy eficientes en la predicción TUS cuando se aplica a una amplia muestra de individuos evaluados de una institución psiquiátrica (resultados enviados a publicar a Translational Psychiatry, en revisión). Por tanto variantes de riesgo del gen LPHN3 combinadas con características clínicas, predicen de forma significativa el riesgo de TUS en pacientes con TDAH.

Finalmente, las colaboraciones internacionales en el grupo IMpACT y el Psychiatric Genetics Consortium han permitido obtener nuevos datos genéticos sobre el TDAH en adultos. Se ha observado una asociación con el gen DISC1 (Jacobsen et al., 2013), así como una heredabilidad del TDAH del 76% y se ha cuantificado a nivel molecular por ver primera el impacto de las variantes tipo SNP en el TDAH (29%) (Lee et al. 2013.) y el componente poligénico del TDAH y su implicación en las redes neuronales que se relacionan con el neurodesarrollo (Yang et al., 2013).

Como conclusiones, se han identificado características clínicas de la infancia que se asocian con una mayor riesgo de trastornos por uso de sustancias en la edad adulta en pacientes con TDAH. La entrevista FAST es un buen instrumento para evaluar la funcionalidad en pacientes adultos con TDAH. La inestabilidad emocional es frecuente en adultos con TDAH y TUS, con una moderada capacidad discriminativa. El TDAH



es frecuente en muestras de pacientes adultos que consultan por TUS (7.6-32.6%), y los pacientes con TDAH y TUS presentan mayor complicación clínica por la presencia de otras comorbilidades, en comparación con los pacientes con TUS y sin TDAH.

Se ha encontrado una asociación intensa entre con el gen LPHN3 y el riesgo de TUS a lo largo de la vida, en combinación con variables clínicas, con una buena capacidad de predicción. Este nuevo enfoque metodológico ofrece nuevos conocimientos sobre las interacciones predictivas de orden superior y ofrece una oportunidad única para la aplicación translacional en la evaluación clínica de los pacientes con alto riesgo de TUS. Por ver primera se ha vinculado el sistema de proteínas de la ubiquitinación con el TDAH en adultos. Además, nuestro estudio proporciona una evidencia sugestiva para una mayor tasa de CNV en adultos con TDAH en comparación con los controles y contribuye a la creciente lista variantes de estructurales potencialmente implicadas en la etiología del trastorno. Finalmente, no se han encontrado diferencias a nivel genético entre los sujetos con TDAH y dependencia a cocaína y los sujetos con TDAH y dependencia a cannabis.

**ARTÍCULOS PUBLICADOS COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN:** Se adjuntará una separata de cada uno de ellos y se remitirá una copia en formato digital a [pndinvestigacion@msssi.es](mailto:pndinvestigacion@msssi.es) para el fondo documental de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

La convocatoria regula en su artículo décimo, punto 3 que la producción científica derivada del proyecto financiado debe ser comunicada a la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas y en cualquier tipo de publicación a que dé lugar, incluso páginas web, **se hará constar expresamente, de forma visible y preferencial que el proyecto se ha realizado con financiación de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.**

1. Jacobsen KK, Halmøy A, Sánchez-Mora C, Ramos-Quiroga JA, Cormand B, Haavik J, Johansson S. DISC1 in adult ADHD patients: an association study in two European samples. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2013 Apr;162B(3):227-34. IF=3,231.
2. S. Hong Lee, Stephan Ripke, Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium (PGC-CDG), Benjamin M. Neale, Stephen V. Faraone, Shaun M. Purcell, International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium (IIBDGC), Jordan W. Smoller, Kenneth S. Kendler, Naomi R. Wray. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. Nature Genetics. Nat Genet. 2013 Sep;45(9):984-94. IF=35,2.
3. Yang L, Neale BM, Liu L, Lee SH, Wray NR, Ji N, Li H, Qian Q, Wang D, Li J, Faraone SV, Wang Y; Psychiatric GWAS Consortium: ADHD Subgroup, Doyle AE, Reif A, Rothenberger A, Franke B, Sonuga-Barke EJ, Steinhausen HC, Buitelaar JK, Kuntsi J, Biederman J, Lesch KP, Kent L, Asherson P, Oades RD, Loo SK, Nelson SF, Faraone SV, Smalley SL, Banaschewski T, Arias Vasquez A, Todorov A, Charach A, Miranda A, Warnke A, Thapar A, Neale BM, Cormand B, Freitag C, Mick E, Mulas F, Middleton F, HakonarsonHakonarson H, Palmason H, Schäfer H, Roeyers H, McGough JJ, Romanos J, Crosbie J, Meyer J, Ramos-Quiroga JA, Sergeant J, Elia J, Langely K, Nisenbaum L, Romanos M, Daly MJ, Ribasés M, Gill M, O'Donovan M, Owen M, Casas M, Bayés M, Lambregts-Rommelse N, Williams N, Holmans P, Anney RJ, Ebstein RP, Schachar R, Medland SE, Ripke S, Walitza S, Nguyen TT, Renner TJ, Hu X. Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: genome-wide association study of



