







VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGÍA

**MARCADORES GENÉTICOS DOPAMINÉRGICOS,  
SEROTONINÉRGICOS Y DE LA MONOAMINO-OXIDASA (MAO)  
RELACIONADOS CON LA ADICCIÓN A LOS OPIÁCEOS, A LA  
COCAÍNA Y AL ALCOHOL**

**Tesis Doctoral**

Programa de Doctorado en Psicobiología  
(689 268F)

**Presentada por**

D. César Andrés Mateu Hernández

**Dirigida por**

Dr. Gonzalo Haro Cortés

Dra. Marta Rodríguez-Arias





## VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

El Doctor D. Gonzalo Haro Cortés, Profesor Asociado del grado de Medicina de la Universidad CEU-Cardenal Herrera de Castellón y coordinador del programa de patología dual grave del hospital provincial de Castellón y la Doctora Dña. Marta Rodríguez-Arias, Profesora Titular de Psicobiología de la Unidad de Investigación Psicobiología de las Drogodependencias del Departamento de Psicobiología de la Facultad de Psicología de la Universidad de Valencia,

### **Certifican,**

Que la Tesis Doctoral presentada por D. César Andrés Mateu Hernández con el título "Marcadores genéticos dopaminérgicos, serotoninérgicos y de la Monoamino-Oxidasa (MAO) relacionados con la adicción a los opiáceos, a la cocaína y al alcohol", ha sido realizada bajo su dirección. Tras haberla examinado hacen constar su autorización para que se realicen los trámites conducentes a su defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos, firman el presente certificado en Valencia a 15 de mayo de 2013.

Fdo: Dr. Gonzalo Haro Cortés

Fdo: Dra. Marta Rodríguez-Arias



## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis directores de tesis, el Dr. Gonzalo Haro Cortés y la Dra. Marta Rodríguez-Arias por su apoyo incondicional, dedicación y profesionalidad en la realización de esta Tesis Doctoral.

A la Dra. Marta Rodríguez-Arias, le quiero agradecer las infinitas horas invertidas conmigo para que este trabajo fuera lo que es. Marta, muchísimas gracias por tu profesionalidad, tu entusiasmo, tu energía y el trato que me has brindado, es algo que me llevo para siempre.

Al Dr. D José Miñarro López y todo su grupo de investigación por darme su apoyo incondicional desde que este trabajo se gestó y proporcionarme un sitio donde poder trabajar durante horas y horas.

Al Dr. D José Tomás por su colaboración en los análisis estadísticos, haciendo fácil lo difícil.

A mis compañeras de despacho, Ana, Concha, Maca, Pilar y Sandra por hacer que mis horas de trabajo, y a veces de desesperación, se convirtieran en horas de disfrute, compañerismo y buen rollo.

A mi familia y a toda la gente que quiero y que me quiere, porque mi vida no estaría tan plena sin todos ellos.

Finalmente, quiero agradecer este trabajo a todas aquellas personas que sabiéndolo o sin darse cuenta han aportado su granito de arena para que pueda convertirme en Doctor.





La realización de la presente Tesis Doctoral ha sido posible gracias a las siguientes Becas y Ayudas:

- Centro Superior de Investigación en Salud Pública CSISP. Consellería de Sanidad, Generalitat Valenciana. Vulnerabilidad genética y psicopatológica de las drogodependencias.
- Instituto de Salud Carlos III (FIS), RETICS, Red de Trastornos Adictivos (RD06/001/0016, RD12/0028/0005).
- Ministerio de Economía y Competitividad. Dirección General de Investigación, PS12011-24762.
- Generalitat Valenciana, Consellería de Educación, Proyectos para Grupos de Investigación de Excelencia (PROMETEO/2009/072).



## RESUMEN

**Introducción:** la genética está experimentando un avance espectacular y se postula como una herramienta importante para aportar nuevos descubrimientos en trastornos complejos como son las adicciones. En el presente trabajo se ha realizado un estudio de asociación genética de polimorfismos VNTR, un estudio familiar y un estudio mixto de asociación genético-familiar en una muestra de policonsumidores con adicción al alcohol, la cocaína y los opiáceos. **Material y métodos:** en una muestra de 302 policonsumidores, se recogieron y genotiparon muestras a partir de células epiteliales de la mejilla para observar las frecuencias de marcadores de las vías dopaminérgica, serotoninérgica y de la MAO en la adicción a opiáceos, alcohol y cocaína. Se analizaron polimorfismos VNTR en la vía dopaminérgica de los genes DBH, DRD5 y TH, en la serotoninérgica de los genes HTR1B, HTR1D, HTR2C y TPH, y finalmente en la vía de la MAO de los genes MAO-A y MAO-B. **Resultados:** en la vía dopaminérgica se encontró menor frecuencia de un polimorfismo del gen TH en la adicción pura a opiáceos y se asociaron polimorfismos del gen DBH en sujetos con adicción Cocaína+Opiáceos con mayores antecedentes de enfermedad mental. En la vía serotoninérgica polimorfismos del gen HTR1B se relacionaron con la adicción Alcohol+Cocaína+Opiáceos, también con mayores antecedentes de consumo de drogas distintas al alcohol en sujetos con adicción pura al alcohol y en sujetos con adicción pura a la cocaína y con mayores antecedentes familiares de consumo de alcohol en sujetos con adicción Alcohol+Cocaína. Así mismo un polimorfismo del gen HTR2C presentó menos frecuencia en sujetos con adicción Cocaína+Opiáceos y se relacionó con más antecedentes familiares de consumo de drogas en sujetos policonsumidores. En la vía de la monoamino-oxidasa tres polimorfismos del gen MAO-B se asociaron con adicciones. Uno se relacionó con sujetos policonsumidores con adicción a la cocaína o a los opiáceos y los otros dos en sujetos con adicción Alcohol+Opiáceos. Además, polimorfismos del gen MAO-A se relacionaron con mayores antecedentes familiares de consumo de alcohol en sujetos con adicción pura a los opiáceos y en sujetos con adicción Alcohol+Cocaína aparecieron relacionados con mayores antecedentes familiares de consumo de alcohol y de enfermedad mental. El estudio familiar reveló que los adictos al alcohol presentaban mayores antecedentes familiares de consumo de alcohol y menores de consumo de drogas distintas al alcohol, mientras que los sujetos con adicción a la cocaína presentaron mayores antecedentes familiares de consumo de drogas distintas al alcohol. En contra de lo esperado, los sujetos policonsumidores con adicción a los opiáceos presentaron menores antecedentes familiares de enfermedad mental. **Conclusión:** El presente trabajo aporta nuevas asociaciones de marcadores genéticos en la adicción al alcohol, la cocaína y los opiáceos en sujetos policonsumidores. Algunos de estos marcadores apuntan hacia la heredabilidad de la adicción en general mientras que otros se asocian a adicciones de sustancias específicas; a este último respecto, determinados marcadores aumentan el riesgo de adicción mientras otros son protectores para determinadas sustancias. Los datos obtenidos ayudarán a clarificar y cuantificar el complejo papel de la genética en los trastornos adictivos, así como su futura aportación a la prevención (consejo genético), al diagnóstico (diagnóstico genético de vulnerabilidad) y al tratamiento (farmacogenómica).

## ABSTRACT

**Introduction:** Genetics is a fast-growing field and is proving to be an important tool for making new discoveries about complex disorders such as addiction. The present work combines a study of the genetic association between VNTR polymorphisms, a family study and a study of the association between genetics and family in a sample of polydrug users addicted to alcohol, cocaine or opiates. **Material and methods:** Samples of cheek epithelial cells were collected from 302 polyconsumers and genotyped to observe the frequency of markers of the dopaminergic, serotonergic and MAO pathways in opiate, cocaine and alcohol addictive disorders. VNTR polymorphisms were analyzed in DBH, DRD5 and TH genes in the dopaminergic pathway, in HTR1B, HTR1D, HTR2C and TPH genes in the serotonergic pathway, and in MAO-A and MAO-B genes in the MAO pathway. **Results:** In the dopaminergic pathway a polymorphism of the TH gene was less frequent in individuals addicted exclusively to opiates and DBH gene polymorphisms were associated with a family history of mental illness in Cocaine+Opiates addicts. In the serotonergic pathway HTR1B gene polymorphisms were associated with Alcohol+Cocaine+Opiates addiction and also with a family history of drug consumption in subjects addicted only to alcohol or cocaine and with a family history of alcohol consumption in Alcohol+Cocaine addicts. A HTR2C gene polymorphism was less frequent among Cocaine+Opiates addicts and was related with a family history of drug consumption in polydrug users. In the MAO pathway, one polymorphism was associated with addiction to cocaine or opiates and two with addiction to Alcohol+Opiates. MAO-A gene polymorphisms were also associated with a family history of alcohol consumption in subjects addicted exclusively to opiates and with a family history of alcohol consumption and mental illness in Alcohol+Cocaine addicts. Subjects with alcohol addiction were more likely to have a family history of consumption of alcohol, while cocaine addicts were more likely to have a family history of consumption of drugs other than alcohol. Surprisingly, the incidence of mental illness was lower among the families of polydrug users with opiate addiction. **Conclusion:** The present study highlights new associations between genetic markers and addiction to alcohol, cocaine and opiates among polydrug users. Some of these markers point towards a general vulnerability to addiction, while others seem to be associated with addiction to specific substances. Specific markers increase the risk of addiction, while others protect against addiction to certain substances. Further investigation is required to clarify and quantify the complex role of genetics in addictive disorders and to apply this knowledge to prevention (genetic counseling), diagnosis (genetic vulnerability diagnosis) and treatment (pharmacogenomics) of drug addiction

# ÍNDICE

## 1.- INTRODUCCIÓN

|   |    |
|---|----|
| <b>1.1.- Conceptos generales en adicciones</b>                          | 21 |
| <b>1.2.- Epidemiología de las drogodependencias</b>                     | 25 |
| <b>1.3.- Bases Biológicas de las adicciones</b>                         | 32 |
| <b>1.4.- Genética epidemiológica de las adicciones</b>                  | 39 |
| 1.4.1.- Estudios familiares   | 40 |
| 1.4.2.- Estudios de gemelos   | 42 |
| 1.4.3.- Estudios de adopción  | 45 |
| <b>1.5.- Genética molecular de las adicciones</b>                       | 49 |
| 1.5.1.- Polimorfismos genéticos   | 49 |
| 1.5.2.- Estudios de asociación  | 50 |
| 1.5.3.- Estudios de ligamiento  | 53 |
| 1.5.4.- Estudios de asociación genómica amplia (GWA)                    | 54 |
| <b>1.6.- Genética molecular de la adicción al alcohol</b>               | 56 |
| 1.6.1.- Enzimas que intervienen en la metabolización del alcohol        | 56 |
| 1.6.2.- Receptores Dopaminérgicos                                       | 59 |
| 1.6.3.- Enzimas que intervienen en la metabolización de la dopamina     | 62 |
| 1.6.4.- Sistema del ácido $\gamma$ -aminobutírico (GABA)                | 63 |
| 1.6.5.- Sistema Glutamatérgico  | 66 |
| 1.6.6.- Sistema Opiode  | 67 |
| 1.6.7.- Sistema Colinérgico   | 68 |
| 1.6.8.- Sistema Serotoninérgico   | 69 |
| 1.6.9.- Neuropeptido Y (NPY)  | 70 |
| <b>1.7.- Genética molecular de la adicción a la cocaína</b>             | 75 |
| 1.7.1.- Receptores y Transportador Dopaminérgico                        | 75 |
| 1.7.2.- Gen de la Prodinorfina (PDYN)                                   | 76 |
| 1.7.3.- COMT  | 77 |
| 1.7.4.- Proteína del Factor Neurotrófico Conservador de Dopamina (CDNF) | 77 |
| 1.7.5.- Sistema Opiode  | 78 |
| 1.7.6.- Gen del Receptor CB1 (CNR1)                                     | 78 |
| 1.7.7.- Estudios postmortem de expresión génica                         | 79 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>1.8.- Genética molecular de la adicción a los opiáceos</b>   | 83  |
| 1.8.1.- Gen del receptor opiáceo $\mu$ (OPRM1)  | 83  |
| 1.8.2.- Gen del receptor opiáceo $\kappa$ (OPRK1)   | 85  |
| 1.8.3.- Gen del receptor opiáceo $\delta$ (OPRD1)   | 86  |
| 1.8.4.- Gen de la Preproencefalina (PENK)   | 86  |
| 1.8.5.- Gen de la Prodinorfina (PDYN)   | 86  |
| 1.8.6.- Gen del transportador de serotonina (SLC6A4)  | 87  |
| 1.8.7.- Gen del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF)   | 87  |
| <br>  |     |
| <b>1.9.- Descripción de los genes a estudio de las vías dopaminérgica, serotoninérgica y de la MAO.</b> | 89  |
| <br>  |     |
| <b>1.9.1.- Vía dopaminérgica</b>  | 89  |
| 1.9.1.1.- DBH   | 89  |
| 1.9.1.2.- DRD5  | 94  |
| 1.9.1.3.- TH  | 96  |
| <b>1.9.2.- Vía Serotoninérgica</b>  | 99  |
| 1.9.2.1.- HTR1B   | 99  |
| 1.9.2.2.- HTR1D   | 104 |
| 1.9.2.3.- HTR2C   | 105 |
| 1.9.2.4.- TPH   | 109 |
| <b>1.9.3.- Vía de la MAO o común</b>  | 113 |
| 1.9.3.1.- MAO-A   | 113 |
| 1.9.3.2.- MAO-B   | 117 |
| <br>  |     |
| <b>2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>  | 123 |
| <br>  |     |
| <b>2.1.- Hipótesis</b>  | 123 |
| <b>2.2.- Objetivos generales</b>  | 124 |
| <b>2.3.- Objetivos específicos</b>  | 124 |
| <br>  |     |
| <b>3.- MATERIAL Y MÉTODOS</b>   | 127 |
| <b>3.1.- Muestra</b>  | 127 |
| <b>3.2.- Pruebas psicométricas</b>  | 128 |
| <b>3.3.- Análisis genético</b>  | 133 |
| <b>3.4.- Tipos de estudio</b>   | 137 |
| <b>3.5.- Análisis estadísticos</b>  | 138 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>4.- RESULTADOS</b>  | 143 |
| <b>4.1.- Resultados Descriptivos</b>   | 143 |
| 4.1.1.- Características Sociodemográficas  | 143 |
| 4.1.1.1.- Datos respecto a formación y empleo  | 144 |
| 4.1.1.2.- Relaciones sociales y familiares   | 146 |
| 4.1.2.- Características de la adicción   | 151 |
| 4.1.3.- Trastornos de la Personalidad  | 155 |
| 4.1.4.- Frecuencia de los marcadores genéticos   | 158 |
| <b>4.2.- Muestra total de sujetos</b>  | 166 |
| 4.2.1.- Análisis de asociación genética  | 166 |
| 4.2.2.- Análisis de la relación entre antecedentes familiares de consumo de alcohol, drogas y enfermedad mental con las adicciones                             | 167 |
| 4.2.3.- Análisis de asociación genética entre los antecedentes familiares de consumo de alcohol, drogas y enfermedades mentales y los polimorfismos genéticos  | 169 |
| <b>4.3.- Sujetos con adicciones puras</b>  | 171 |
| 4.3.1.- Análisis de asociación genética  | 171 |
| 4.3.2.- Análisis de la relación entre antecedentes familiares de consumo de alcohol, drogas y enfermedades mentales con las adicciones                         | 171 |
| 4.3.3.- Análisis de asociación genética entre los antecedentes familiares de consumo de alcohol, drogas y enfermedades mentales y los polimorfismos genéticos  | 172 |
| <b>4.4.- Sujetos con adicciones comórbidas</b>   | 175 |
| 4.4.1.- Análisis de asociación genética  | 175 |
| 4.4.2.- Análisis de la relación entre antecedentes familiares de consumo de alcohol, drogas y enfermedades mentales con las adicciones                         | 177 |
| 4.4.3.- Análisis de asociación genética entre los antecedentes familiares de consumo de alcohol, drogas y enfermedades mentales y los polimorfismos genéticos. | 179 |
| <b>5.- DISCUSIÓN</b>   | 187 |
| <b>6.- CONCLUSIONES</b>  | 219 |
| <b>7.- BIBLIOGRAFÍA</b>  | 227 |





## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

A: Adenina  
AA: Antecedentes familiares de alcohol  
AD: Antecedentes familiares de consumo drogas  
ADH: Alcohol deshidrogenasa  
ADN: Ácido desoxirribonucleico  
AE: Antecedentes familiares de enfermedad mental  
ALDH: Aldehído deshidrogenasa  
ANOVA: Análisis de varianza  
ATV: Área Tegmental Ventral  
BDNF: Gen del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro  
BN: Búsqueda de novedad  
C: Citosina  
CART: Transcrito regulado por cocaína y anfetamina  
CDNF: Proteína del Factor Neurotrófico Conservador de Dopamina  
CIE: Clasificación internacional de enfermedades  
CNR1: Gen del receptor CB1  
COMT: Gen codificador de la Catecol-O-Metiltransferasa  
DAT1: Gen del Transportador de dopamina  
DBH: Dopamina beta hidroxilasa  
dbSNP: Base pública de datos de polimorfismos de un solo nucleótido  
DRD2: Gen que codifica el receptor dopaminérgico D2  
DRD3: Gen que codifica el receptor dopaminérgico D3  
DRD4: Gen que codifica el receptor dopaminérgico D4  
DRD5: Gen que codifica el receptor dopaminérgico D5  
DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales  
EDADES: Encuesta Domiciliaria Sobre Alcohol Y Drogas en España  
ESTUDES: Encuesta Estatal Sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias  
EuropASI: Versión europea del Addiction Severity Index  
G: Guanina  
GABA: Ácido gamma-aminobutírico  
GWA: Asociación genómica amplia  
HA: Evitación del daño (Harm Avoidance)  
HapMAP: Mapa haplotípico

HTR1B: Gen del receptor Serotoninérgico 1B  
HTR1D: Gen del receptor Serotoninérgico 1D  
HTR2C: Gen del receptor Serotoninérgico 2C  
IC: Intervalo de Confianza  
iGluR: Receptores ionotrópicos glutamatérgicos  
IPDE: International Personality Disorders Examination  
MAO: Monoamino-Oxidasa  
MAO-A: Gen y enzima Monoamino-Oxidasa A  
MAO-B: Gen y enzima Monoamino-Oxidasa B  
MEOS: Sistema de oxidación mitocondrial  
MMP9: Metaloproteínasa de matriz 9 factor de crecimiento de tejido conectivo  
NPY: Neuropeptido Y  
OED: Observatorio Español sobre Drogas  
OPRD1: Gen del receptor opiode delta 1  
OPRK1: Gen del receptor opiáceo kappa  
OPRM1: Gen del receptor  $\mu$ 1  
pb: Pares de bases  
PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa  
PDYN: Gen de la Prodinorfina  
PENK: Gen de la Preproencefalina  
 $\sigma$ : Desviación típica  
RECK: Proteína inductora de la reversión rica en cisteína con motivos Kazal  
RFLP: Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción  
SLC6A: Gen del transportador de serotonina  
SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido  
T: Timina  
TDAH: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad  
TH: Tirosina hidroxilasa y gen de la Tirosina hidroxilasa  
TPH: Gen y enzima Triptófano Hidroxilasa  
tSNP: SNP que marcan a otros y son representativos de una región cromosómica  
UCA: Unidad de Conductas Adictivas  
UDH: Unidad de Desintoxicación Hospitalaria  
UTR: Región no traducida  
VNTR: Polimorfismos de secuencias repetidas en tándem

# INTRODUCCIÓN





# **1.- INTRODUCCIÓN**

## **1.1.- Conceptos generales en adicciones**

La utilización de sustancias por el ser humano con el fin de producir un cambio en las percepciones, sensaciones o emociones ha ocurrido desde hace siglos y ha estado ligada a factores culturales, produciéndose un cambio en la utilización de las sustancias a lo largo del tiempo. La distinción entre uso no patológico, el problemático, el abuso y la dependencia es uno de los mayores problemas actuales del diagnóstico diferencial. Si se considera el proceso adictivo como un continuo, el uso no patológico se situaría en un extremo y la dependencia en el otro, quedando el abuso entre ambos. A veces resulta complicado identificar las primeras dificultades psicosociales que produce el uso de sustancias pero se puede pensar que la persona ha pasado del uso al abuso cuando aparece un patrón de cambios conductuales desadaptativos. En numerosas ocasiones resulta más sencillo evaluar la dependencia que el abuso, ya que la dependencia incluye la tolerancia, la abstinencia o el consumo compulsivo, mientras que el abuso se refiere a consecuencias adversas derivadas del consumo pero sin presentar tolerancia, abstinencia o pérdida de control. Actualmente, los sistemas DSM-IV-TR (American Psychiatric Association (APA), 2002) y CIE-10 (Organización Mundial de la Salud., 2000) son los sistemas nosológicos o instrumentos de clasificación más utilizados, con una amplia utilización transcultural que permite comparar los datos a nivel internacional, por lo que la investigación tiende a basarse en los criterios que en ellos se recogen.

En el presente trabajo se han utilizado los criterios de abuso y dependencia de sustancias que proporciona el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV-TR (APA., 2002). Tanto los

## ***Introducción***

criterios de abuso como dependencia se engloban dentro de los trastornos por consumo de sustancias mientras que la abstinencia, la intoxicación y los trastornos derivados del consumo se recogen en el epígrafe de trastornos inducidos por sustancias.

El criterio principal de abuso que expone el DSM-IV-TR (APA., 2002) es un patrón desadaptativo de consumo que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos. Para operativizar a un nivel práctico en qué consiste ese deterioro o malestar, se proponen unos ítems de los que el sujeto debe cumplir uno o más durante un periodo de 12 meses. Dentro de dichos ítems se incluye un consumo recurrente que da lugar a incumplimiento de obligaciones en el trabajo, la escuela o en casa (p. ej., ausencias repetidas o rendimiento pobre relacionados con el consumo de sustancias; ausencias, suspensiones o expulsiones de la escuela relacionadas con la sustancia; descuido de los niños o las obligaciones de la casa) y también en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso (p. ej., conducir un automóvil o accionar una máquina bajo los efectos de la sustancia). También el consumo continuado de la sustancia, a pesar de tener problemas sociales continuos o recurrentes o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos de la sustancia (p. ej., discusiones con la esposa acerca de las consecuencias de la intoxicación, o violencia física) es un ítem incluido en el abuso. Cerraría el conjunto de ítems para el diagnóstico de abuso los problemas legales repetidos relacionados con la sustancia (p. ej., arrestos por comportamiento escandaloso debido a la sustancia). Por último, el manual excluye el diagnóstico de abuso si alguna vez se ha cumplido el diagnóstico de dependencia.

El criterio básico de dependencia que propone el DSM-IV-TR (APA., 2002) es similar al de abuso, un patrón desadaptativo de consumo que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, pero a diferencia de éste, lo que cambia son los ítems que deben cumplirse pues se necesitan 3 o más de un total de 7 durante un periodo continuado de 12 meses. El primero de los ítems hace referencia a la tolerancia, definida bien por una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado o bien porque el efecto de las mismas cantidades disminuye claramente por el consumo continuado. El segundo ítem es la abstinencia, definida por el síndrome de abstinencia característico para la sustancia o bien porque se toma la misma sustancia (o una muy parecida) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia. La importancia que otorga el DSM-IV-TR (APA., 2002) a la tolerancia y a la abstinencia es muy clara, pues se debe especificar si la dependencia es fisiológica si hay signos de tolerancia o abstinencia o si no hay dependencia fisiológica en caso de que no haya signos de ambos ítems. El tercer y el cuarto ítem hacen referencia a la pérdida de control pues explicitan tomar la sustancia frecuentemente en cantidades mayores o durante un periodo más largo de lo que inicialmente se pretendía y la existencia de un deseo persistente o esfuerzos infructuosos para controlar o interrumpir el consumo de la sustancia. En los 3 últimos ítems se detalla que el sujeto emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención, el consumo o la recuperación de los efectos de la sustancia, la reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo y, finalmente, el mantenimiento del consumo a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia (p. ej., consumo de cocaína a pesar de saber que provoca

## ***Introducción***

depresión, o continuada ingesta de alcohol a pesar de que empeora una úlcera).

Además el DSM-IV-TR contempla una serie de especificaciones. Unas hacen referencia a la presencia o no de dependencia fisiológica, bien se presenten signos de tolerancia o abstinencia, bien estos signos estén ausentes. Otras especificaciones hacen referencia al curso, en concreto seis. Estas delimitaciones de remisión son aplicables únicamente transcurrido un mes sin que se cumpla ningún criterio para la dependencia o el abuso. En concreto, se habla de remisión total temprana cuando no se cumplen los criterios de dependencia o abuso durante 1 a 12 meses, remisión parcial temprana cuando se han cumplido uno o más criterios (sin que se cumplan todos) entre 1 y 12 meses, remisión total sostenida se usa cuando no se cumplen ninguno de los criterios de abuso o dependencia durante 12 meses o más y, por último, remisión parcial sostenida se utiliza cuando se cumplen uno o más criterios de dependencia pero no todos durante 12 meses o más. Finalmente, se utiliza la especificación de en terapéutica con agonistas, si el sujeto está bajo medicación con agonistas prescrita sin que se cumpla ningún criterio de abuso o dependencia durante un mes, exceptuando la tolerancia o abstinencia al agonista y también se utiliza la especificación de en entorno controlado cuando el sujeto se encuentra en un entorno donde el acceso de alcohol y sustancias es restringido sin que se cumpla ningún criterio de abuso o dependencia durante un mes.

A la vista de los criterios diagnósticos de abuso y dependencia el debate entre ambos diagnósticos continúa en la actualidad. No se sabe, si un individuo que abusa de una sustancia, necesariamente, se convertirá en dependiente o si el abuso no le conducirá inevitablemente a la



dependencia. Lo que parece claro es que ambos diagnósticos formarían parte del proceso adictivo, y por tanto de la adicción (Koob y Le Moal., 2006).

## **1.2.- Epidemiología de las drogodependencias en España**

Las conclusiones más destacadas según el último informe de 2011 del Observatorio Español sobre Drogas (OED) que contiene los datos correspondientes a la Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES) de 2009-2010, así como los datos procedentes de la Encuesta Estatal sobre Consumo de Drogas entre Estudiantes de Enseñanza Secundaria de 14 a 18 años (ESTUDES), de 2010 son:

- El alcohol es la sustancia psicoactiva más consumida y el cannabis la droga ilegal que presenta el consumo más elevado.
- El policonsumo es un patrón que se generaliza entre los consumidores y en el que el alcohol está presente en una mayoría significativa de casos.
- Se estabilizan los consumos de alcohol, heroína y cannabis.
- Por primera vez, disminuye el consumo de cocaína así como la caída importante del consumo de tabaco a partir de la normativa aprobada de cara a la prevención del tabaquismo.
- El aumento de los consumos intensivos de alcohol (borracheras y atracones o binge drinking), especialmente entre menores de edad.
- El consumo de hipnosedantes es mayoritario entre mujeres.

En relación a las sustancias objeto de estudio en esta tesis los datos epidemiológicos más destacados son:

### ***Alcohol***

Según los datos de la EDADES, la extensión del consumo de alcohol en la sociedad española es prácticamente universal. Así en 2009, el 94,2% de la población de 15 a 64 años lo había consumido alguna vez en su vida, el 78,7% admitió haberlo consumido durante el año anterior a ser encuestado, el 63,3% lo hizo alguna vez durante el mes previo a la encuesta, mientras que sólo un 11,0% lo consumió a diario durante este mismo periodo. Por lo que respecta a las tendencias temporales, hasta 2005 se apreciaba una estabilidad en la prevalencia de consumo de bebidas alcohólicas tanto de forma esporádica (alguna vez en la vida), como habitual (último año) y reciente (en el último mes), que se quebró ligeramente en 2007 iniciando un descenso general de todos los indicadores y que parece haber repuntado ligeramente en 2009, salvo para la prevalencia de consumo diario que se mantiene estable con respecto a 2005. No obstante, las prevalencias obtenidas en 2009 (con la excepción de los consumos alguna vez en la vida) se mantienen en niveles muy similares a los obtenidos en anteriores ediciones de la encuesta (1999, 2001, 2003, 2005).

Con carácter general, la prevalencia de consumo de alcohol es mayor en hombres que en mujeres para todos los indicadores de consumo considerados. Así pues, las diferencias relativas aumentan cuando se hace referencia a consumos más frecuentes o intensivos, con la excepción de las intoxicaciones etílicas (que se comentaran posteriormente) en las que esta diferencia de prevalencia según género se hace apenas perceptible e incluso se invierte a favor de las mujeres en algunos grupos concretos de edad. De este modo, los datos de la EDADES muestran que en 2009 el 96,0% de los hombres encuestados habían consumido alcohol alguna vez

en la vida frente al 92,3% de las mujeres; el 84,4% de los hombres consumió alcohol durante el año anterior a la encuesta frente al 72,7% de las mujeres y el 74,0% de los hombres lo hizo durante el mes previo a ser encuestado frente al 52,2% de las mujeres. El cociente de prevalencias hombre/mujer fue de 1,04 para la prevalencia de consumo alguna vez en la vida, de 1,16 para la prevalencia de consumo anual, de 1,41 para la prevalencia de consumo mensual, de 3,3 para la prevalencia de consumo diario en el último mes, de 1,9 para la prevalencia anual de borracheras y de 2,4 para la prevalencia de consumos en atracón o binge drinking en el mes anterior a la encuesta EDAES. Es evidente que, en relación con los datos obtenidos en ediciones anteriores de esta misma encuesta, existe una tendencia general y progresiva, para todos los indicadores, a la disminución del cociente de las prevalencias de consumo hombres/mujeres, lo que pone de manifiesto la incorporación plena de las mujeres a los distintos patrones de consumo de bebidas alcohólicas, especialmente en los grupos de menor edad. Con respecto a las diferencias por edad, se observa que la prevalencia de consumo en el último año es superior en el grupo de jóvenes de 15 a 34 años (80,1%) que en el de 35 a 64 años (77,7%) aunque la diferencia entre ambos grupos ha disminuido con respecto a ediciones anteriores. Por otra parte, a diferencia de lo ocurrido en ediciones previas de la encuesta, se observa que la prevalencia de consumo en el último mes fue ligeramente superior en la población de 35 a 64 años (63,3%) que en los jóvenes de 15-34 años (63,1%). De igual modo, la prevalencia de consumo diario es más elevada en la población de 35-64 años (25,4%) que en la de 15-34 (5,5%). Sin embargo, las diferencias a favor del grupo de menor edad se hacen muy notables cuando se valoran los consumos de tipo intensivo como las borracheras (prevalencia anual de 35,2% en el grupo de 15-34 años frente

## ***Introducción***

a 15,0% en los de más edad) o los consumos en atracón (binge drinking) (21,7% en 15-34 años frente a 10,3% en población de más edad). Al realizar una valoración más pormenorizada de los datos según los diferentes grupos de edad para cada tipo de indicador de consumo, se observa que para el consumo durante el último año son los jóvenes de 25 a 34 años los que muestran una mayor prevalencia de consumo (80,5%). Con respecto al último mes, son los grupos de 25 a 34 años (65,0%), 35 a 44 años (64,4%) y 45 a 64 años (64,7%) en los que se observan mayores prevalencias de consumo. Por último, es el grupo de 55 a 64 años (22,1%) el que muestra una mayor prevalencia de consumo diario, lo que confirma la extensión de patrón de consumo diario en comidas y cenas en grupos de mayor edad y el consumo más bien episódico de fin de semana en los más jóvenes.

La edad media de iniciación al consumo de alcohol fue, en 2009, de 16,7 años, prácticamente idéntica a la registrada en 2007, 2005, 2003, 2001, 1999 y 1997 (oscilando entre 16,7 años y 16,9 años). El primer contacto con las bebidas alcohólicas es algo más temprano en los hombres (15,9 años) que en las mujeres (17,6 años). Sin embargo, el análisis de los datos por grupo de edad y sexo muestra, además del adelanto de la edad de inicio a medida que desciende la edad del grupo considerado, un claro adelanto de la edad de inicio en el consumo de alcohol en las mujeres con respecto a los hombres, lo que demuestra la incorporación más temprana de las mujeres de las generaciones más recientes al consumo de alcohol.

La bebida alcohólica más consumida en día laborable fue la cerveza. El consumo de cerveza en días laborables es más prevalente en

hombres que en mujeres (29,3% frente a 10,5%) para la población general de 15 a 64 años.

El vino es la segunda bebida con mayor prevalencia de consumo diario en días laborables (16,1%) aunque esta cifra, al igual que en el caso de la cerveza, muestra un ligero descenso respecto a los valores de 2007 que forma parte de una tendencia general al descenso del consumo de bebidas alcohólicas en días laborables, frente a un aumento del consumo, en general, durante los fines de semana tanto para la población general de 15 a 64 años como para los grupos de 15 a 34 años y de 35 a 64 años.

Durante el fin de semana, la bebida alcohólica más consumida es la cerveza, seguida del vino y, a poca distancia, los combinados/cubatas. Con respecto a 2007, en 2009 se ha producido un aumento de la proporción de consumidores de cerveza (37,5% a 41,3%) y de combinados/cubatas (21,9% a 24,4) en fin de semana en la población general, mientras que son menos en 2009 los pertenecientes a este grupo que consumen licores fuertes. Por grupos de edad, las mayores prevalencias de consumo en fin de semana se observan en el grupo de 15 a 34 años para la cerveza (41,5%) y los combinados/cubatas (39,0%) y en el grupo de 35 a 64 años para la cerveza (41,2%) y el vino (35,6%).

Con respecto a 2007, se ha producido un aumento en la proporción de consumidores que se emborrachan de casi 4 puntos porcentuales y, aunque no ha variado mucho la razón hombre/mujer (en torno a 2 tanto en 2007 como en 2009), sí ha disminuido la razón de las prevalencias por grupo de edad (15 a 34 años/35 a 64 años), pasando de alrededor de 4 en 2007 a 3 en 2009, lo que significa una aproximación entre estos dos grupos.

## **Introducción**

En cuanto a la evolución temporal de la prevalencia de borracheras por género y grupo de edad se ha invertido la tendencia descendente en hombres (15 a 34 años y 35 a 64 años) y se ha producido un ascenso en las cifras correspondientes a mujeres de 35 a 64 años que venían descendiendo desde 2003 y se confirma claramente la tendencia ascendente que venían mostrando las mujeres jóvenes desde 2001. Entre las mujeres para todos los grupos de edad y todos los rangos de frecuencia, los porcentajes son inferiores a los de los varones y descienden a medida que aumenta la edad de las encuestadas. La mayor proporción de mujeres que admite haber practicado binge drinking alguna vez en los 30 días previos a la encuesta se localiza en el grupo de edad de 15 a 24 años (17,9%).

## **Cocaína**

La cocaína es la segunda sustancia psicoactiva ilegal de mayor prevalencia de consumo en España: el 10,2% de la población de 15-64 años la ha probado alguna vez en la vida, el 2,6% lo ha hecho en el último año y un 1,2% en el último mes.

En relación a las tendencias temporales, la prevalencia de cocaína en polvo mostró un aumento desde 1995 a 2005, pasando la proporción de consumidores en los últimos 12 meses, de 1,8% a 3,0% respectivamente y estabilizándose en torno a esta cifra. Desde entonces, ha mostrado un descenso hasta alcanzar el 2,6%.

A partir de 2007, se observa la quiebra de la tendencia al alza del consumo y la estabilización de las prevalencia que se refieren a los consumos más problemáticos (en torno al 3% para el consumo en el último

año y en 1,6% para el consumo en el último mes) y un descenso en 2009 (2,6% para el consumo en el último año y 1,2% para el consumo en el último mes).

Las prevalencias de consumo de cocaína son más elevadas entre los hombres que entre las mujeres. En concreto, la prevalencia de consumo de cocaína en el último año fue significativamente más elevada entre hombres (4,2%) que entre mujeres (1%). Las proporciones más altas de consumidores se encuentran entre los hombres de 15-34 años de edad (6,5%) frente a las mujeres de dichas edades (2,1%). La edad media de primer consumo de esta sustancia se mantiene estable en los 20,9 años para la cocaína en polvo, situándose en 23,1 años para la cocaína base, habiendo aumentado en 1,8 años respecto a la registrada en 2007 que fue de 21,3 años. La continuidad en el consumo ha disminuido notablemente en los últimos años.

## **Opiáceos**

Aunque históricamente la heroína ha sido responsable de la mayoría de los problemas graves relacionados con las drogas ilegales detectados en España, desde el comienzo de la década de los noventa ha disminuido de forma importante tanto el consumo como los problemas asociados a esta droga. Hasta 2004 todos los indicadores manejados por el OED (indicadores de control de la oferta, encuestas domiciliarias y escolares, estimaciones del consumo problemático, tratamientos, urgencias o muertes relacionados con el consumo de heroína) mostraban una tendencia descendente. Por ejemplo, el número de personas tratadas por primera vez en la vida por abuso o dependencia de heroína pasó de

## ***Introducción***

20.017 en 1992 a 16.647 en 1996, 7.461 en 2001 y 3.836 en 2004, la proporción de urgencias directamente relacionadas con drogas en que se menciona consumo de heroína pasó de 61,5% en 1996 a 40,5% en 2000 y 24,2% en 2004, y el número estimado de muertes por reacción aguda a drogas ilegales con presencia de opioides descendió de 1.707 en 1991, a 1.012 en 2000 y a 596 en 2004. Sin embargo, a partir de 2004-2006 se ha notado cierto aumento de la prevalencia de consumo de heroína alguna vez en la vida entre los estudiantes de 14-18 años (0,5% en 1994, 0,7% en 2004, 1% en 2006 y 0,9% en 2008) y un aumento del número de primeras admisiones a tratamiento por abuso o dependencia de heroína (3.604 en 2005, 3.318 en 2006 y 3.672 en 2007). Estos datos planteaban la hipótesis de que el consumo y los problemas por heroína podían haber tocado fondo, y podían volver a aumentar otra vez. Sin embargo, según el informe de 2011, se ratifica una tendencia al descenso de la experimentación con esta sustancia desde el año 2003. Por otra parte, continúa descendiendo, aunque ya más lentamente, el uso de la inyección para consumir heroína. De hecho, la proporción de tratados por heroína por primera vez en la vida que consume esta droga principalmente por inyección pasó de 50,3% en 1991 a 16,4% en 2004 y 12,8% en 2007. La vía inyectada ha sido sustituida principalmente por la vía pulmonar (“fumar chinos”). Por último destacar que la edad media de primer consumo, fue de 22,9 años.

## ***Policonsumo***

El policonsumo de drogas (legales e ilegales) constituye un patrón de consumo cada vez más prevalente en España.