both common and rare variants. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013 Jul;162B(5):419-30. IF=3.231

4. Sánchez-Mora C, Ramos-Quiroga JA, Garcia-Martínez I, Fernández-Castillo N, Bosch R, Richarte V, Palomar G, Nogueira M, Corrales M, Daigre C, Martínez-Luna N, Grau-Lopez L, Toma C, Cormand B, Roncero C, Casas M, Ribasés M. Evaluation of single nucleotide polymorphisms in the miR-183-96-182 cluster in adulthood attention-deficit and hyperactivity disorder (ADHD) and substance use disorders (SUDs). *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013 Nov;23(11):1463-73. IF=5.395
5. van de Glind G, Konstenius M, Koeter MW, van Emmerik-van Oortmerssen K, Carpentier PJ, Kaye S, Degenhardt L, Skutle A, Franck J, Bu ET, Moggi F, Dom G, Verspreet S, Demetrovics Z, Kapitány-Fövényi M, Fatséas M, Auriacombe M, Schillinger A, Møller M, Johnson B, Faraone SV, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Allsop S, Carruthers S, Schoevers RA, Wallhed S, Barta C, Alleman P, Levin FR, van den Brink W; IASP Research Group. Variability in the prevalence of adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients: results from an international multi-center study exploring DSM-IV and DSM-5 criteria. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Jan 1;134:158-66. IF=3.278
6. Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Casas M, Garcia-Martínez I, Bosch R, Nogueira M, Corrales M, Palomar G, Vidal R, Coll-Tané M, Bayés M, Cormand B, Ribasés M. Genome-wide copy number variation analysis in adult attention-deficit and hyperactivity disorder. *J Psychiatr Res.* 2014 Feb;49:60-7. IF=4.066
7. van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, Koeter MW, Allsop S, Auriacombe M, Barta C, Bu ET, Burren Y, Carpentier PJ, Carruthers S, Casas M, Demetrovics Z, Dom G, Faraone SV, Fatséas M, Franck J, Johnson B, Kapitány-Fövényi M, Kaye S, Konstenius M, Levin FR, Moggi F, Møller M, Ramos-Quiroga JA, Schillinger A, Skutle A, Verspreet S; IASP research group, van den Brink W, Schoevers RA. Psychiatric comorbidity in treatment-seeking substance use disorder patients with and without attention deficit hyperactivity disorder: results of the IASP study. *Addiction.* 2014 Feb;109(2):262-72. IF=4.746
8. Nogueira M, Bosch R, Valero S, Gómez-Barros N, Palomar G, Richarte V, Corrales M, Nasillo V, Vidal R, Casas M, Ramos-Quiroga JA. Early-age clinical and developmental features associated to Substance Use Disorders in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults. *Compr Psychiatry.* 2014 Apr;55(3):639-49. IF=2.376
9. Vidal R, Valero S, Nogueira M, Palomar G, Corrales M, Richarte V, Bosch R, Gómez-Barros N, Corominas M, Casas M, Ramos-Quiroga JA. Emotional lability: the discriminative value in the diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder in adults. *Compr Psychiatry.* 2014 Oct;55(7):1712-9. IF=2.376
10. Sánchez-Mora C, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Corrales M, Garcia-Martínez I, Nogueira M, Pagerols M, Palomar G, Richarte V, Vidal R, Arias-Vasquez A, Bustamante M, Fornis J, Gross-Lesch S, Guxens M, Hinney A, Hoogman M, Jacob C, Jacobsen KK, Kan CC, Kiemenev L, Kittel-Schneider S, Klein M, Onnink M, Rivero O, Zayats T, Buitelaar J, Faraone SV, Franke B, Haavik J, Johansson S, Lesch KP, Reif A, Sunyer J, Bayés M, Casas M, Cormand B, Ribasés M. Case-Control Genome-Wide Association Study of Persistent Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Identifies FBXO33 as a Novel Susceptibility Gene for the Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2014 Oct 6. doi: 10.1038/npp.2014.267. [Epub ahead of print]. IF=8.678