El análisis del número de las sustancias consumidas por los encuestados que reconocen haber consumido alguna de las sustancias por



las que se pregunta, pone de manifiesto que la mitad de los consumidores, aproximadamente, consume sólo una sustancia y el resto realiza policonsumo de 2 ó más sustancias. Durante el último año el 49,3% de la población que ha declarado consumir alguna de las sustancias consideradas ha tomado dos o más de ellas, porcentaje que se reduce a un 43,0% si se toma en consideración el consumo durante el último mes.

Se observa que el alcohol está presente en la mayoría de los policonsumidores (valores superiores al 90%). Según la EDADES, y en relación a las sustancias estudiadas en la presente tesis doctoral, la proporción de policonsumidores de 15-64 años que siendo consumidores de una sustancia han consumido otra, en los últimos 12 meses resulta interesante. La proporción de consumidores de Alcohol que han consumido Cocaína es del 3,3%, y que han consumido Heroína es del 0,1%. A su vez, de los consumidores de Cocaína un 97,6% han consumido Alcohol y un 1,2% consumieron Heroína. Finalmente, los consumidores de Heroína que consumieron Alcohol en los últimos 12 meses ascienden a un 87,8%, mientras que los que consumieron Cocaína ascienden a un 39%.

### **1.3.- Bases biológicas de las adicciones**

La evidencia de los estudios clínicos y preclínicos indica que la adicción representa una serie de neuroadaptaciones que se van sucediendo desde un consumo inicial a un consumo compulsivo que llega a transformarse en crónico y con recaídas. Los estudios de neuroimagen han mostrado que esta transición implica una reprogramación neuronal que incluye motivación, recompensa, memoria, condicionamiento, habituación, función ejecutiva, control inhibitorio, interocepción, autoconciencia y reactividad al estrés. Dicha transición y la determinación

## ***Introducción***

del curso y gravedad de la adicción, está muy influenciada por factores genéticos, ambientales y la interacción dinámica entre ambos (Koob y Volkow, 2010).

En la mayoría de los casos la adicción comienza por el consumo de alguna sustancia buscando sus propiedades hedónicas y reforzantes. El elemento clave de las propiedades reforzantes de las drogas es el aumento de dopamina en el área sináptica de las regiones límbicas, incluyendo el núcleo accumbens. Posteriormente, es la farmacocinética de la sustancia la que hace que la frecuencia de administración y el potencial adictivo varíen. Por ejemplo, la cocaína y la metanfetamina alcanzan el cerebro muy rápidamente, sin embargo los efectos de la cocaína desaparecen antes en comparación con la metanfetamina, esto también explica porque las drogas se consumen por distintas vías de administración (Fowler y cols., 2008). Los estudios también demuestran que las expectativas que tiene el sujeto de los efectos que le provocará la sustancia influyen en los efectos reforzantes de la misma, pues la activación cerebral y conductual es más intensa cuando se esperan los efectos reforzantes de la sustancia que cuando la sustancia se administra inesperadamente (Volkow y cols., 2003). La importancia de los efectos reforzantes de la sustancia en cuanto al contexto y a las expectativas implica la intervención del glutamato, que se encarga de modular la actividad y liberación dopaminérgicas en el núcleo accumbens (Kalivas y Volkow, 2005).

La fase que sigue a la intoxicación difiere según la sustancia, la duración y la frecuencia del consumo. En consumidores crónicos de alcohol, opiáceos e hipnótico-sedantes, la interrupción del consumo desencadena un síndrome de abstinencia físico muy intenso, que puede

ser incluso fatal. Si bien este síndrome de abstinencia físico, se asocia más con ciertas sustancias, todas las drogas provocan un síndrome de abstinencia psicológico o emocional que se caracteriza básicamente por disforia, irritabilidad, estrés emocional y alteraciones del sueño. Han sido pocos los estudios de neuroimagen que se han llevado a cabo bajo condiciones de un síndrome de abstinencia agudo. Uno de estos estudios, que medía los cambios en la actividad dopaminérgica durante un síndrome de abstinencia a la heroína, no consiguió replicar un decremento dopaminérgico en el núcleo accumbens que se había observado en ratones, en un estudio anterior (Wang y cols., 1997). Parece muy probable, que los mecanismos que subyacen a los efectos agudos del síndrome de abstinencia sean específicos para cada sustancia y reflejen adaptaciones en los objetivos moleculares de dichas sustancias. Por ejemplo, durante los primeros días de abstinencia a la cocaína, aumenta la sensibilidad a los efectos de las sustancias que incrementan la actividad gabaérgica, lo cual puede indicar una regulación a la baja de este neurotransmisor durante el consumo crónico de cocaína (Volkow y cols., 1998). Una vez los síntomas de abstinencia aguda se han atenuado, los estudios de neuroimagen han mostrado una hipofunción en las vías dopaminérgicas plasmada en una disminución de la liberación de dopamina y en la expresión de los receptores D<sub>2</sub>, que podría contribuir a los síntomas de anhedonia y falta de motivación que refieren los sujetos durante la abstinencia prolongada (Volkow y cols., 1997; Martinez y cols., 2004; Volkow y cols., 2007). En contraposición a esta disminución en la reactividad a la recompensa, se ha observado, durante la fase de desintoxicación un aumento en la reactividad a las claves condicionadas, un claro ejemplo de ello es el aumento de las respuestas neuronales a las claves ambientales en la adicción al tabaco (McClernon y cols., 2009). Estas respuestas condicionadas son las

## ***Introducción***

responsables del mantenimiento del ciclo abstinencia-recaída que caracteriza a los trastornos adictivos (Childress y cols., 1988). Se ha observado que la dopamina y el glutamato están implicados en la neuroplasticidad asociada a las respuestas condicionadas. Además, es probable que los cambios en la hormona liberadora de corticotropina (CRF) y los receptores de glucocorticoides sean los responsables del aumento de la reactividad a los estresores. En los humanos los estudios de neuroimagen se han limitado al sistema dopaminérgico debido a la falta de trazadores radioactivos y ligandos para el sistema glutamatérgico, receptores glucocorticoides y CRF (Koob y Volkow, 2010).

Una de las mayores hipótesis sobre la plasticidad neuronal asociada a la adicción se centra sobre la actividad dopaminérgica del sistema mesolímbico. Las sustancias de abuso, especialmente la cocaína y la anfetamina, incrementan la liberación de dopamina de manera mucho más prolongada y no regulada que los estímulos naturales, lo que provoca cambios en la plasticidad sináptica en el sistema y neuronas dopaminérgicas (Wolf, 2002). En última instancia, estos cambios estarían involucrados en sustituir los mecanismos normales de aprendizaje por otros disfuncionales que se mantendrían a pesar de las consecuencias adversas (Hyman y cols., 2006). La vía mesolímbica nace en el Área Tegmental Ventral (ATV), y su activación durante el consumo agudo induce el incremento en la tasa de liberación de dopamina y una regulación al alza en los niveles de AMP cíclico en el núcleo accumbens y la Amígdala, áreas que se relacionan decisivamente con la recompensa y con el aprendizaje para el consumo (Wise, 2000). Así, los psicoestimulantes como la anfetamina y la cocaína incrementan directamente la liberación de dopamina en dicha vía, por medio de la inhibición del transportador de dopamina (ambas) o con el aumento de la

exocitosis (anfetamina). Los opiáceos actúan sobre receptores opioides tipo  $\mu$ , inhiben las interneuronas gabaérgicas y estimulan las neuronas dopaminérgicas del ATV. El alcohol y la nicotina activan los circuitos locales opioides de encefalinas del ATV y estimulan las neuronas del ATV. La nicotina también actúa directamente sobre receptores nicotínicos localizados en las neuronas del ATV y del núcleo accumbens, y estimulan la actividad dopaminérgica mesolímbica (Salokangas y cols., 2000). Los cannabinoides actúan sobre receptores del tipo CB1 localizados en las neuronas dopaminérgicas del ATV y del núcleo accumbens; la fenciclidina y el éxtasis aumentan la liberación de glutamato en el ATV, que, a su vez, estimula las neuronas dopaminérgicas. Los ansiolíticos benzodiacepínicos y el alcohol actúan sobre receptores tipo GABA-A en el núcleo accumbens y la corteza prefrontal, que, a su vez, modulan la actividad dopaminérgica (procedente del ATV) en dichas áreas. Los modelos animales se han focalizado sobre todo en el aumento de la actividad motora de las drogas estimulantes mostrando una neuroplasticidad asociada a los sistemas dopaminérgicos mesolímbicos y su proyección final al Estriado Ventral, donde se encuentra el núcleo accumbens. Las sustancias de abuso provocan cambios a corto y largo plazo en la tasa de disparo de las neuronas dopaminérgicas del ATV (Bonci y cols., 2003). También se le ha asignado un papel importante a otros sistemas monoaminérgicos, como el serotoninérgico, que parte de los núcleos del Rafe Dorsal, y el noradrenérgico, que parte del Locus Cerúleo. Los núcleos del Rafe son la fuente principal de serotonina en el encéfalo, y su activación subyace al aumento en la liberación de serotonina en la fase aguda de consumo, que parece ser que participa en fenómenos de recompensa en el núcleo Accumbens y la corteza frontal, en paralelo a la hiperactividad

## ***Introducción***

dopaminérgica, principalmente tras el consumo de psicoestimulantes (cocaína, anfetamina) y éxtasis (Vollenweider y cols., 2002).

El sistema límbico contiene circuitos que no sólo codifican para la magnitud de la recompensa sino también para su almacenamiento en la memoria, al establecer las pertinentes asociaciones entre estímulos, externos e internos, y la recompensa que inducen. Estas funciones no son ejecutadas por las neuronas dopaminérgicas sino que son las estructuras hacia las que estas neuronas proyectan las que se encargan de realizar dichas asociaciones. Destaca la amígdala extendida (amígdala basolateral, el Shell del núcleo accumbens y el núcleo basal de la estria terminal (NBET)) cuyas conexiones aferentes incluyen el ATV, al Hipotálamo Lateral, a la Corteza Olfatoria, Entorrinal y Frontal, así como varios núcleos talámicos (Koob y Le Moal., 2006; Rodríguez de Fonseca, 2006). El sistema amigdalario, al recibir información de todos los sistemas sensoriales parece esencial en el aprendizaje estímulo-respuesta y en el establecimiento de asociaciones para conseguir refuerzo en un contexto determinado (Volkow y Li, 2004).

En resumen, múltiples circuitos y regiones cerebrales se ven alteradas en la adicción a las drogas y es muy probable que cada una de ellas contribuya de manera específica a un fenotipo tan complejo como es la conducta adictiva. Aunque algunas de estas alteraciones pueden estar presentes, en mayor o menor medida, en todas las adicciones algunas son específicas según la sustancia. Por ejemplo, se observan disminuciones duraderas del transportador dopaminérgico en el estriado en la adicción a anfetamina pero no para el alcohol o la cocaína. De cualquier forma, las alteraciones neuronales que pueden ser observadas mediante técnicas de neuroimagen o estudios neuropsicofarmacológicos en una persona adicta

son un reflejo, no sólo de una exposición crónica a la sustancia, sino también de las características genéticas, ambientales y de desarrollo propias de esa persona (Koob y Volkow, 2010).

## **1.4.- Genética epidemiológica de las adicciones**

De manera general, la genética epidemiológica es la parte de la genética que se centra en el papel que desempeñan los factores genéticos y sus interacciones con el ambiente en el desarrollo de las enfermedades en la población. Aunque la heredabilidad se calcula de manera diferente según el tipo de estudio del que se trate, se puede entender como la proporción de variación directamente atribuible a diferencias genéticas en relación a la variación total entre individuos de una población (Khoury y cols., 1993). Hoy por hoy, no existe ninguna duda sobre el origen multifactorial de la adicción, en la que intervienen factores genéticos y psicosociales (Goodman, 2008). El desarrollo de una adicción requiere inicialmente el uso de una sustancia, habitualmente con fines recreativos, que acaba siendo fuente de problemas para el individuo, su entorno más cercano y la sociedad. Cada paso hacia la adicción se ve influenciado por factores genéticos y ambientales (Bierut, 2011), no ajustándose a un modelo simple de transmisión mendeliana sino que abarca numerosas interacciones entre el ambiente y múltiples genes.

Los estudios de genética epidemiológica, que engloban los estudios familiares, de gemelos y de adopción, han demostrado claramente la influencia genética en el desarrollo de la adicción estimando tasas de heredabilidad entre el 50% y el 60% (Heath y cols., 1997; Tsuang y cols., 1998; Kendler y cols., 2003; Saxon y cols., 2005; Li, 2006). En general, parece que tanto los factores genéticos como los ambientales tienen una

## ***Introducción***

fuerte incidencia en el inicio del consumo y en la posterior transición al desarrollo de la adicción (Kendler y cols., 1999; Vink y cols., 2005).

### ***1.4.1.- Estudios familiares***

Los estudios familiares parten de la identificación de la muestra de casos y controles. La evaluación se orienta dependiendo de los objetivos concretos de la investigación, aunque la más común es diagnosticar a los familiares para estudiar los modos de transmisión genética (Chorot y cols., 2008). Estos estudios comparan el riesgo a desarrollar la enfermedad, entre los parientes de los individuos que ya la manifiestan, con la frecuencia de aparición de la misma entre los parientes del grupo control o la población general. Estos estudios por sí mismos no son concluyentes, ya que no se puede determinar en qué medida influyen los factores genéticos y ambientales, pero proporcionan datos preliminares sobre la importancia de los factores genéticos que sirven de base para posteriores investigaciones (Merikangas y cols., 1998; Haro y cols., 2006).

Los estudios familiares corroboran la transmisión genética de la adicción informando de altas prevalencias en los padres y familiares de individuos que la padecen (Guze y cols., 1986). Los primeros estudios de este tipo se realizaron con familiares de sujetos alcohólicos y sirvieron para demostrar que la incidencia del alcoholismo era más alta en los familiares de estos sujetos (West y Prinz, 1987; Chassin y cols., 1991; Reich y cols., 1993; Chassin y cols., 1999). Se observaron elevadas tasas de dependencia alcohólica entre los hijos de individuos alcohólicos, en concreto un 49.3%-50.1% para los hombres y un 22.4%-25% para las mujeres, dependiendo de la presencia o no de patología adictiva



comórbida (Bierut y cols., 1998). Las diferencias de sexo que se observaron en un primer momento no fueron confirmadas por estudios posteriores, que demostraron que no existían diferencias en la heredabilidad entre hombres y mujeres (Heath y cols., 1997). Para otras drogas se obtuvieron resultados similares, los descendientes de sujetos con dependencia al cannabis presentaban un riesgo elevado de desarrollar dependencia al cannabis, ocurriendo lo mismo para la nicotina y la cocaína. Así mismo, empezaron a aparecer datos que apoyaban influencias específicas para cada sustancia, esto es, los hermanos de sujetos con adicción al cannabis presentaban mayor riesgo de desarrollar adicción al cannabis ocurriendo, de nuevo, lo mismo para la cocaína y la nicotina a (Bierut y cols., 1998).

Estudios más recientes han confirmado la fuerte relación entre padres e hijos respecto a la dependencia de sustancias, que se estima en torno al 55% (Merikangas y Avenevoli, 2000). Los descendientes de padres que padecían dependencia de sustancias tenían el doble de riesgo de padecer dependencia de sustancias que cualquier otra patología psiquiátrica. Además se observó que esta relación era mayor para la dependencia que para el abuso y mayor en éste que en el uso. También se ha puesto de manifiesto que los hijos de los dependientes de sustancias empiezan antes a experimentar con el alcohol y el cannabis que los hijos de sujetos con otras patologías o sujetos sin ninguna patología (Merikangas y Avenevoli, 2000).

### **1.4.2.- Estudios de gemelos**

La lógica de estos diseños consiste en identificar un grupo de casos diagnosticados con algún trastorno específico, siendo estos casos gemelos. Los porcentajes de concordancia entre gemelos, se han utilizado como indicadores de la heredabilidad de los trastornos psicopatológicos. Se ha asumido que si la concordancia respecto al trastorno es superior entre los gemelos monocigóticos que entre los dicigóticos, es una prueba a favor de la heredabilidad del trastorno. Obviamente, estos estudios pueden utilizarse también para probar hipótesis opuestas, esto es, la influencia de las variables ambientales (Chorot y cols., 2008). En el caso de las drogodependencias se compara la frecuencia de la drogodependencia entre parejas de gemelos monocigóticos, que poseen idénticos genotipos, con la frecuencia de ésta en gemelos dicigóticos, permitiendo evaluar en qué proporción contribuyen los factores genéticos y ambientales al desarrollo del trastorno (Haro y cols., 2006).

Un metaanálisis reciente de estudios de gemelos cifra la heredabilidad general para todas las sustancias adictivas entre el 40% y el 70% (Goldman y cols., 2005; Enoch, 2012). En estudios de gemelos con muestras muy amplias, que se focalizan en la transmisión del alcoholismo como objetivo principal, aunque también incluyen otras sustancias, la heredabilidad estimada para el abuso/dependencia de alcohol oscila entre el 50% y el 70% (Prescott y cols., 1999; McGue, 1999; Tsuang y cols., 2001; Rhee y cols., 2006). Algunos autores sugieren que dicha heredabilidad podría ser más alta cuanto mayor es la gravedad de la enfermedad (Pickens y cols., 1995). Basándose en estudios de gemelos con cohortes muy amplias, en concreto 10.000 parejas de gemelos, la herencia del alcoholismo se estimó sobre un 50% (Goldman y cols., 2005).

Los estudios de gemelos también revelan influencias genéticas compartidas entre el alcoholismo y trastornos como el trastorno antisocial de la personalidad, trastornos de conducta y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Grant y cols, 2004; Grant y cols, 2004b). Además, los seguimientos longitudinales indican que los trastornos externalizantes en la infancia, los trastornos de conducta y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad son factores de riesgo para el posterior desarrollo de alcoholismo (Sher y cols., 2000; Enoch., 2012). Los trastornos internalizantes, como los trastornos de ansiedad, también influyen en el desarrollo de problemas posteriores con el alcohol (Zimmermann y cols., 2003).

La evidencia de la influencia de los factores genéticos en la dependencia a la nicotina es muy fuerte, encontrándose entre un 50% y un 70% de la varianza total debida a factores hereditarios (Madden y cols., 2004). Muchos estudios familiares y de gemelos han encontrado cierta similitud de factores genéticos en la susceptibilidad a la dependencia de alcohol y nicotina sobre todo en individuos que beben y fuman de manera considerable (Hopfer y cols., 2001; True y cols., 1999). Se estima que el 80% de los dependientes de alcohol también son intensos fumadores y aproximadamente el 50% de la vulnerabilidad genética a la nicotina es compartida por el alcoholismo, mientras el 15% de la vulnerabilidad genética del alcoholismo es compartida con la adicción a la nicotina (Swan y cols., 1997).

Respecto al resto de sustancias, destacan los resultados de Tsuang y colaboradores (1998), en el que se ha considerado el primer gran estudio de gemelos. Éste se basa en el registro de gemelos de Vietnam, donde el 33% de la varianza en dependencia de estimulantes, el 27% en

## ***Introducción***

dependencia de sedantes, el 54% en dependencia de opiáceos y el 26% en alucinógenos se atribuyeron a factores genéticos. El estudio concluía sugiriendo que la heredabilidad a la adicción a la heroína era más específica que para otras sustancias. La aparición de estos resultados llevaron a plantear dos posibilidades, una vulnerabilidad genética compartida para todos los trastornos adictivos, o bien una vulnerabilidad específica para cada sustancia. Así, el grupo de Kenneth Kendler, en el que se ha considerado el segundo gran estudio de gemelos llevado a cabo en el registro de gemelos de Virginia, encontró una incidencia genética, incluso superior a la investigación anterior, con un 87% de la varianza en dependencia de sedantes, 79% para cocaína y alucinógenos y un 22% para estimulantes (Kendler y Prescott., 1998; Kendler y cols., 1999b; Kendler y cols., 2000). Posteriormente, los datos de este estudio fueron analizados minuciosamente para determinar, como se comentaba anteriormente, si los factores de riesgo eran específicos o no de cada sustancia. Los autores concluyeron que la vulnerabilidad a la adicción era claramente no específica, es decir, los factores genéticos y ambientales predisponen a la adicción de cualquier tipo de sustancia (Kendler y cols., 2003b). En investigaciones más recientes de este grupo se esboza la posibilidad de que la vulnerabilidad genética a la dependencia de cafeína y de nicotina sea específica para estas sustancias (Kendler y cols., 2007).

En revisiones recientes se ha estimado una heredabilidad de la dependencia de cannabis entre el 34% y el 78% (Agrawal y cols., 2006). Por ejemplo, en el estudio de gemelos realizado por Kendler y Prescott, se encontró que un 58% de la varianza en la dependencia a cannabis se podía atribuir a factores genéticos (Kendler y cols., 2000) mientras en otra investigación llevada a cabo un par de años antes, incluyendo solo mujeres, estimó dicha varianza en un 62% (Kendler y Prescott., 1998). En

general, sobre las diferencias en la adicción debidas al género, numerosos estudios han concluido que los factores genéticos tienen el mismo peso genético para hombres que para mujeres (Agrawal y cols., 2008).

Tanto los estudios de gemelos como los familiares ponen de relieve que la dependencia comórbida del alcohol con otras sustancias constituye un trastorno más grave y con mayor probabilidad de heredar que si sólo se presenta dependencia de una sustancia (Johnson y cols., 1996).

### **1.4.3.- Estudios de adopción**

En los estudios de adopción el muestreo de casos se efectúa en base a que los padres biológicos de éstos posean algún trastorno específico. Los casos habrán de ser sujetos adoptivos, preferiblemente separados de sus padres biológicos muy tempranamente y que fueron adoptados en hogares sin relación de parentesco con los padres biológicos (Chorot y cols., 2008). Estos estudios son la mejor forma de separar la influencia genética de la ambiental. Se basan en la comparación de la concordancia o correlación entre las conductas de la descendencia y las características de los padres biológicos y adoptivos: el parecido entre hijos y padres biológicos se atribuye a factores genéticos y el parecido entre hijos y padres adoptivos a factores ambientales (Agrawal y Lynskey., 2008). Es conveniente resaltar que, aparte de los efectos puramente genéticos y ambientales, existen efectos específicos de la interacción entre genética y ambiente (GxE) que deben tenerse en cuenta (Young-Wolff y cols., 2011).

## ***Introducción***

Los estudios de adopción también confirman que la influencia de los factores genéticos en la dependencia de sustancias es muy importante. Sin embargo, la mayoría de estudios hacen referencia al alcohol para extrapolar sus conclusiones al resto de adicciones. En el caso del alcohol, los sujetos que tendrían mayor susceptibilidad a la dependencia serían aquellos con un padre biológico y uno adoptivo alcohólicos, aunando de esta forma genética y ambiente (Cloninger y cols., 1981). En uno de los primeros estudios de adopción para valorar la transmisión genética del alcoholismo se observó un peso muy significativo de los factores genéticos, encontrándose en los hijos de padres biológicos alcohólicos, criados en familias adoptivas, mayores tasas de enfermedades psiquiátricas, problemas relacionados con el consumo de alcohol y mayor número de criterios para la dependencia alcohólica que en los hijos de padres biológicos sin patología (Goodwin y cols., 1973). Otro buen ejemplo de este tipo de estudio fue el llevado a cabo por Cadoret y colaboradores en 1986 donde concluyeron que tener un familiar biológico de primer grado alcohólico aumentaba por cuatro la tasa de consumo de drogas (Cadoret y cols., 1986). Para estos autores, la presencia de problemas de alcohol en los progenitores actúa directamente aumentando el riesgo de alcoholismo en los hijos, sin necesidad de que aparezcan conductas antisociales (Cadoret y cols., 1995).

En estudios posteriores se ha seguido confirmando la importancia de los factores genéticos en la transmisión de la adicción, no sólo en el caso del alcohol sino para otras sustancias (Osler y cols., 2001) y se ha esbozado un camino de dos vías para la transmisión de ésta. Por un lado, la manifestación de conducta antisocial incrementa el riesgo para el abuso y dependencia de sustancias, por tanto, la presencia en los progenitores de conducta antisocial incrementa el riesgo de padecerla en los hijos y,

consecuencia de ello, el riesgo de padecer un trastorno por consumo de sustancias se vería aumentado. A este respecto, se ha observado que la presencia en uno de los padres biológicos de personalidad antisocial junto a abuso o dependencia de sustancias incrementa el riesgo de adicción en los hijos, no sólo en comparación con otros sujetos adoptados sin ningún riesgo biológico sino en comparación con sujetos adoptados con riesgo biológico de adicción o de personalidad antisocial. Por este motivo se ha planteado la posibilidad de que exista un genotipo para la combinación mencionada, es decir, un genotipo tipo II de Cloninger extensible a otras sustancias distintas al alcohol (Langbehn y cols., 2003, Benito y cols., 2012). En otro estudio de adopción reciente, se informaba que la historia de adicción al alcohol en los padres se relacionaba con desinhibición conductual en los hijos en la edad adolescente, sólo cuando dicha historia estaba presente en los padres biológicos, lo que la hace atribuible a factores genéticos más que ambientales. Por desinhibición se hace referencia a un conjunto de conductas entre las que se encuentra el abuso de alcohol y otras sustancias (King y cols., 2009).

Recientemente se han publicado los datos de un amplio y potente estudio de adopción realizado por el grupo de Kendler y colaboradores (2012) donde se recogen interesantes conclusiones. Partiendo de los padres biológicos con problemas de adicción, los hijos biológicos dados en adopción presentaban un riesgo dos veces mayor de presentar problemas de adicción. Si se parte de los sujetos adoptados que presentan un problema de adicción, los hermanos biológicos completos de éstos o los hermanos de padre/madre, tenían un riesgo entre 1.4-1.8 veces mayor de presentar problemas de adicciones, respectivamente. Los problemas de adicción en los niños adoptados se predecían, no sólo por la presencia de problemas de adicción en sus familiares biológicos sino también por la

## ***Introducción***

presencia, en esos familiares biológicos, de una historia de problemas de alcohol junto a patología psiquiátrica o actos criminales. En cuanto a los factores ambientales, existen una serie de ellos en la familia adoptiva que predicen el riesgo de sufrir problemas de adicción en los hijos adoptados, esto es, la interrupción de lazos afectivos bien por muerte o divorcio de algún progenitor, problemas de alcohol en los padres o hermanos adoptivos y conductas criminales u hospitalización de padres adoptivos. Es un dato muy interesante en este estudio, que el riesgo de padecer problemas adictivos es mayor por la presencia de éstos en los hermanos adoptivos que en los padres adoptivos. Finalmente, en lo que hace referencia a la interacción genes-ambiente, los sujetos que presentaban un riesgo genético más elevado eran más sensibles a los efectos patogénicos del ambiente familiar adverso que aquellos que presentaban un riesgo genético menor.



## **1.5.- Genética molecular de las adicciones**

### **1.5.1.- Polimorfismos genéticos**

Un gen, localizado en un locus, puede presentarse en formas diferentes. Cada forma alternativa se denomina alelo, y el porcentaje de ese alelo en la población general se denomina frecuencia alélica. Cuando un locus se presenta, al menos, en dos formas alélicas y la frecuencia alélica del alelo más raro es del uno por ciento o mayor, ese locus se llama polimórfico y a esa variación se la denomina polimorfismo (Novo., 2007).

Los principales tipos de polimorfismos son los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), los polimorfismos de secuencias repetidas en tándem (VNTR del inglés, variable number of tandem repeats) y los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP). Los SNP son polimorfismos en los que el simple cambio de un nucleótido da lugar a distintos alelos. Actualmente, en la dbSNP (base pública de datos de SNP) se han catalogado más de 9 millones de variantes en la secuencia de ADN. Los SNP se presentan uno cada 200 pares de bases en el genoma humano y se esperaría que existieran aproximadamente 6 millones de SNP en el genoma humano, muchos de los cuales ya han sido descritos en la dbSNP (Checa., 2007). Los VNTR son polimorfismos originados por pequeñas secuencias de ADN que están repetidas en tándem. El número de repeticiones es diferente en los distintos individuos de una población, por lo que en principio pueden existir más de dos alelos distintos para cada marcador, aunque cada individuo sólo sea portador de dos alelos. Los RFLP se crean por el cambio de un nucleótido que crea o destruye una diana de restricción, de manera que se encontrarán alelos con esa diana y

## ***Introducción***

alelos sin ella. Por lo tanto, un RFLP es por definición un marcador bialélico (Novo.,2007).

### ***1.5.2.- Estudios de Asociación***

Los estudios de asociación buscan relacionar un marcador genético o polimorfismo con una enfermedad en una población, más que dentro de familias (Saxon y cols., 2005). Estos estudios comparan la frecuencia alélica de uno o varios polimorfismos entre casos y controles, asumiendo que la única razón de las diferencias que se puedan observar en la frecuencia alélica es consecuencia del fenotipo, en este caso de la enfermedad (Newton-Cheh y Hirschhorn., 2005). Por ejemplo, se han realizado estudios de asociación de todo el genoma con el objetivo de identificar los loci que estaban implicados en la vulnerabilidad al policonsumo de sustancias (Uhl y cols., 2001; Uhl y cols., 2002).

Dentro de los estudios de asociación, los investigadores han utilizado diferentes métodos, no excluyentes entre sí, para averiguar la influencia de diferentes genes para desarrollar adicción. Una de las estrategias más utilizadas y de las primeras en aplicarse al campo de las drogodependencias ha sido la aproximación de los genes candidatos, mediante la cual se eligen ciertos genes para ser analizados en base a conceptos teóricos de influencia en la patogénesis de los trastornos. A pesar de la popularidad de este acercamiento ha sido uno de los más problemáticos (Lachman, 2006). Según este enfoque, los genes que influyen en las vías dopaminérgicas de la recompensa serían unos candidatos perfectos para ser sometidos al análisis molecular. Aunque las diferentes sustancias se acoplan a receptores diferentes, todas convergen en un efecto común: la liberación de dopamina en el núcleo accumbens

(Nesler, 2005). La estrategia básica, consiste en analizar las variantes alélicas de los genes que se consideran relevantes y determinar si la frecuencia de éstas es más elevada en los sujetos que padecen el trastorno frente a los controles, convirtiéndose en un estudio de casos y controles.

El gen que codifica el receptor dopaminérgico D2 (DRD2) ha sido uno de los primeros y más estudiados por los estudios de asociación desde que en 1990 apareciera el primer resultado relacionando dicho gen con la adicción al alcohol, y que consistió en la identificación de un polimorfismo RFLP localizado 10 pares de kilobases bajo la región codificante del gen en el brazo q22-23 del cromosoma 11 (Blum y cols., 1990; Smith y cols 2008). Dicho polimorfismo presenta dos variantes siendo el alelo A1, el más presente en la población alcohólica. A partir de este descubrimiento se llevaron a cabo numerosas investigaciones en torno al DRD2 relacionándolo con las adicciones, si bien muchos de esos estudios se realizaron con muestras que no alcanzaban el nivel mínimo de garantías científicas para poder generalizarse de manera sólida. Algunas investigaciones posteriores no encontraron relación alguna (Gelernter y cols., 1991; Xu y cols., 2002). Más recientemente, y con mejor rigor metodológico, se ha encontrado una asociación positiva con haplotipos del DRD2 en dependientes chinos a la heroína (Xu y cols., 2004). También un estudio intentó relacionar este polimorfismo con uno del gen del transportador de dopamina DAT1, pero sin resultados positivos (Hou y Li, 2009).

Se han estudiado más genes involucrados en la transmisión dopaminérgica. Por ejemplo, un polimorfismo VNTR en la región 3'-UTR del gen del transportador de dopamina DAT1 se ha relacionado con la

## ***Introducción***

paranoia inducida por cocaína y metanfetamina (Ujike y cols., 2003). También se han asociado con estos cuadros, polimorfismos en el gen de la Dopamina-Beta-Hidroxilasa (DBH) (Cubells y cols., 2004).

El gen codificador de la Catecol-O-Metiltransferasa (COMT), enzima involucrada en la degradación de las catecolaminas, también se ha visto como candidato al análisis genético. Un polimorfismo SNP, el val158met, se ha relacionado con la adicción a la heroína (Horowitz y cols., 2000) y a la metanfetamina (Li y cols., 2004).

En un principio se relacionó el gen que codifica el receptor dopaminérgico D3 (DRD3) con la dependencia a la heroína (Duaux y cols., 1998) pero posteriormente no se han replicado dichos resultados (Li y cols., 2002).

Los sistemas opioides parecen estar implicados tanto en la sensibilidad inicial como en los efectos reforzadores del alcohol. El sistema opioide endógeno a través del alelo 118G del gen del receptor  $\mu$  (OPRM1) se ha asociado con la adicción al alcohol y otras drogas como la nicotina, el cannabis, las anfetaminas, cocaína y heroína (Burt y cols., 2004) sin embargo, también existen investigaciones que no han encontrado esta relación (Crowley y cols., 2003).

### **1.5.3.- Estudios de Ligamiento**

El ligamiento genético se produce cuando dos genes están muy próximos dentro del mismo cromosoma, es decir, cuando sus loci están muy cercanos. Al estar tan juntos, rara vez se separarán y se heredarán la mayoría de las veces juntos, diciéndose así que están ligados. Por desgracia, la mayoría de las enfermedades complejas, como es el caso de las adicciones, no siguen un patrón hereditario mendeliano típico, por lo que los estudios de ligamiento clásicos no se pueden aplicar. En estos casos, hay que acudir a métodos de ligamiento que no requieren ajuste de la muestra a un modelo concreto de herencia, llamados por tanto métodos no-paramétricos o independientes de modelo (Novo, 2007). Este tipo de estudios requiere de cuando menos dos generaciones de las familias afectadas. Posteriormente cada miembro de la familia es genotipificado para polimorfismos que están esparcidos a lo largo del genoma; a partir de esto se determina qué marcadores son heredados más frecuentemente con la enfermedad. Los genes son identificados por separado y se determina su posición en el genoma; al aproximarse a la región del genoma identificado, el reto es encontrar las mutaciones responsables del fenotipo. Una ventaja de este método es que se pueden encontrar nuevos genes implicados en la patogénesis de la enfermedad y no se limita a la búsqueda de polimorfismos en genes que ya se suponen implicados en ella (Checa, 2007).

En el caso del alcohol, se han descubierto mediante estas técnicas locis en los cromosomas 1, 4 y 7. En concreto en el cromosoma 4, localizado en 4p13-12, se ha situado al gen del receptor GABA<sub>A</sub> que media en algunos efectos conductuales del alcohol (Edenberg, 2002). En la adicción a la cocaína se han descubierto ligamientos en los cromosomas 9

## ***Introducción***

y 12 (Gerlenter y cols., 2005) y para los opiáceos en el 14 (Lachman y cols., 2007).

### ***1.5.4.- Estudios de asociación genómica amplia (GWA)***

Los Estudios de asociación genómica amplia, del inglés Genome Wide Association (GWA), son una extensión de los estudios de asociación indirecta. Utilizan cientos de miles de marcadores SNP y están revolucionando las posibilidades de identificar la influencia genética de los trazos complejos y las enfermedades comunes. A pesar de un elevado coste, esta técnica se está imponiendo como una de las mejores formas de estudiar las bases genéticas de las enfermedades complejas, en diseños libres de hipótesis. Se realizan generalmente en tres fases: 1) se genotifican individualmente alrededor de 250.000 SNP en cientos de miles de individuos, 2) se validan los SNP que demuestran ser más significativos (de decenas a miles de SNP) por genotificado en nuevas cohortes y por ultimo 3) se realiza el mapeo fino de los SNP adyacentes a los SNP validados (generalmente sólo unas pocas regiones). Esta técnica permite un rastreo extenso y de alta densidad del genoma completo en busca de sitios de asociación significativa con el fenotipo estudiado (Sevilla, 2007).

El primer intento de aplicar este análisis a la genética de las adicciones fue llevado a cabo por Uhl y colaboradores, identificando 41 marcadores asociados a la vulnerabilidad para el consumo de diferentes sustancias, y a partir de ahí se han ido refinando para ampliar el número de genes relacionados (Uhl y cols., 2001).

A partir del proyecto genoma humano se desarrolló un nuevo proyecto, el proyecto HapMap. Este proyecto se creó en el año 2002 con el objetivo de desarrollar un mapa haplotípico del genoma humano en el que se describieran las pautas más frecuentes de variación genética en diferentes poblaciones. Un haplotipo consiste en un conjunto de polimorfismos SNP de un cromosoma que se encuentran siempre asociados. Para ello, se incluyó a 270 individuos de 4 grupos étnicos diferentes: etnia caucásica con orígenes del norte y oeste de Europa; etnia yoruba procedente de Nigeria; etnia china procedente de Pekín, y etnia japonesa procedente de Tokio. Es importante señalar que es la variación genética común (frecuencia alélica menor o igual al 5%) y no toda la variación genética la que se identifica. La importancia de este proyecto radica en que permite seleccionar el número mínimo de SNP, los llamados «tag» SNP (tSNP) representativos del total de la variación genética común presente en el genoma humano. Los tSNP se llaman así porque «marcan» otros SNP y son representativos de una región cromosómica para la que existe un elevado nivel de desequilibrio de ligamiento. Genotipando estos SNP se puede identificar la variación genética de una región cromosómica determinada sin necesidad de genotipar todos los SNP presentes. El número de tSNP necesarios para caracterizar un individuo se ha estimado entre 300.000 (caucasianos) y 1.000.000 (negros africanos); un número pequeño si lo comparamos con los 10 millones de SNP que se han descrito. El proyecto HapMap consta, hasta el momento, de 3 fases. La fase 1, cuyos resultados se publicaron en 2005, comprendía el genotipado de alrededor de 1,3 millones de SNP. En la fase 2, cuyos resultados se han publicado en octubre de 2007, se han genotipado 2.1 millones de SNP adicionales. En la fase III, concluida en 2009, se genotiparon 1,6 millones de SNP en 1184 individuos añadiéndose 7 poblaciones más hasta alcanzar

las 11. La principal aplicación de toda la información generada es aportar las herramientas necesarias para desarrollar estudios de asociación que permitan la identificación de factores genéticos determinantes de la susceptibilidad a padecer ciertas enfermedades o del tipo de respuesta a determinados fármacos (Lubomirov y cols., 2008; International HapMap Consortium., 2005; International HapMap Consortium y cols., 2007; International HapMap 3 Consortium y cols., 2010).

## **1.6.- Genética molecular de la adicción al alcohol**

### ***1.6.1.- Enzimas que intervienen en la metabolización del alcohol***

Entre las variables que aumentan el riesgo de desarrollar dependencia al alcohol, se encuentran los genes responsables de la actividad de las enzimas hepáticas que metabolizan el alcohol e incluso genes que no están directamente relacionados con los efectos neurofarmacológicos del alcohol (Moussas y cols., 2009). En lo que respecta al metabolismo del alcohol, el etanol se metaboliza en ácido acético mediante tres sistemas de enzimas hepáticas. La alcohol deshidrogenasa (ADH) transforma el alcohol en acetaldehído, el sistema de oxidación microsomal (MEOS) convierte el etanol en acetaldehído y finalmente la aldehído deshidrogenasa (ALDH) descompone el acetaldehído en ácido acético (Nagy, 2004).

Estudios genéticos llevados a cabo en diferentes poblaciones han confirmado que variaciones de la ADH y ALDH actúan como factor protector al desarrollo de la adicción al alcohol, de modo que los



alcohólicos tienen menos probabilidades de portar estas variaciones en comparación con los no alcohólicos (Wall, 2005).

### **Alcohol Deshidrogenasa (ADH)**

En los seres humanos se han clonado hasta el momento siete genes diferentes de la ADH que son ADH1A, ADH1B, ADH1C, ADH4, ADH5, ADH6, ADH7 y se localizan en el cromosoma 4q22. Cinco de estos genes codifican diferentes subunidades de la ADH hepática ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\pi$ ,  $\chi$ ). La presencia de una u otra subunidad produce diferentes isoenzimas. Los distintos isoenzimas se han agrupado en cuatro clases: ADH clase I (contiene las subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), ADH clase II (subunidad  $\pi$ ) y ADH clase III (subunidad  $\chi$ ) (Kitson, 1996; Lieber, 1997; Aragón y cols., 2002). La clase III de ADH no parece participar en la oxidación del etanol, incluso aunque se alcancen altas concentraciones en plasma (Lieber, 1997). La clase ADH IV es junto con la clase I la más investigada en la actualidad. Está codificada por el gen ADH7 y compuesta por subunidades sigma, está implicada en el denominado primer paso metabólico del alcohol (Holmes, 1994) siendo su actividad enzimática elevada en estómago y esófago, pero no así en el hígado. Así mismo, se ha evidenciado una disminución de su actividad en el género femenino (Carr y cols., 1996).

Para las tres clases de isoenzimas de la clase I, que se localizan en el gen ADH1B, tres alelos diferentes el ADH1B\*2, ADH1B\*3 y ADH1C\*1 alteran la actividad enzimática de la ADH (Bosron y cols., 1983). Los individuos portadores de estos alelos parecen poseer un efecto protector al alcohol frente a los no portadores (Köhnke, 2008). Curiosamente las frecuencias de estos alelos varían considerablemente entre los grupos étnicos, así el ADH1B\*2 se encuentra más a menudo en poblaciones asiáticas pero muy raramente en otras (Agarwal, 2001), el alelo ADH1B\*3

## ***Introducción***

se encuentra con una frecuencia del 15% en población africana y el ADH1C\*1 se encuentra sobre un 90% en población Han China y entre un 55-60% en europea (Shen y cols., 1997). Existen estudios que han encontrado asociaciones con la adicción al alcohol de polimorfismos en los genes ADH1A, ADH1B y ADH1C ( Reich y cols., 1998; Prescott y cols., 2006; Birley y cols., 2005). Edenberg y colaboradores (2006b) realizaron un exhaustivo estudio de asociación con la adicción al alcohol y encontraron asociación de polimorfismos SNP en los genes ADH1A y ADH1B, así como, un efecto protector del alelo ADH1B\*3 en familias afroamericanas.

Respecto al gen ADH4, un estudio encontró doce polimorfismos que se asociaban con la adicción al alcohol. La asociación más fuerte se encontró 19,5kb a partir del extremo 3' del intrón 1. Se identificó un haplotipo de 18 SNP (del rs4699718 al rs2602846) que contenía once de los doce SNP relacionados con la adicción al alcohol (Edenberg y col., 2006b). En otros estudios también se han encontrado asociaciones con el gen ADH4, por ejemplo, Guindalini y colaboradores (2005) estudiaron tres polimorfismos de este gen. En dos de ellos se encontró una asociación con el riesgo de adicción al alcohol en población afro-brasileña y europea-brasileña. Además, uno de ellos, el rs1800759 afectaba a la expresión del gen ADH4 (Edenberg y cols., 1999). También Luo y colaboradores (2005) han encontrado polimorfismos en el gen ADH4 que contribuían al riesgo de desarrollar alcoholismo.

## **Aldehído deshidrogenasa (ALDH)**

El déficit de ALDH se sugirió que podría funcionar como protector frente al alcoholismo desde el estudio de Harada en 1982 realizado en población japonesa. De las nueve familias de genes involucradas en la codificación de la ALDH solo el gen ALDH1 y, sobre todo, el ALDH2 están implicados en la oxidación del acetaldehído (Agarwal, 2001; Ramchandani y cols., 2001). El ALDH2 está localizado en el cromosoma 12q24 y su alelo ALDH2\*2 se asocia a la inactividad de la enzima, provocando los síntomas aversivos del síndrome del acetaldehído que normalmente lleva a evitar el consumo (Xiao y cols., 1996). Mientras que el ALDH2\*2 no se presenta prácticamente en poblaciones caucásicas y africanas, éste es muy frecuente en población asiática (Goedde, 1992). El ALDH2\*2 parece reducir el riesgo de desarrollar dependencia alcohólica mediante una protección mayor que el ADH1B y ADH1C y se ha observado una menor tasa de este alelo en los sujetos asiáticos dependientes del alcohol (Thomasson y cols., 1994; Chen y cols., 1996; Shen y cols., 1997). Algunos estudios revelan que polimorfismos en el gen ALDH1A1 se asocian con el consumo y el riesgo de adicción al alcohol (Lind y cols., 2008; Spence et al., 2003).

### **1.6.2.- Receptores Dopaminérgicos**

#### **Gen del receptor dopaminérgico D2 (DRD2)**

El gen que codifica el receptor Dopaminérgico D2 (DRD2), se localiza en el cromosoma 11q22-q23 (Grandy y cols., 1989). Los polimorfismos de este gen han sido de los más estudiados desde que se encontró una mayor frecuencia del alelo A1 del gen DRD2 en sujetos alcohólicos en comparación con no alcohólicos (Blum y cols., 1990). A

## ***Introducción***

partir de entonces se han realizado numerosos estudios para replicar el hallazgo con resultados de todo tipo. Hasta el año 2000, al menos ocho metaanálisis con población caucásica confirmaron dicha asociación (Noble, 2000). Un metaanálisis reciente que revisó 44 estudios que abarcaban una totalidad de 9.382 sujetos concluyó que, en efecto, existe una asociación significativa aunque pequeña (Smith y cols., 2008). Actualmente dicho polimorfismo se ha localizado dentro de la región codificante de un gen vecino, el ANKK1 que podría ser el responsable de los cambios en la secuencia de aminoácidos y, por tanto, de la asociación con la adicción al alcohol (Neville y cols., 2004). Aparte de dicho polimorfismo, algunos estudios de asociación muestran un posible papel en la adicción al alcohol de algunos polimorfismos del DRD2 situados en el exón 8 (Lucht y cols., 2001; Samochowiec y cols., 2000).

## **Gen del receptor dopaminérgico D4 (DRD4)**

El gen del receptor dopaminérgico D4 (DRD4) comparte ciertas características moleculares con el DRD2 (van Tol y cols., 1991) y se localiza en el cromosoma 11p15.5 (Gelernter y cols., 1992). El polimorfismo más estudiado de este gen es un polimorfismo VNTR de 48 pares de bases de longitud situado en el exón 3 y cuyo alelo de siete repeticiones (alelo largo) parece reducir la respuesta intracelular a la dopamina. Este polimorfismo no parece asociado directamente con la adicción al alcohol sino con el craving y los atracones etílicos (Kimura y Higuchi., 2011; Vaughn y cols., 2009; Hutchison y cols., 2002). Aunque no todos los estudios coinciden, algunos estudios sugieren que los efectos del polimorfismo VNTR del gen DRD4 sobre el consumo de alcohol estarían mediados por el rasgo de personalidad de búsqueda de novedad (BN) que se encuentra presente en el alcoholismo tipo 2 de Cloninger (Cloninger,

1987). Sin embargo los resultados no son concluyentes pues existen estudios que no corroboran dicha hipótesis (Laucht y cols., 2007; Soyka y cols., 2002; Strobel y cols., 2002). Una de las primeras investigaciones que ha estudiado el impacto de la genética, el consumo de alcohol y las relaciones sociales sugiere que el polimorfismo VNTR de siete repeticiones podría intervenir entre el consumo de alcohol y el establecimiento de relaciones sociales, pues se observó que los portadores de dicho alelo, al consumir alcohol, percibían un mayor número de relaciones sociales al observar a un grupo desestructurado, que los no portadores o que el grupo placebo (Creswell y cols., 2012) .

### ***Transportador Dopaminérgico (DAT1/SLC6A3)***

El gen del transportador dopaminérgico se conoce como DAT1 o SLC6A3 y se localiza en el cromosoma 5q15.3 (Vandenberg y cols., 1992). Un polimorfismo VNTR localizado en el extremo 3' de la región no traducida del gen DAT1 es sobre el que ha recaído mayor investigación. En general, se puede afirmar que este polimorfismo no parece que se relacione directamente con la adicción al alcohol, pero algunos estudios sugieren que el alelo de nueve repeticiones se asocia con síntomas graves de abstinencia como temblores y delirium tremens (van der Zwaluw y cols., 2009). Sin embargo numerosas investigaciones han arrojado resultados dispares. Por ejemplo, en población japonesa se evidenció que la frecuencia del alelo de siete repeticiones del VNTR del gen DAT1 era más alta en individuos alcohólicos, que presentaban una mutación en el gen de la ALDH2\*2 (Muramatsu y Higuchi, 1995). En estos se observó, a su vez, un descenso en la frecuencia del alelo de nueve repeticiones (Dobashi y cols., 1997). En población china de la etnia Han de Taiwan, no se ha encontrado relación entre el gen del transportador dopaminérgico y la

## ***Introducción***

vulnerabilidad al alcoholismo (Chen y cols., 2000). En una muestra de población alemana, el alelo de nueve repeticiones del gen DAT1 se presentaba significativamente más en alcohólicos, con síntomas fuertes de abstinencia que en sujetos sanos (Sander y cols., 1997), asociándose más con efectos mayores del síndrome de abstinencia alcohólica que con la propia adicción al alcohol (Schmidt y cols., 1998). Sin embargo, también existen estudios donde no se ha encontrado esta asociación del alelo de nueve repeticiones del gen DAT1 con los síntomas de abstinencia, y si una fuerte asociación con el alcoholismo (Köhnke y cols., 2005). Wernicke y colaboradores (2002), han estudiado otros polimorfismos del gen y también han observado que se relacionaban con síntomas graves de abstinencia.

### ***1.6.3.- Enzimas que intervienen en la metabolización de la dopamina***

#### **Catecol-O-metiltransferasa (COMT)**

La COMT, junto con la MAO, se encarga de metabolizar la dopamina en su metabolito final, el ácido homovanílico (Wood y cols., 1988). El gen de la COMT se localiza en el cromosoma 22q11.1-q11.2 (Grossman y cols., 1992). El polimorfismo SNP Val108/158Met (rs4680), localizado en la región codificante, ha sido el más estudiado siendo el alelo Val158 de tres a cuatro veces más activo que el Met158 (Chen y cols., 2004). Varones con el genotipo Met158, de baja actividad han mostrado un mayor consumo semanal de alcohol (Kauhanen y cols., 2000) asociándose también con el alcoholismo tipo I de Cloninger (Tiihonen y cols., 1999). En un metaanálisis reciente se afirma que la mayoría de estudios no han encontrado una asociación entre el polimorfismo Val158Met (rs4680) y la dependencia alcohólica, sugiriendo que los factores ambientales pueden

tener un gran impacto en la detección de pequeños efectos sobre dicho polimorfismo y la adicción al alcohol (Tammimäki y Människö., 2010).

El alelo Val158 se ha relacionado con un funcionamiento ineficiente del lóbulo frontal (Egan y cols.,2001; Malhotra y cols., 2002; Goldberg y cols., 2003). El alelo Met158, aunque se asocia con un mejor funcionamiento cognitivo, se asocia con una menor resistencia al estrés y un aumento de la ansiedad (Enoch y cols., 2003). En población de policonsumidores el Val158 parece ejercer alguna influencia, posiblemente por su papel en los trastornos externalizantes (Vandenberg y cols., 1997) mientras que el Met158 se ha relacionado con mayor riesgo de problemas adictivos relacionados con alcohol, en población que presenta trastornos internalizantes (Tiihonen y cols., 1999; Kauhanen y cols., 2000).

#### **1.6.4.- Sistema del ácido $\gamma$ -aminobutírico (GABA)**

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitor en el sistema nervioso central y, como tal, juega un papel clave en la modulación de la actividad neuronal. La disfunción de GABA se cree que es la base de diversos trastornos. Por ejemplo, la hipoactividad del sistema GABA se ha vinculado a epilepsia, espasticidad, ansiedad, estrés, trastornos del sueño, depresión, adicción y dolor. Por el contrario, la hiperactividad del sistema GABAérgico se ha asociado con la esquizofrenia (Benes y Berretta, 2001). El GABA actúa a través de dos sistemas de receptores distintos, los receptores GABA<sub>A</sub> ionotrópicos y los receptores metabotrópicos GABA<sub>B</sub>. A diferencia de los receptores GABA<sub>A</sub>, los GABA<sub>B</sub> actúan a través de segundos mensajeros uniéndose a proteínas G (Bettler y cols., 2004).

## Introducción

Los receptores GABA<sub>A</sub> son sensibles al alcohol, se encuentran en diferentes partes del cerebro y están claramente implicados en los efectos agudos, tolerancia, dependencia y autoadministración del etanol (Grobin y cols., 1998). La mayoría de los genes de los receptores GABA<sub>A</sub> se encuentran en el cromosoma 4 (genes GABRA2, GABRA4, GABRB1 y GABRG2), en el cromosoma 5 (genes GABRA1, GABRA6, GABRB2 y GABRG2) y en el cromosoma 15 (genes GABRA5, GABRB3 y GABRG3) (Dick y cols., 2006). A continuación se muestra una tabla aclaratoria de los genes de los receptores GABA<sub>A</sub> (Tabla 1).

**Tabla 1: Genes que codifican las subunidades del receptor GABA-A**

| <b>GEN</b> | <b>CROMOSOMA</b> | <b>SUBUNIDAD</b> |
|------------|------------------|------------------|
| GABRA2     | 4p12             | $\alpha_2$       |
| GABRA4     | 4p12             | $\alpha_4$       |
| GABRB1     | 4p12             | $\beta_1$        |
| GABRG1     | 4p12             | $\gamma_1$       |
| GABRA1     | 5q34             | $\alpha_1$       |
| GABRA6     | 5q34             | $\alpha_6$       |
| GABRB2     | 5q34             | $\beta_2$        |
| GABRG2     | 5q34             | $\gamma_2$       |
| GABRA5     | 15q11, 2q12      | $\alpha_5$       |
| GABRB3     | 15q11, 2q12      | $\alpha_3$       |
| GABRG3     | 15q11, 2q12      | $\gamma_3$       |

Existen evidencias del papel del receptor GABA<sub>A</sub> y sus genes en la dependencia alcohólica (Dick y cols., 2003). Estudios de ligamiento y asociación han revelado una relación entre el alcoholismo y una región del brazo p del cromosoma 4 cerca del gen GABRB1 (Long y cols., 1998).



Esta relación con el GABRB1 también se ha visto confirmada en el estudio familiar de ligamiento del COGA (Parsian y cols., 1999; Song y cols., 2003).

A su vez, se han encontrado asociaciones entre la adicción al alcohol y la subunidad  $\alpha 2$  del receptor GABRA2 (Edenberg y cols., 2004; Covault y cols., 2004; Lappalainen y cols., 2005). Si bien se han detectado variaciones en el gen GABRA2 en relación a la adicción al alcohol, no se han localizado los locus implicados en ellas. Se ha hipotetizado con que los locus funcionales pudieran estar localizados en el gen vecino GABRG1, sin embargo los resultados parecen indicar que las contribuciones de ambos genes a la adicción al alcohol son independientes (Covault y cols., 2008; Enoch y cols., 2009). A nivel conductual, la variación del gen GABRA2 se ha relacionado con trastornos de conducta y con el trastorno antisocial de la personalidad, entidades patológicas que engloban impulsividad y desinhibición y que acarrearán una predisposición hacia la dependencia del alcohol y de otras sustancias (Dick y cols., 2006b).

La asociación de polimorfismos de los genes situados en el cromosoma 5 con la adicción al alcohol parece menos clara que la de los genes situados en el cromosoma 4. Algunos estudios han sugerido la asociación de los polimorfismos del cromosoma 5 con la adicción al alcohol (Loh el y cols., 2000) pero sin embargo, un estudio que analizó polimorfismos utilizando muestras del COGA no encontró ninguna asociación (Dick y cols., 2005). En el cromosoma 15, se han encontrado asociaciones significativas entre el alcoholismo y el gen del receptor GABRB3, en concreto con el alelo G1, elevándose el riesgo genético cuando interaccionaban el alelo G1 del gen GABRB3 y el A1 del gen dopaminérgico DRD2 (Noble y cols., 1998).

## **Introducción**

Los estudios sobre el receptor GABA<sub>B</sub> no han sido tan numerosos. El consumo crónico de alcohol parece afectar a los receptores GABA<sub>B</sub> a través de la regulación presináptica de la liberación de GABA en el hipocampo (Peris y cols., 1997). Dos genes codifican los dos receptores GABA<sub>B</sub>, el GABABR1 en el cromosoma 6p21.31 y el GABABR2 localizado en el cromosoma 9q22.1-22.3 (Peters y cols., 1998). Se ha identificado un polimorfismo SNP en el gen GABABR1, el T1974C (rs29230), que podría tener relación con el alcoholismo, pero se han encontrado resultados contradictorios (Sander y cols., 1999; Köhnke y cols., 2006c).

### **1.6.5.- Sistema Glutamatérgico**

El alcohol inhibe los efectos excitatorios del glutamato, a través de la inhibición de los receptores NMDA (Schumann y cols, 2005). Se ha observado que las frecuencias en los genotipos del polimorfismo del gen del receptor NMDAR1 difieren significativamente entre sujetos alcohólicos y no alcohólicos, así como también, en un polimorfismo del gen NMDAR2, una frecuencia menor del alelo T en alcohólicos tipo 2 de Cloninger y en sujetos con inicio temprano en el consumo alcohólico, aunque esto último no se ha replicado (Wernicke y cols, 2003). Tampoco se ha encontrado asociación entre el gen del receptor NMDA2B y el alcoholismo (Schumann y cols., 2003). Polimorfismos en el transportador glutamatérgico EAAT2 se han asociado con rasgos antisociales relacionados con el alcoholismo y con el rasgo de “evitación del daño” del modelo de personalidad de Cloninger (Sander y cols., 2000).

Los receptores NMDA se regulan por fosforilización mediante las tirosin-kinasas (Cheung y Gurd, 2001). Se ha encontrado una asociación entre la dependencia de alcohol y el polimorfismo SNP T137346C

localizado en una región del gen de la proteína kinasa PTK fyn, sugiriendo que el alelo C es el de mayor riesgo (Schumann y cols., 2003b).

### **1.6.6.- Sistema Opioide**

Muchas de las investigaciones en este sistema se ha centrado en el gen del receptor mu (OPRM1) y en el polimorfismo de nucleótido simple Asn40Asp (A118G) pero un metaanálisis, con una muestra de 800 sujetos, reveló que dicho polimorfismo no parece relacionarse con los trastornos adictivos (Arias y cols., 2006). Otros polimorfismos del gen OPRM1 tampoco se han podido relacionar con el alcoholismo (Bergen y cols, 1997; Kranzler y cols., 1998; Gelernter y cols., 1999). Sin embargo, se ha observado que el polimorfismo Asn40Asp parece influir en la respuesta al antagonista opiáceo naltrexona utilizado en el tratamiento de la adicción al alcohol, de tal modo que lo sujetos portadores de al menos un alelo 40Asp mostrarían menos recaídas durante el tratamiento con este fármaco que los sujetos con genotipo Asn40Asn (Oslin y cols., 2003).

El estudio del COGA ha examinado con éxito el receptor kappa. Variaciones de los genes OPRK1, que codifica el receptor kappa, y del gen PDYN, que codifica el ligando prodinorfina, se han asociado significativamente con la dependencia alcohólica (Xuei y cols., 2006).

Bastantes estudios han concluido que el gen del receptor opioide delta 1 (OPRD1) no se relaciona con la adicción al alcohol (Loh el y cols., 2004; Xuei y cols., 2007) y, hasta el momento, tan sólo un estudio ha mostrado una asociación positiva (Zhang y cols., 2008). Respecto al gen del receptor nociceptivo OPRL1, se han llevado a cabo pocos estudios, que además, muestran resultados contrapuestos (Xuei y cols., 2007; Huang y cols., 2008). Sobre los genes de la proopiomelanocortina (POMC)

## ***Introducción***

y de la prepronocceptina (PNO) se han observado algunos indicios, pero se necesitan más investigaciones para poder esclarecer su efecto sobre la vulnerabilidad a la adicción al alcohol (Racz y cols., 2008; Kimura e Higuchi, 2011).

### ***1.6.7.- Sistema Colinérgico***

El gen CHRM2, que codifica el subtipo 2 de receptor muscarínico colinérgico, se localiza en el cromosoma 7q (Edenberg y cols., 2006). Se han encontrado asociaciones significativas con la adicción al alcohol, en once polimorfismos SNP localizados en los intrones 4 y 5 del gen CHRM2 (Wang y cols., 2004). Dicha asociación se ha visto corroborada en un estudio posterior muy amplio (Luo y cols., 2005b). Sin embargo, en base a estudios donde la asociación mencionada se presentaba junto al trastorno depresivo mayor (Wang y cols., 2004), se ha sugerido que dicha asociación se daba únicamente en sujetos con otra adicción comórbida o patología dual asociada y no en sujetos alcohólicos exclusivamente (Dick y cols., 2007b). Es probable, por tanto, que los polimorfismos de este gen se asocien a algún rasgo de personalidad o trastorno psiquiátrico comórbido (patología dual) que lleve a la dependencia alcohólica, a través de la dependencia de otras sustancias, la depresión mayor o el trastorno antisocial de la personalidad (Dick y cols., 2008).

### **1.6.8.- Sistema Serotoninérgico**

El sistema serotoninérgico está involucrado en la modulación del craving y el consumo de alcohol (Kranzler y cols., 1994). El polimorfismo mejor estudiado del sistema serotoninérgico es el polimorfismo VNTR 5-HTTLPR situado en la región promotora del gen del transportador serotoninérgico SLC6A4 que se localiza en el cromosoma 17q11.2 (Gelernter y cols., 1995). El papel del transportador serotoninérgico sigue siendo controvertido (Köhnke, 2008). Un metaanálisis ha revelado que las variaciones alélicas del polimorfismo 5-HTTLPR del transportador serotoninérgico SLC6A4, en concreto la frecuencia del alelo corto, se asocian al riesgo de desarrollar dependencia alcohólica, especialmente en pacientes con patología dual o síntomas graves de abstinencia (Feinn y cols., 2005). Algunos estudios no han corroborado dichas asociaciones, como por ejemplo el estudio de Köhnke y colaboradores (2006d) y el de Dick y colaboradores (2007) utilizando muestras del proyecto COGA.

En un estudio reciente con población afroamericana, Enoch y colaboradores (2011) buscaron asociaciones en los genes de los receptores 5-HT<sub>3</sub> y observaron que el alelo Ser129 del polimorfismo SNP rs1176744 del gen del receptor 5-HT<sub>3B</sub> se asociaba con la adicción al alcohol. Otros polimorfismos SNP (rs3782025, rs3782025) en este mismo gen se han asociado a la adicción al alcohol comórbida con el trastorno antisocial de la personalidad (Ducci y cols., 2009).

### **1.6.9.- Neuropéptido Y (NPY)**

Hay muy pocos estudios de la relación entre el NPY y la adicción al alcohol. En animales de laboratorio se ha observado una asociación inversa entre el consumo de alcohol y el nivel cerebral del NPY (Badia-Elder y cols., 2001).

El alelo C del polimorfismo T1128C del gen humano NPY, que resulta en la sustitución de Leucina por Prolina localizado en el cromosoma 7, se ha asociado con la dependencia alcohólica (Kauhanen y cols., 2000b; Lappalainen y cols., 2002). Sin embargo, otro estudio no ha confirmado la asociación de dicho polimorfismo con la dependencia alcohólica y tampoco con síntomas graves de abstinencia (Koehnke y cols., 2002). Los estudios de asociación genómica amplia han localizado dos marcadores (rs7590720 y rs1344694) en la región cromosómica 2q35 que pueden estar involucrados en la dependencia alcohólica (Treutlein y cols., 2009). En un estudio de ligamiento bastante reciente se ha observado una relación con la dependencia alcohólica en el cromosoma 10q23-q24 a los 137.7 cM (Panhuysen y cols., 2010), que corrobora un estudio previo que ya había encontrado esta asociación, pero aquel sólo en población afroamericana (Gelernter y cols., 2009). También en el cromosoma 7, se ha encontrado un locus relacionado con la dependencia alcohólica (Panhuysen y cols., 2010). Por tanto, parecen confirmarse los resultados de otros estudios que ya habían relacionado los cromosomas 7 y 10 con la adicción al alcohol (Zhang y cols., 2005; Bautista y cols., 2005; Agrawal y cols., 2008b; Schuckit y cols., 2008; Viel y cols., 2008; Loukola y cols., 2008). En población india se han relacionado fenotipos de consumo grave de alcohol con los cromosomas 4 y 12; y para el síndrome de abstinencia con los cromosomas 6, 15 y 16 (Ehlers y cols., 2004).

A continuación se muestra una tabla con las principales investigaciones realizadas en el campo de la genética molecular del alcohol (Tabla 2).

**Tabla 2: Principales investigaciones en genética molecular sobre la adicción al alcohol**

| <b>Polimorfismo/región cromosómica</b> | <b>Fenotipo Examinado</b>     | <b>Método</b>       | <b>Rdos Positivos</b>   | <b>Rdos Negativos</b> |
|--|-------------------------------|---------------------|---|-----------------------|
| <b>ADH</b><br>ADH1B*2                  | Protector                     | Casos y Controles   | Shen y cols., 1997  |                       |
| ADH1B*2                                | Protector                     | Metaanálisis        | Whitfield y cols., 1998   |                       |
| ADH1B*2                                | Reduce consumo semanal        | Casos y Controles   | Neumark y cols., 1998   |                       |
| ADH1B*2                                | Protector defectos nacimiento | Casos y Controles   | Viljoen y cols., 2001   |                       |
| ADH1B*3                                | Protector defectos nacimiento | Casos y Controles   | McCarver y cols., 1997  |                       |
| ADH1B*3                                | No historia familiar de OH    | Casos y Controles   | Ehlers y cols, 2001   |                       |
| ADH1B*3                                | Protector                     | Ligamiento          | Edenberg y cols., 2006  |                       |
| ADH1C*2                                | Protector                     | Casos y Controles   | Shen y cols., 1997  |                       |
| ADH4                                   | Dependencia                   | Casos y Controles   | Guindalini y cols., 2005; Edenberg y cols., 2006b.                    |                       |
| ADH4 (rs1042363 rs1126671)             | Dependencia                   | Asociación familiar | Luo y cols., 2005   |                       |
| Cromosoma 4q21-23                      | Dependencia                   | Ligamiento          | Reich y cols., 1998; Long y cols., 1998; Prescott y cols., 2006       |                       |
| <b>ALDH</b>                            |                               |                     |   |                       |
| ALDH2*1                                | Dependencia OH                | Casos y Controles   | Chen y cols., 1996; Maezawa y cols, 1995; Nakamura y cols, 1996.      |                       |
| ALDH2*2                                | Protección contra OH          | Casos y Controles   | Shen y cols, 1997; Higuchi, 1994; Lee y cols, 2001; Thomasson y cols, |                       |

## Introducción

|                                 |  |                     |  |   |
|---------------------------------|--|---------------------|--|---|
| ALDH2'2                         | Reducción ingesta diaria                 | Casos y Controles   | 1991; Thomasson y cols, 1994.  |   |
| ALDH1A1                         | Consumo y Dependencia                    | Casos y controles   | Muramatsu y cols, 1995<br>Spence y cols., 2003; Lind y cols., 2008.  |   |
| <b>DRD2</b><br>DRD2 Taq1A       | Dependencia OH                           | Casos y Controles   | Amadeo y cols, 1993; Blum y cols, 1991; Comings y cols, 1991; Hietala y cols, 1997; Lawford y cols, 1997; Neiswanger y cols, 1995; Noble y cols, 1994. |   |
| DRD2 Taq1A                      | Dependencia OH                           | Casos y Controles   |  | Bolos y cols, 1990; Cook y cols, 1992; Geijer y cols, 1994; Gerlernter y cols 1991; Sander y cols, 1995; Goldman, 1992; Phillips y cols, 1998 |
| DRD2 Taq1A                      | Dependencia OH                           | Asociación Familiar | Samochowicz y cols, 2006   | Parsian y cols, 1991; Neiswanger y cols, 1995   |
| <b>DRD4</b><br>DRD4 VNTR exón 3 | Relacion con BN                          | Casos y Controles   | Bau y cols, 2001; Laucht y cols., 2007   | Soyka y cols, 2002; Strobel y cols., 2002   |
| DRD4 VNTR exón 3                | Craving y atracones de OH                | Casos y Controles   | Kimura., 2011; Vaughn y cols., 2009; Hutchison y cols., 2002.  |   |
| DRD4 VNTR exón 3                | Alcohol y mayor percepción relc sociales | Casos y Controles   | Creswell y cols., 2012.  |   |
| DAT1 VNTR UTR 3'                | Dependencia de OH                        | Casos y Controles   | Dobashi y cols, 1997; Muramatsu y cols, 1995b; Khönke y cols, 2005; Samochowicz y cols, 2006; Khönke y cols, 2005                                      | Franke y cols, 1999; Chen y cols, 2001; Foley y cols, 2004  |
| DAT1 VNTR UTR 3'                | Síndrome Abstinencia OH                  | Casos y Controles   | Sander y cols, 1997; Schmidt y cols, 1998; Gorwood y cols, 2003  | Franke y cols, 1999; Khönke y cols, 2005  |



|   |                         |                        |  |   |
|---|-------------------------|------------------------|--|---|
| DAT G2319A                              | Síndrome Abstinencia OH | Casos y Controles      | Wernicke y cols, 2002                        |   |
| <b>COMT</b>                             |                         |                        |  |   |
| Val158Met (COMT)                        | Dependencia de OH       | Casos y Controles      | Tiihonen y cols, 1999                        | Hallikainen y cols, 2000; Ishiguro y cols, 1999; Köhnke y cols, 2003.;Samochowiec y cols, 2006, 2008; Wang y cols, 2001 |
| Val158Met (COMT)                        | S. Abstinencia grave OH | Casos y Controles      |  | Köhnke y cols, 2003   |
| Val158Met (COMT)                        | Alcoholismo Tipo I      | Casos y Controles      | Hallikainen y cols, 2000                     |   |
| Val158Met (COMT)                        | Aumento consumo diario  | Casos y Controles      | Kauhanen y cols, 2000                        |   |
| <b>GABA</b>                             |                         |                        |  |   |
| GABRA A2 SNPs                           | Dependencia de OH       | HapMap                 | Lappalainen y cols, 2005                     |   |
| GABRA A2 SNPs                           | Dependencia de OH       | Análisis de ligamiento | Edenberg y cols, 2004; Covault y cols, 2004. |   |
| GABA-A B1 repetición de tetranucleótido | Dependencia de OH       | Casos y Controles      | Parsian y cols, 1999                         |   |
| GABA-A B1 D4S3242                       | Dependencia de OH       | Análisis de ligamiento | Long y cols, 1998                            |   |
| Cromosoma 4p12                          | Dependencia de OH       | Análisis de ligamiento | Song y cols, 2003                            |   |
| GABA-A-B3 G1                            | Protección OH           | Casos y Controles      | Noble y cols, 1998                           |   |
| GABA-A-B3 G1                            | Dependencia de OH       | Asociación familiar    | Song y cols, 2003                            | Dick y cols, 2003   |
| GABA-A-Gamma 3                          | Dependencia de OH       | Asociación familiar    |  |   |
| GABA-B (GABABR1 T1974C)                 | Dependencia de OH       | Casos y Controles      | Sander y cols, 1999                          | Köhnke y cols, 2006c  |
| <b>Stma Glutamatérgico</b>              |                         |                        |  |   |
| NMDAR1 G2108A                           | S. Absinencia Grave     | Casos y Controles      | Wernicke y cols, 2003                        |   |
| NMDAR1 G2108A                           | Dependencia de OH       | Asociación familiar    |  | Wernicke y cols, 2003   |
| NMDAR2B C2664T                          | Inicio temprano consumo | Casos y Controles      |  | Wernicke y cols, 2003   |
| NMDAR2B C2664T                          | Dependencia de OH       | Casos y Controles      |  | Schumann y cols, 2003   |
| NMDAR2B 366CG                           | Dependencia de OH       | Casos y Controles      |  | Foley y cols, 2004  |

## Introducción

|                                    |                                       |                                |  |   |
|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|--|---|
| <b>Stma Opiode</b>                 |                                       |                                |  |   |
| OPMR1 A118G                        | Dependencia de OH                     | Metaanálisis                   |  | Arias y cols., 2006                       |
| OPMR1 A118G                        | Tratamiento con Naltrexona para el OH | Casos y Controles              | Oslin y cols., 2003  | Gelernter y cols., 2007                   |
| OPRM1 Ala6Val                      | Dependencia OH                        | Casos y Controles              |  | Gelernter y cols., 1999                   |
| OPRD1                              | Dependencia OH                        | Casos y Controles              | Zhang y cols., 2008  | Xuei y cols., 2007; Loh y cols., 2004     |
| OPRL1                              | Dependencia OH                        | Casos y Controles              | Huang y cols., 2008  | Xuei y cols., 2007                        |
| POMC y PNOG                        | Dependencia OH                        | Casos y Controles              | Racz y cols., 2008   |   |
| <b>Stma Colinérgico</b>            |                                       |                                |  |   |
| CHRM2                              | Dependencia OH                        | Casos y Controles              | Wang y cols., 2004; Luo y cols., 2005b   |   |
| CHRM2                              | Dependencia OH y P. comórbida         | Ligamiento                     | Dick y cols., 2007; Dick y cols., 2008   |   |
| <b>Stma Serotoninérgico</b>        |                                       |                                |  |   |
| 5-HTTLPR/SLC6A4                    | Dependencia OH                        | Casos y controles y Ligamiento | Feinn y cols., 2005  | Köhnke y cols., 2006d; Dick y cols., 2007 |
| 5-HT3B rs1176744                   | Dependencia OH                        | Casos y controles              | Enoch y cols., 2011  |   |
| 5-HT3B rs3782025, rs3782025        | Dependencia OH yTPAS                  | Casos y Controles              | Ducci y cols., 2009  |   |
| <b>NPY</b>                         |                                       |                                |  |   |
| (NPY)T1128C Leu-to-Pro             | Dependencia OH                        | Casos y Controles              | Kauhanen y cols., 2000b; Lappalainen y cols., 2002   | Köehnke y cols., 2002                     |
| (NPY) rs7590720, rs1344694 en 2q35 | Dependencia OH                        | GWA                            | Treutlein y cols., 2009  |   |
| (NPY) 10q23-q24                    | Dependencia OH                        | Ligamiento                     | Panhuisen y cols., 2010; Gelernter y cols., 2009   |   |
| (NPY) Cromosomas 7 y 10            | Dependencia OH                        | Casos y Controles              | Zhang y cols., 2005; Bautista y cols., 2005; Agrawal y cols., 2008b; Schuckit y cols., 2008; Viel y cols., 2008; Loukola y cols., 2008 |   |
| Cromosomas 4 y 12                  | Consumo severo                        | Ligamiento                     | Ehlers y cols., 2004   |   |
| Cromosomas 6, 15, 16               | Síndrome de abstinencia               | Ligamiento                     | Ehlers y cols., 2004   |   |

## **1.7.- Genética molecular de la adicción a la cocaína**

Numerosos genes se han evaluado por su posible asociación con la adicción a la cocaína. Como sucede con otras sustancias, muchos hallazgos iniciales no se han visto confirmados en estudios posteriores. A continuación se describen las principales investigaciones realizadas sobre la adicción a la cocaína en genética molecular.

### **1.7.1.- Receptores y Transportador Dopaminérgico**

La cocaína bloquea directamente los transportadores de dopamina y serotonina evitando la recaptación de dichos neurotransmisores por la neurona presináptica (Camí y Farré, 2003). Inicialmente un estudio relacionó dos polimorfismos RFLP del gen del receptor dopaminérgico D2 (DRD2) con el consumo de estimulantes (Persico y cols., 1996). Dos estudios posteriores intentaron relacionar esos polimorfismos con la adicción a la cocaína. Uno de ellos confirmó los hallazgos en población caucásica (Comings y cols., 1999) mientras que el otro, utilizando población europea y afroamericana, no lo consiguió (Gelernter y cols., 1999b). Además, en el estudio de Comings y colaboradores (1999) se encontró asociación entre un polimorfismo en el primer exón del gen del receptor D3 y la adicción a la cocaína. Respecto al gen del transportador de dopamina (SLC6A3) se ha encontrado un polimorfismo SNP (G2319A) y un polimorfismo VNTR, consistente en la repetición de una unidad de 40 nucleótidos en el extremo 3' de la región no traducida del exón 15 (Vandenbergh y cols., 1992) que afectan a la actividad del transportador dopaminérgico (Heinz y cols., 2000). Gelernter y colaboradores (1994) no encontraron relación entre estos polimorfismos y la adicción a la cocaína aunque si del VNTR con la paranoia inducida por consumo de cocaína. Unos años después, Ujike y colaboradores (2003) encontraron la misma

## ***Introducción***

asociación en el consumo de metanfetamina, pero Hong y colaboradores (2003) no encontraron relación entre el polimorfismo VNTR y el consumo de metanfetamina en población china. Estudios más recientes sobre estos polimorfismos siguen mostrando ausencia de relación con la adicción a la cocaína (Lohoff y cols., 2010; Fernández-Castillo y cols., 2010). Sin embargo, en población brasileña se ha observado relación entre un polimorfismo VNTR localizado en el intrón 8 del gen del transportador dopaminérgico SLC6A3 y la adicción a la cocaína (Guindalini y cols., 2006). Respecto al gen del transportador serotoninérgico (SLCA4), los estudios no muestran asociaciones con la adicción a la cocaína (Patkar y cols., 2002; Hong y cols., 2003).