11. Rotger S, Richarte V, Nogueira M, Corrales M, Bosch R, Vidal R, Marfil L, Valero S, Vieta E, Goikolea JM, Torres I, Rosa A, Mur M, Casas M, Ramos-Quiroga JA. Functioning Assessment Short Test (FAST): validity and reliability in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2014 Dec;264(8):719-27. IF=3.2

#### OBJETIVOS

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

- A. Continuar con la caracterización clínica y obtención de muestras de DNA de pacientes adultos con TDAH para obtener una muestra de 1000 pacientes (400 con trastorno por uso de sustancias y 600 sin trastorno por uso de sustancias).
- B. Seleccionar genes candidatos y variantes polimórficas tipo SNP: Los estudios de asociación incluirán SNPs que cubren, en términos de desequilibrio de ligamiento, 33 genes que codifican moléculas implicadas en las vías de neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica y proteínas del sistema endocannabinoide.
- C. Genotipar variantes polimórficas mediante ensayos GoldenGate (Illumina).
- D. Identificar polimorfismos asociados a un mayor riesgo de desarrollar un trastorno por uso de sustancias en pacientes con TDAH mediante estudios de asociación.
- E. Identificar polimorfismos comunes y/o específicos del tipo de trastorno por uso de sustancias (cocaína o cannabis) que presentan los pacientes con TDAH mediante estudios de asociación.
- F. Replicar los resultados obtenidos en una segunda muestra de individuos de diferentes centros miembros de los grupos europeos IMPACT ((International Multicenter Persistent ADHD Collaboration) y ICASA (Internacional Research Group on ADHD and Substance Abuse).

**ALCANZADOS:** (Ordenar de igual forma que los planteados. En el caso de proyectos coordinados, el coordinador deberá describir además el desarrollo de la coordinación entre subproyectos en este año, y los resultados de dicha coordinación con relación a los objetivos globales del proyecto).

- A. Continuar con la caracterización clínica y obtención de muestras de DNA de pacientes adultos con TDAH para obtener una muestra de 1000 pacientes (400 con trastorno por uso de sustancias y 600 sin trastorno por uso de sustancias).
- B. Seleccionar genes candidatos y variantes polimórficas tipo SNP: Los estudios de asociación incluirán SNPs que cubren, en términos de desequilibrio de ligamiento, 33 genes que codifican moléculas implicadas en las vías de neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica y proteínas del sistema endocannabinoide.
- C. Genotipar variantes polimórficas mediante ensayos GoldenGate (Illumina).
- D. Identificar polimorfismos asociados a un mayor riesgo de desarrollar un trastorno por uso de sustancias en pacientes con TDAH mediante estudios de asociación.



- E. Identificar polimorfismos comunes y/o específicos del tipo de trastorno por uso de sustancias (cocaína o cannabis) que presentan los pacientes con TDAH mediante estudios de asociación.
- F. Replicar los resultados obtenidos en una segunda muestra de individuos de diferentes centros miembros de los grupos europeos IMPACT ((International Multicenter Persistent ADHD Collaboration) y ICASA (Internacional Research Group on ADHD and Substance Abuse).

#### METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

##### PROYECTADO:

##### Fase I: Estudio de identificación de las variantes de secuencia asociadas al trastorno por uso de sustancias en pacientes con TDAH:

En el marco de los proyectos FIS PI041267, PI042010, PI040524 y PI08/0519 el equipo del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona) evaluó clínicamente y obtuvo muestras de DNA de 725 pacientes adultos con TDAH (333 (46%) con trastorno por uso de sustancias y 392 (54%) sin trastorno por uso de sustancias).

En la fase I del presente proyecto se evaluaron y obtuvieron muestras de ADN de nuevos pacientes para llegar a un total de 1000 pacientes adultos con TDAH.

La fase I se desarrolló durante los tres años del proyecto en el marco del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Se reclutaron los sujetos con TDAH en el Programa de TDAH y en el Centro de Asistencia y Seguimiento de Drogodependencias del Servicio de Psiquiatría.