### ***1.7.2.- Gen de la Prodinorfina (PDYN)***

El gen PDYN se localiza en el cromosoma 20p13. Un polimorfismo de repetición en tándem de 68pb, que se localiza 1250pb hacia 5' del exón 1, se ha relacionado con la dependencia de sustancias, con resultados un tanto controvertidos. Un estudio con muestra hispana evidenció que los portadores de este polimorfismo tenían menor riesgo de desarrollar adicción a la cocaína (Chen y cols., 2002) mientras que dos estudios posteriores, en población afroamericana, mostraban un mayor riesgo de desarrollar policonsumo cocaína/alcohol entre los portadores de dicho polimorfismo (Dahl y cols., 2005; Williams y cols., 2007). Otros autores han genotipado seis polimorfismos SNP del PDYN, encontrándose relación con la dependencia de cocaína o policonsumo de cocaína y alcohol en tres de ellos (rs910080, rs910079 y rs2235749) en sujetos europeos, pero no en afroamericanos (Yuferov y cols., 2009). En concreto, el haplotipo CCT se asoció con un mayor riesgo de desarrollar dependencia y con menor expresión del PDYN en el estriado en estudios cerebrales postmortem. Los sujetos homocigóticos para el haplotipo protector o de menor riesgo TTC

tenían mayores niveles de ARNm PDYN que los sujetos que presentaban el haplotipo monocigótico de riesgo CCT (Yuferov y cols., 2010).

### **1.7.3.- COMT**

El polimorfismo de la enzima COMT Val158Met afecta a la actividad de dicha enzima implicando mayor actividad el alelo Val, que el alelo Met (Lachman y cols., 1996). En población afroamericana se ha observado una mayor frecuencia del alelo de menor actividad Met junto al haplotipo rs737865, que podría incrementar la probabilidad del desarrollo de la adicción a la cocaína (Lohoff y cols., 2008). La desregulación de la COMT, que es la enzima principal involucrada en la degradación de la dopamina en el Córtex Prefrontal (Karoum y cols., 1994), podría afectar a procesos cognitivos involucrados en la dependencia de sustancias. Los individuos portadores del alelo de baja actividad Met podrían tener una duración mayor y más efectiva de la liberación de dopamina, incrementando la duración y la intensidad del refuerzo derivado del consumo de cocaína y en última instancia desembocar en la dependencia (Lohoff y cols., 2008).

### **1.7.4.- Proteína del Factor Neurotrófico Conservador de Dopamina (CDNF)**

La CDFN promueve el crecimiento, conservación y funcionamiento de neuronas dopaminérgicas en regiones cerebrales que subyacen a la neuroplasticidad provocada por el consumo de cocaína. Aunque se ha hipotetizado una posible relación de algunos polimorfismos en el gen del CDFN (CDNF/ARMETL1) y el riesgo para desarrollar dependencia de cocaína, no se ha encontrado ninguna asociación significativa hasta el momento (Lohoff y cols., 2009).

### **1.7.5.- Sistema Opioide**

El sistema opioide juega un papel importante en la modulación de respuestas al alcohol, la cocaína y otros psicoestimulantes (Kreek y cols., 2002). Aunque el objetivo molecular inicial de la cocaína son los transportadores monoaminérgicos, la expresión y funcionalidad del receptor opioide  $\mu$  también se ve afectada por la misma, sobre todo en el consumo prolongado. En uno de los primeros estudios realizados en sujetos varones humanos, en relación al sistema opioide y la cocaína, se observó mediante tomografía por emisión de positrones, una mayor tasa de acoplamiento del trazador en este receptor, que correlacionaba con la gravedad del craving experimentado (Zubieta y cols., 1996). Variantes en este gen relacionadas con la adicción y el consumo de cocaína se especifican posteriormente, en el apartado de la genética molecular de la adicción a los opiáceos.

### **1.7.6.- Gen del Receptor CB1 (CNR1)**

Los pocos estudios que han investigado la relación de la adicción a la cocaína con el gen CNR1 han mostrado resultados contrapuestos, pues uno identificó una asociación con un polimorfismo microsatélite VNTR (ATT)<sub>n</sub> con nueve alelos (Comings y cols., 1997) aunque otro estudio no confirmó el mismo resultado (Covault y cols., 2001).

### **1.7.7.- Estudios postmortem de expresión génica**

Los estudios postmortem de expresión génica en consumidores de cocaína, se han centrado sobre todo en el núcleo accumbens y el hipocampo (Albertson y cols.,2004; Mash y cols., 2007). El ARN producto de la transcripción del ADN se denomina transcrito. Se ha detectado en el núcleo accumbens, una regulación al alza del transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART), junto a una disminución de transcritos relacionados con la mielina, la proteína proteolipídica, la proteína básica de mielina asociada al oligodendrocito (Douglass y cols., 1996) y un aumento significativo en la diferenciación de la proteína MAL2 de los linfocitos T (Albertson y cols.,2004.). Resulta curioso observar como esta regulación al alza en el núcleo accumbens se transforma en regulación a la baja en el ATV (Tang y cols., 2003). También se han señalado alteraciones de la proteína CREB y una asociación entre ciertas subunidades de receptores ionotrópicos glutamatérgicos (iGluR) y el consumo crónico de cocaína (Tang y cols., 2003). En el hipocampo un estudio de microarray ha revelado alteraciones en transcritos, en los consumidores de cocaína. Entre ellos el de mayor regulación al alza es el de la membrana RECK, que se corresponde con decrementos de MMP9, una endopeptidasa que actúa extracelularmente (Mash y cols., 2007).

A continuación, se muestra una tabla con los genes que cambian su expresión en respuesta al consumo de cocaína (modificado de Lull y cols., 2008) (Tabla 3).

## Introducción

Tabla 3: Genes que cambian su expresión en respuesta a la cocaína

| Función Molecular                         | Genes Representativos  | Símbolo   |
|---|--|---|
| Matriz Extracelular                       | Proteína inductora de la reversión rica en cisteína con motivos Kazal<br>Metaloproteinasa de matriz 9<br>factor de crecimiento de tejido conectivo<br>Protocaderina 8<br>Laminina, beta 1<br>Caderina 1<br>Caderina 17<br>Integrina beta 1 proteina de unión 1<br>Oligofrenina 1   | RECK<br><br>MMP9<br>CTGF<br><br>PCDH8<br>LAMB1<br>CDH1<br>CDH17<br>ITGB1BP1<br>OPHN1  |
| Comunicación sináptica y Neuroplasticidad | Liprina beta 1<br>Axotrofina<br>Semaforina 6A<br>$\alpha$ -sinucleína<br>Sinaptotagmina XI<br>Clatrina polipéptido ligero<br><br>Complejo proteico adaptador 2, sigma 1 subunit<br>Proteina de capping actina beta<br>Glutamato descarboxilasa 1<br>Factor sensible a la N-etilmaleimida<br>Prodinorfina<br>Proencefalina<br>Proteina asociada al crecimiento 43<br>Transcrito relacionado con cocaína y anfetamina<br>Neurofilamento polipéptido ligero<br>Tubulina, alfa 1<br>Receptor 4 deefrinas tipo-B<br>Transportador de dopamina | PPFIBP1<br>MARCH7<br>SEMA6A<br>SNCA<br>SYT11<br>CLTB<br><br>AP2S1<br><br>CAPZB<br>GAD1<br>NSF<br>PDYN<br>PENK<br>GAP43<br>CART<br><br>NEFL<br>TUBA4A<br>EPHB4<br>SLC6A3 |



|  |   |   |
|--|---|---|
| <p>Receptores, Canales iónicos y transportadores</p> | <p>Receptor de dopamina D3<br/>                 Receptor de dopamina D2<br/>                 Receptor de colecistokina B<br/>                 Receptor opioide <math>\mu</math><br/>                 Receptor opioide <math>\kappa</math><br/>                 Receptor ionotrópico de glutamato NMDA<br/>                 Receptor ionotrópico 2 de glutamato AMPA<br/>                 Receptor ionotrópico 1kainato glutamato<br/>                 Receptor ionotrópico 5kainato glutamato</p> | <p>DRD3<br/>                 DRD2<br/>                 CCKBR<br/>                 OPRM<br/>                 OPRK1<br/>                 GRIN1<br/>                 GRIA2<br/>                 GRIK1<br/>                 GRIK5</p> |
| <p>Oligodendrocito y Mielina</p>                     | <p>Proteína básica de mielina<br/>                 Proteína proteolípídica<br/>                 Proteína mielínica básica asociada a los oligodendrocitos<br/>                 Fosfatidato fosfohidrolasa</p>   | <p>MBP<br/>                 PLP1<br/>                 MOBP<br/>                 PPAP2C</p>  |
| <p>Apoptosis y muerte celular</p>                    | <p>Muerte celular programada 7<br/>                 Muerte celular programada 8<br/>                 Respuesta de apoptosis dedo de zinc<br/>                 Requem</p>  | <p>PDCD7<br/>                 AIFM1<br/>                 DPF2</p>   |
| <p>Función Mitocondrial</p>                          | <p>Superóxido dismutasa<br/>                 Gamma enolasa<br/>                 ATP sintetasa mitocondrial<br/>                 Malata deshidrogenasa 1</p>   | <p>SOD1<br/>                 ENO2<br/>                 ATP5G3<br/>                 MDH1</p>   |

**Introducción**

|                                  |  |   |
|----------------------------------|--|---|
| <p>Traducción de señales</p>     | <p>Proteína quinasa10 activada por mitógeno<br/>           Señal extracelular relacionada con<br/>           Proteína quinasa 1<br/>           MAP quinasa quinasa<br/>           Quinasa de adhesión focal<br/>           Receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo A<br/>           Receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo B<br/>           Proteína quinasa C, beta 1<br/>           Calmodulina 1<br/>           Calmodulina 2<br/>           Calmodulina quinasa 2B<br/>           Proteína fosfatasa 2 subunidad B, isoformay</p> | <p>MAPK10<br/>           MAPK3<br/> <br/>           MAP2K1<br/>           PTK2<br/>           PTPRA<br/>           PTPRB<br/>           PRKCB1<br/>           CALM1<br/>           CALM2<br/>           CAMK2B<br/>           PPP2R2C</p> |
| <p>Factores de Transcripción</p> | <p>Receptor nuclear subfamilia 4<br/>           Antígeno ligado a FOS 1<br/>           Factor de transcripción AP-4<br/>           Caja pareada 8<br/>           Subunidad beta del factor de transcripción nuclear Y</p>  | <p>NR4A2<br/>           FOSL1<br/>           TFAP4<br/>           PAX8<br/>           NFYB</p>  |

## **1.8.- Genética molecular de la adicción a los opiáceos**

El estudio de los genes candidatos a la vulnerabilidad a la adicción a los opiáceos se ha centrado, sobre todo, en los receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$  y sus ligandos principales, esto es, encefalinas y dinorfinas (Kreek y cols., 2005). A continuación se detallan los principales hallazgos en genética molecular en los genes de los principales receptores opiáceos y sus ligandos.

### **1.8.1.- Gen del receptor opiáceo $\mu$ (OPRM1)**

Muchas variantes genéticas, especialmente polimorfismos SNP en regiones codificantes, no traducidas, adyacentes e intrónicas de este gen se han identificado y estudiado en relación con los opiáceos, cocaína y otras adicciones (Kreek y cols., 2005). En cuanto a los fragmentos codificantes el polimorfismo SNP más estudiado, y uno de los primeros en ser descubierto, es la variante A118G, localizado en el primer exón (Bond y cols., 1998). Parece que esta variante podría tener una cierta especificidad poblacional, pues en algunos estudios se ha encontrado asociación de alelos específicos con poblaciones concretas y en otros no. En el primer estudio que encontró asociación con la adicción a los opiáceos, se observó una mayor frecuencia del alelo 118G en población hispana pero no en caucásica-americana y afroamericana (Bond y cols., 1998). El alelo 118A se ha encontrado en dependientes de opiáceos hindúes pero no en chinos o malayos (Tan y cols., 2003). De cualquier forma, la asociación del alelo 118G con la adicción a los opiáceos parece confirmarse en los diferentes estudios. Dos buenos ejemplos son dos estudios, metodológicamente muy robustos, llevados a cabo uno en población Han china (Szeto y cols., 2001) y el otro en población sueca

## ***Introducción***

(Bart y cols., 2004). Si bien estos resultados apuntan a una relación sólida con la variante alélica 118G, no todos los estudios han tenido éxito confirmando esta asociación y algunas investigaciones han fracasado en la observación de dicha asociación (Crowley y cols., 2003; Franke y cols., 2001; Li y cols., 2000).

Otra región codificante del receptor opioide  $\mu$  es el polimorfismo SNP C17T. Muchos estudios han evaluado la asociación de esta variante con adicciones específicas. Se ha relacionado el alelo 17T con la dependencia de opiáceos y/o cocaína (Berrettini y cols., 1997). Otros estudios no han encontrado asociación entre este alelo y la dependencia alcohólica o dependencia comórbida a opiáceos y cocaína (Gelernter y cols., 1999). El alelo 17T parece que se asocia a poblaciones étnicas caucásicas y parece que su utilidad como marcador genético se supedita a dichas poblaciones (Bart y cols., 2004; Tan y cols., 2003; Gelernter y cols., 1999; Bond y cols., 1998).

Otras variantes genéticas han sido estudiadas con resultados un tanto diversos. Se identificó una asociación con el polimorfismo SNP C1031G, localizado en el intrón 2, en población Han china que después no pudo replicarse en ese mismo tipo de población, además de hindúes, tailandeses y malayos (Tan y cols., 2003; Szeto y cols., 2001).

Estudios de haplotipos han encontrado asociaciones entre el gen del receptor  $\mu$  y la dependencia a opiáceos y cocaína (Hoehe y cols., 2000). Analizando seis variaciones bialélicas (C-2044A, T-1793A, -1699insT, T-1469-C, A-1320G y C-111T) de los polimorfismos A118G y el C17T, se encontraron diferencias en las frecuencias de haplotipos en sujetos europeo-americanos que presentaban dependencia alcohólica junto a dependencia de opiáceos y sujetos con dependencia alcohólica

junto a la de opiáceos y cocaína (Luo y cols., 2003). Un estudio posterior con las variantes T-1793A, -1699insT y A-1320G en poblaciones europeo-americanas y afroamericanas no encontró asociaciones con la dependencia grave a opiáceos, aunque sí en las frecuencias de los haplotipos según el tipo de población (Crowley y cols., 2003).

Así mismo, también se ha observado que el consumo crónico de opiáceos produce una regulación a la baja en la expresión en los linfocitos humanos del gen del receptor opiáceo  $\mu$  (Toskulkao y cols., 2010).

### **1.8.2.- Gen del receptor opiáceo $\kappa$ (OPRK1)**

El receptor  $\kappa$  también está implicado en las respuestas a las sustancias adictivas, especialmente a la cocaína, pero también a los opiáceos (Kreek y cols., 2005). La clonación inicial en humanos del OPRK1 identificó tres exones que contenían la secuencia completa de codificación (Simonin y cols., 1995), añadiéndose posteriormente un cuarto (Yuferov y cols., 2004). Se han dado a conocer siete polimorfismos SNP en el OPRK1, G36T en el exón 2, C459T en el exón 3, y A843G, C846T, C852T, C948T, y C1008T en el exón 4 (Mayer y cols., 2001). De todos ellos, parece que el G36T (rs1051660) podría estar relacionado con la adicción a los opiáceos (Yuferov y cols., 2004) pues se ha observado una propensión en los portadores del alelo T a desarrollar adicción a la heroína (Gerra y cols., 2007). Es conveniente matizar que los resultados obtenidos han sido en población caucásica y que un estudio con población asiática de Taiwán no encontró dicha asociación (Loh et al. y cols., 2004).

### **1.8.3.- Gen del receptor opiáceo $\delta$ (OPRD1)**

La principal función de dicho receptor son las respuestas nociocéptivas, sin embargo también interviene modulando los efectos directos en el receptor  $\mu$ . Se ha observado que la supresión del gen OPRD1 en ratones provoca en éstos ausencia de tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina pero provocando una dependencia física de la sustancia (Nitsche y cols., 2002).

Inicialmente el grupo de Mayer encontró una asociación entre un polimorfismo SNP de dicho gen, específicamente en el alelo 921C, y la adicción a los opiáceos (Mayer y cols., 1997), pero dos estudios posteriores, no han podido confirmar dicha asociación (Franke y cols., 1999b; Xu y cols., 2002). Por lo tanto, los resultados actuales son controvertidos por lo que son necesarias más investigaciones.

### **1.8.4.- Gen de la Preproencefalina (PENK)**

Un estudio con 31 sujetos caucásicos no hispanos dependientes de opiáceos encontró una asociación con un polimorfismo VNTR (CA)<sub>n</sub> próximo a la región 3' y la adicción a los opiáceos (Comings y cols., 1999b), si bien dicha asociación podría ser específica de la población caucásica (Kreek y cols., 2005).

### **1.8.5.- Gen de la Prodinorfina (PDYN)**

En un principio, no se encontraron asociaciones entre un polimorfismo VNTR del PDYN y la adicción a los opiáceos (Zimprich y cols., 2000), encontrándose asociaciones en relación a la adicción a la cocaína como se ha detallado anteriormente. Algún estudio más reciente si ha encontrado una mayor frecuencia alélica del dicho polimorfismo VNTR de 68pb en sujetos adictos a la heroína en población china. En relación a

polimorfismos SNP se han encontrado asociaciones entre este gen y adicción a la heroína en población europeo-americana (rs1022563, rs910080, rs199774) y china (rs1022563), siendo esta asociación más fuerte en las mujeres y no observándose en población afroamericana (Clarke y cols., 2012; Wei y cols., 2011; Clarke y cols., 2009).

### **1.8.6.- Gen del transportador de serotonina (SLC6A4)**

El gen del 5-HTT (SLC6A4) se localiza en el brazo largo del cromosoma 17. En el extremo 5' de la región promotora se localiza un polimorfismo funcional que consiste en la inserción/delección de 44 pb (5-HTTLPR). Se ha encontrado en una muestra de individuos italianos caucásicos, una asociación entre el alelo S de baja actividad y la dependencia a la heroína además de con la agresividad (Gerra y cols., 2004). En población china no han podido ser replicados los mismos resultados (Li y cols., 2002).

Se ha descrito otro polimorfismo de ese mismo gen situado en el intrón 2. Dicho polimorfismo (VNTR-5HTT) consiste en 9 (250pb), 10 (267pb) y 12 (300pb) repeticiones de 17 pb, dando lugar, por tanto, a 3 alelos posibles (MacKenzie and Quinn., 1999). Se ha observado una relación entre el alelo de 10 repeticiones y la adicción a la heroína en población china (Tan y cols., 1999).

### **1.8.7.- Gen del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF)**

El BDNF pertenece a la familia de las neurotrofinas, encargadas de promover la diferenciación, supervivencia y mantenimiento de neuronas en el sistema nervioso central y periférico (Lewis y Barde., 1996). El polimorfismo val66met en el gen del BDNF se ha asociado con diversas sustancias de abuso y específicamente con los opiáceos (de Cid y cols.,

## Introducción

2008; Cheng y cols., 2005). Además se ha relacionado con el establecimiento de una edad más temprana del consumo de heroína en comparación con el genotipo monocigótico val66val (Hou y cols., 2010).

En la tabla 4 se enumeran los estudios más significativos en genética molecular en relación a la adicción a los opiáceos.

**Tabla 4: Principales estudios de genética molecular en relación a la adicción a los opiáceos**

| Polimorfismo  | Población                              | Rdos Positivos   | Rdos Negativos                               |
|---------------|--|--|--|
| OPRM1<br>118G | Hispana                                | Bond y cols., 1998   | Bond y cols., 1998                           |
|               | Caucásica-americana ;<br>afroamericana |  |  |
|               | China<br>Sueca                         | Szeto y cols., 2001<br>Bart y cols., 2004                                |  |
|               | Afroamericana,<br>Europeoamericana     |  | Crowley y cols.,<br>2003                     |
|               | Caucásica<br>China                     |  | Franke y cols., 2001<br>Li y cols., 2000     |
| 118A          | Hindú                                  | Tan y cols., 2003  |  |
| 17T           | Caucásica                              | Berrettini y cols.,<br>1997; Bond y col.,<br>1998; Bart y cols.,<br>2004 | Gelernter y cols.,<br>1999                   |
| C1031G        | China                                  | Szeto y cols., 2001  | Tan y cols., 2001                            |
|               | Hindú, Tailandesa, Malaya              |  |  |
| OPRK1<br>G36T | Caucásica                              | Yuferov y cols., 2004;<br>Gerra y cols., 2007                            |  |
|               | Taiwanesa                              |  | Loh y cols., 2004                            |
| OPRD1<br>921C | Caucásica                              | Mayer y cols., 1997  | Franke y cols.,<br>1999b<br>Xu y cols., 2002 |
|               | China                                  |  |  |



|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
| PENK<br>VNTR (CA) <sub>n</sub>            | Caucásica  | Comings y cols.,<br>1999b; Kreek y cols.,<br>2005)                    |   |
| PDYN<br>rs1022563<br>rs910080<br>rs199774 | Europeoamericana<br><br>Afroamericana<br><br>Caucásica | Clarke y cols., 2012;<br>Wei y cols.,<br>2011;Clarke y cols.,<br>2009 | Clarke y cols., 2012<br><br>Zimprich y cols.,<br>2000 |
| VNTR-68pb                                 | China  | Wei y cols., 2011   |   |
| SLC6A4<br>VNTR 267pb<br>AI S 5HTTLPR      | China<br>Caucásicos                                    | Tan y cols., 1999<br>Gerra y cols.,2004                               |   |
| BDNF<br>Val66met                          | Caucásicos<br>Taiwanesa<br>China                       | de Cid y cols., 2008<br>Cheng y cols., 2005<br>Houng y cols., 2010    |   |

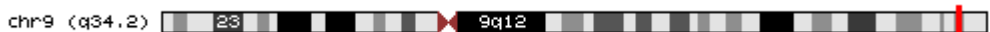
## 1.9.- Descripción de los genes a estudio: vía dopaminérgica, serotoninérgica y de la MAO.

### 1.9.1.- Vía Dopaminérgica

#### 1.9.1.1.- Dopamina beta-hidroxilasa (DBH)

La DBH cataliza la oxidación de dopamina a noradrenalina y se localiza casi exclusivamente en la médula adrenal y en las vesículas sinápticas de las neuronas simpaticomiméticas postganglionares (Kaufman y Friedman, 1965). El gen que la sintetiza se localiza en el cromosoma 9q34 (Craig y cols., 1988) (Figura 1).

Figura 1: Localización gen DBH



## ***Introducción***

Los estudios con animales se han centrado en el papel que juega la DBH sobre la memoria, el déficit de atención, la impulsividad y la acción de sustancias estimulantes. Se ha observado que la respuesta conductual a la anfetamina estaba aumentada en ratones con el gen DBH eliminado (knockout). Además, los abusadores de cocaína con haplotipos de baja actividad de la DBH tenían mayor sensibilidad a la euforia y paranoia inducidas por la sustancia, lo que sugiere que los niveles de la enzima pueden participar en la modulación de los efectos de los psicoestimulantes (Cubells y cols., 2000; Weinshenker y cols., 2002). También se ha estudiado el papel de la DBH sobre el sistema adrenérgico en la consolidación de la memoria de diferentes acontecimientos, encontrando que las señales adrenérgicas son críticas para la recuperación o consolidación de las memorias espacial y contextual a medio plazo, pero no eran necesarias para la memoria emocional (Murchison y cols., 2004). Actualmente, se está estudiando el papel de ciertos polimorfismos del gen de la DBH en la enfermedad de Alzheimer, sobre todo a nivel de mecanismos inflamatorios (Lehmann y cols., 2011) Por último, en estudios con perros y lobos se han detectado polimorfismos de repeticiones en tándem VNTR de los genes DRD4, DBH y DAT asociados con déficit de atención pero no con la impulsividad (Hejjas y cols., 2007).

Respecto a los estudios en humanos, desde hace casi tres décadas, se ha estudiado su implicación en la presencia de acontecimientos vitales estresantes, en la depresión, abuso de alcohol y diversos rasgos/trastornos de personalidad. Además, se ha descrito su posible influencia sobre el nivel de funcionamiento de pacientes con autismo (Jones y cols., 2004). Polimorfismos microsatélites VNTR (GT)<sub>n</sub> del gen DBH, obtenidos mediante PCR según Porter y colaboradores (1992) se han relacionado con alteraciones en las vías catecolaminérgicas

en sujetos esquizofrénicos y sus progenitores, en concreto los genotipos A2/A3 y A3/A3 (Wei y cols., 1997). Variaciones alélicas de este gen junto con el de la Mono-Amino-Oxidasa A (MAO-A) predicen parcialmente si una persona es un gran fumador y la cantidad de cigarrillos que puede consumir (McKinney y cols., 2000). A su vez, existe asociación entre algunos alelos y la susceptibilidad a padecer migraña típica (Lea y cols., 2000). Existe una asociación entre el gen DBH y el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) con y sin trastorno de conducta comórbido aunque los alelos implicados difieren en cada subtipo (Zhang y cols., 2005b). Además, existe un trastorno raro de déficit de la DBH descrito por primera vez en 1986, caracterizado por una intensa hipotensión ortostática y mal funcionamiento del sistema nervioso simpático (Robertson y cols., 1986).

En cuanto a la personalidad, se ha estudiado su implicación con el trastorno antisocial sin resultados concluyentes (Prichard y cols., 2007; Gabel y cols., 1995) y se ha relacionado, con escasa consistencia, con los rasgos Evitación del daño (HA) y BN del modelo de personalidad de Cloninger (Curtis, 2004).

La relación de la DBH con la adicción al alcohol no presenta una investigación extensa. Los estudios realizados hasta el momento no son demasiados y tras el estudio de 1987, donde Lykouras y colaboradores concluían que existía una correlación negativa entre demencia alcohólica y actividad de la DBH, no ha habido grandes aportaciones sobre el tema. La conclusión general de los estudios apunta a una disminución de la actividad de la DBH en alcohólicos (La Grange y cols., 1995; Zabetian y cols., 2001). Inicialmente se descubrió el polimorfismo SNP -1021C-T (rs1611115), que explicaba el 35-52% de la varianza total fenotípica plasmática de la DBH (Zabetian y cols., 2001) y ponía de manifiesto una

## Introducción

transmisión genética relacionada con los niveles de DBH. Además en este mismo estudio, la presencia del alelo T en sujetos europeo-americanos predecía niveles muy bajos de DBH. Sin embargo, un estudio posterior reveló una disminución de la misma en alcohólicos, independientemente del polimorfismo DBH -1021C-T, concluyendo que dicho polimorfismo no se asociaba con el alcoholismo, ni con síntomas alcohólicos de abstinencia, refutando los resultados del estudio de Zabetian y colaboradores (Köhnke y cols., 2002). Más recientemente, otros polimorfismos SNP han sido estudiados. El alelo A del polimorfismo DBH\*444G/A localizado en el exón 2, se ha asociado con el alcoholismo y con la baja actividad plasmática de la DBH (Köhnke y cols.,2006). El polimorfismo +1603C-T, localizado en el exón 11, también se ha relacionado con baja actividad de la DBH (Tang y cols.,2005). Respecto a asociaciones entre polimorfismos VNTR (GT)<sub>n</sub> del gen DBH y adicciones no se han encontrado estudios.

En la siguiente tabla se muestran los principales estudios llevados a cabo en población con adicción al alcohol.

Tabla 5: Principales investigaciones que relacionan el gen de la DBH con la adicción al alcohol

| <b>Autores</b>                 | <b>Población</b>                           | <b>Relación DBH/Alcohol</b>                                    |
|--------------------------------|--|--|
| <b>La Grange y cols., 1995</b> | Población Hispana, Anglosajona y Negra     | <i>Disminución DBH</i>   |
| <b>Zabetian y cols., 2001</b>  | Afroamericana, europeo-americana, japonesa | Relación polimorfismo -1021C-T con menor actividad DBH         |
| <b>Köhnke y cols., 2002</b>    | Población alemana                          | Disminución DBH en Alcohol<br>No relación -1021C-T con Alcohol |
| <b>Tang y cols., 2005</b>      | Población europea-americana y alemana      | Relación +1603C-T con menor actividad DBH                      |
| <b>Köhnke y cols.,2006</b>     | Población alemana                          | <i>Alelo A Polimorfismo DBH 444G/A con alcohol</i>             |

En relación a la adicción a la cocaína, existe literatura científica que apoya la hipótesis de una vulnerabilidad genética para la psicosis inducida por cocaína, en concreto de los síntomas paranoides. Esta vulnerabilidad se ha relacionado con el haplotipo de la DBH Del-a (polimorfismos DBH\*5-ins/del y DBH\*G444A) y una menor actividad de esta enzima durante la sintomatología psicótica (Cubells y cols.,2000). Esta relación se ha encontrado especialmente ante la presencia del alelo C-1021T, donde los individuos homocigóticos para el alelo T presentan una actividad de la DBH muy reducida (Kalayasiri y cols., 2007; Zabetian y cols., 2001). Sin embargo, no todos los estudios son concluyentes a este respecto y existen datos que no confirman la relación entre la baja actividad de la DBH y los síntomas paranoides inducidos por cocaína, así como otros que no otorgan ningún papel al polimorfismo -1021C-T (Guindalini y cols., 2008).

En la siguiente tabla se muestran los principales estudios relacionados con la adicción a la cocaína y el gen DBH.

**Tabla 6: Principales investigaciones que relacionan el gen de la DBH con la adicción a la cocaína**

| <b>Autores</b>                  | <b>Población</b>            | <b>Relación DBH/Cocaína</b>   |
|---------------------------------|-----------------------------|---|
| <b>Cubells y cols., 2000</b>    | Población europeo-americana | Polimorfismos*5-ins/del, G444A menor actividad DBH en S. Psicóticos |
| <b>Guindalini y cols., 2008</b> | Población brasileña         | No Relación -1021C-T  |

No se han encontrado estudios que relacionen polimorfismos en el gen de la DBH con la adicción a los opiáceos.

### **1.9.1.2.- Gen del receptor Dopaminérgico D5 (DRD5)**

El receptor de la dopamina D5 también se conoce como receptor D1B, DRD1B. El gen DRD5 está ubicado en el locus 4p16.1-p15.3 (Figura 2). Comparte el 49% de la secuencia con la proteína DRD1 (Sunahara y cols., 1991; Grandy y cols., 1991) y que se ubica en diversas regiones cerebrales. El gen contiene dos exones separados por un pequeño intrón de tamaño variable (179 ó 155 pb) (Beischlag y cols, 1995).

**Figura 2: Localización gen DRD5**



En cuanto a su función, Polymeropoulos y colaboradores (1991) encontraron que al igual que el DRD1, el DRD5 estimula la adenilatociclasa pero, en cambio, presenta mayor afinidad por la dopamina (Grandy y cols., 1991). Los receptores D5 se expresan, sobre todo, en el sistema Límbico, en concreto en el Hipocampo, y pueden estar implicados en la memoria, regulación emocional y las respuestas ante estímulos novedosos (Polymeropoulos y cols., 1991).

Al igual que el gen de la DBH, se ha relacionado con el TDAH, especialmente los subtipos inatento y combinado (Kustanovich y cols., 2004; Lowe y cols., 2004). En este sentido, recientemente se ha estudiado la interacción entre algunos genes implicados en este trastorno con factores ambientales pre y perinatales, concluyendo que el bajo peso al nacer y fumar durante el embarazo pueden interactuar con el gen DRD5 e influenciar en la asociación con síntomas de conducta antisocial, comorbilidad con el Trastorno Negativista Desafiante y con Trastornos de Conducta (Langley y cols., 2008).

Respecto a los polimorfismos VNTR, se han relacionado tres alelos del gen DRD5, que consisten en repeticiones (CT/GT/GA)<sub>n</sub> 148pb, 136pb y 146pb con el TDAH (Barr y cols., 2000; Manor y cols., 2004; Kebir y Joover., 2011). El alelo 9 que es el de 148pb se ha relacionado también con el abuso de sustancias y con la búsqueda de novedad, siendo además dicha asociación más fuerte en mujeres (Vanyukov y cols., 1998). Se ha relacionado con el consumo de heroína en población china. En concreto, los portadores del alelo 9 del microsatélite de repetición de dos nucleótidos (CT/GT/GA) de 148pb consumían más cantidad de heroína por día que los no portadores (Li y cols., 2006c). También se ha investigado la posible relación del alelo 9 con el consumo de nicotina pero los resultados son poco concluyentes (Sullivan y cols., 2001).

No se han encontrado estudios hasta el momento que relacionen la adicción al alcohol y la cocaína con el gen DRD5 (Le Foll y cols., 2009).

A continuación se muestra una tabla con las principales investigaciones en el gen DRD5:

**Tabla 7: Principales investigaciones que relacionan el gen DRD5 con la adicción a los opiáceos**

| <b>Autores</b>                  | <b>Población</b>    | <b>Relación DBH/Heroína</b>                               |
|---------------------------------|---------------------|---|
| <b>Li y cols., 2006c</b>        | Población china     | Alelo 9 (CT/GT/GA) <sub>n</sub> con mayor consumo por día |
| <b>Guindalini y cols., 2008</b> | Población brasileña | No Relación   |

### **1.9.1.3.- Gen de la Tirosina Hidroxilasa (TH)**

La Tirosina Hidroxilasa, también llamada tirosina 3-monooxigenasa, es la enzima limitante de la velocidad de síntesis de catecolaminas y está implicada en la conversión de la fenilalanina a dopamina. El gen de la TH en humanos está formado por 14 exones separados por 13 intrones, que da lugar a 4 isoformas distintas que difieren en su estructura peptídica (Nagatsu., 1989). Juega un papel muy importante en la fisiología de las neuronas adrenérgicas y se cree participa de forma directa en la enfermedad de Parkinson. El gen de la TH está ubicado en el locus 11p15.5 (Figura 3). Respecto a la secuencia proteica y el mecanismo catalítico es muy parecida a la Fenilalalina Hidroxilasa y la Triptófano Hidroxilasa (TPH) (Grimay colst., 1987; Nagatsu, 1995; Nagatsu y cols., 1964).

**Figura 3: Localización gen TH**



Se ha estudiado la posible asociación entre varios genes dopaminérgicos (DRD2, DRD3 y TH) y ciertos rasgos de personalidad en población japonesa, sin obtenerse una asociación significativa (Hibino y cols., 2006) pero sí se ha mencionado su posible efecto aditivo junto a otros genes (MAO y COMT) en la asociación entre cambios metabólicos de las catecolaminas y rasgos de personalidad (Tochigi y cols., 2006).

Se han estudiado muy pocos polimorfismos VNTR en el gen TH. Se conoce la existencia de un polimorfismo VNTR formado por cuatro nucleótidos (TCAT) que empieza en el par-base 1170 del primer intrón. En una muestra de 70 individuos se identificaron 5 alelos: K1 (260pb), K2 (256pb), K3 (252pb), K4 (248pb) y K5 (244pb) (Polymeropoulos y cols.,



1991b). Se ha asociado el alelo de 10 repeticiones, con menor actividad dopaminérgica por lo que se hipotetizó que sería más difícil que los sujetos portadores de este alelo dejaran de fumar, pero los resultados no muestran ninguna asociación (Ton y cols., 2007). Se ha observado un mayor consumo de tabaco en los portadores del alelo largo, que sería el de 10 repeticiones, frente a los portadores del alelo corto de 7 repeticiones (Lerman y cols., 1997). Además dos estudios realizados en Australia mostraron que el alelo corto de 7 repeticiones parecía asociarse de manera inversa con la adicción a la nicotina y, por tanto, ejerciendo un efecto protector (Anney y cols., 2004; Olsson y cols., 2004). Respecto a otras patologías, destacar que se ha asociado el polimorfismo VNTR de este gen con la hipertensión arterial (Sharma y cols., 1998), el trastorno bipolar (Meloni y cols., 1995) y la esquizofrenia (Wei y cols., 1995).

Las diferentes investigaciones realizadas con el objetivo de relacionar el gen de la TH con la adicción al alcohol no han mostrado resultados consistentes. El grueso de la investigación se encuentra entre 1997 y 1999. Durante estos años se llevaron a cabo cinco estudios. De ellos, tan sólo uno encontró una relación débil entre el alelo de 10 repeticiones del polimorfismo VNTR del intrón 1 del gen de la TH y la adicción al alcohol, en concreto a la vulnerabilidad al delirium en el síndrome de abstinencia (Sander y cols., 1998). El resto, utilizando sujetos de diferentes poblaciones, no pudieron demostrar ninguna relación. Años después, en el 2005, aparece un estudio que identifica una asociación positiva entre un polimorfismo SNP del gen TH, el SNP (rs6356) (Val-81-Met), con una edad más temprana en el inicio del consumo de alcohol (Dahmen y cols., 2005). Una investigación muy reciente realizada en muestra española informa de una mayor frecuencia del alelo Val en sujetos con adicción al alcohol que en sujetos sanos (Celorrio y cols., 2012).

## Introducción

Respecto a los niveles de TH en consumidores de cocaína, los datos son muy inconsistentes, pues se observan incrementos, decrementos e invariabilidad (Hope y cols., 2005).

No se han encontrado estudios que relacionen polimorfismos del gen de la TH con la adicción a los opiáceos.

A continuación se muestra una tabla con las investigaciones principales en genética molecular del gen TH, en relación a la adicción al alcohol:

**Tabla 8: Principales investigaciones que relacionan el gen de la TH con la adicción al alcohol**

| <b>Autores</b>                | <b>Población</b>      | <b>Relación TH/Alcohol</b>                                   |
|-------------------------------|-----------------------|--|
| <b>Geijer y cols., 1997</b>   | Población escandinava | No Relación  |
| <b>Wilhelm y cols., 1998</b>  | Indios americanos     | No Relación  |
| <b>Sander y cols., 1998</b>   | Población alemana     | Alelo A10 VNTR intrón con SA con Delirium                    |
| <b>Ishiguro y cols., 1998</b> | Población japonesa    | No relación con polimorfismo VNTR intrón 1 del gen TH        |
| <b>Parsian y Zhang, 1999</b>  | Blancos caucásicos    | No Relación  |
| <b>Dahmen y cols., 2005</b>   | Población alemana     | Polimorfismo rs6356 Val-81-Met con edad de inicio en consumo |
| <b>Celorrio y cols., 2012</b> | Población española    | Mayor frecuencia alelo Val en sujetos alcohólicos            |