##### Fase II: Estudio de replicación de los resultados obtenidos en una muestra de pacientes de origen europeo con TDAH:

Una vez identificadas las variantes de secuencia asociadas al trastorno por uso de sustancias de tipo psicoestimulante o sedante en los pacientes con TDAH, se procederá a replicar estos resultados en una segunda muestra de 1000 pacientes con TDAH (400 individuos con trastorno por abuso/dependencia de sustancias y 600 sin trastorno por abuso/dependencia de sustancias) de diferentes centros miembros de los grupos europeos IMPACT ((International Multicenter Persistent ADHD Collaboration) e ICASA (Internacional Research Group on ADHD and Substance Abuse) que actualmente colaboran con el grupo de investigación. Para ello se seguirá la misma metodología de genotipado y análisis estadístico utilizados en el estudio de la muestra de pacientes original. El proceso de genotipación se llevará a cabo mediante tecnología MassARRAY (Sequenom) y se procederá a realizar el análisis estadístico siguiendo la misma metodología utilizada en el estudio de la muestra de pacientes original.

La obtención y cuantificación de muestras de ADN se realizaron en el Laboratorio de Psiquiatría Genética del Servicio de Psiquiatría durante los dos primeros años del proyecto. Durante el segundo año se publicaron resultados preliminares y durante el tercer año se llevaron a cabo el resto de análisis estadísticos.

##### EJECUTADO:

Se ha reclutado la muestra prevista para los dos primeros años del estudio y se ha realizado la obtención y cuantificación de muestras de ADN de los pacientes incluidos en el estudio. Se han realizado los análisis previstos en la FASE II en el proyecto, además de un estudio GWAS y estudios clínicos.



### ACTIVIDADES

#### PROYECTADAS:

Selección de pacientes para el estudio y obtención y cuantificación de muestras de ADN, así como los análisis estadísticos y la publicación de resultados.

#### EJECUTADAS:

Se han ejecutado todas las actividades proyectadas.

#### EN CASO DE FINANCIACIÓN DE ESTANCIA AVALADA POR EL NIDA, INDIQUE:

- **Objetivos alcanzados**
- **Actividades realizadas vinculadas con el proyecto**
- **Duración de la estancia**

#### APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN EL ÁREA DE LAS DROGODEPENDENCIAS (solo en caso de memoria final)

1. Validación de la entrevista FAST para medir la funcionalidad en adultos con TDAH.
2. Conocimiento de la prevalencia de TDAH en adultos que consultan por TUS y necesidad de evaluar la posible presencia de TDAH en todo paciente que consulte por TUS.
3. Conocimiento de la mayor gravedad clínica de los pacientes adultos con TDAH y TUS en comparación a los pacientes con TUS sin TDAH.
4. Tratamiento y prevención en la infancia de los factores clínicos que se asocian a TUS en la edad adulta en pacientes con TDAH.
5. Necesidad de evaluar la inestabilidad emocional en adultos con TDAH.
6. Aplicación del estudio del gen LPHN3 en la predicción del riesgo de TUS en pacientes con TDAH, conjuntamente con variables clínicas.

#### TRANSFERENCIA Y DIFUSIÓN DE RESULTADOS A LA CIUDADANÍA: ACCIONES LLEVADAS A CABO (en caso de memoria de segunda anualidad o de memoria final)

se han publicado los resultados del estudio en publicaciones biomédicas (se adjuntan separatas).



<b>PATENTES U OTROS RESULTADOS EXPLOTABLES COMERCIALMENTE QUE SEAN CONSECUENCIA DEL PROYECTO (solo en caso de memoria final)</b>
No se han desarrollado patentes o resultados explotables comercialmente.
<b>OTRAS SUBVENCIONES O RECURSOS (INCLUIDOS FONDOS PROPIOS) QUE FINANCIAN ESTE PROYECTO O PENDIENTES DE RESOLUCIÓN (importe, procedencia y aplicación)</b>
No existen otras subvenciones que financien este proyecto o proyectos pendientes de resolución. Los otros recursos económicos son fondos propios del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitari Vall d'Hebron obtenidos a partir de la realización de ensayos clínicos financiados por industrias privadas.
<b>SUBVENCIONES O AYUDAS SOLICITADAS PARA ESTE PROYECTO Y NO CONCEDIDAS (Organismo, convocatoria y cantidad)</b>
Ninguna.
<b>OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR</b>

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

En Barcelona a 5 de enero de 2015

**NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL**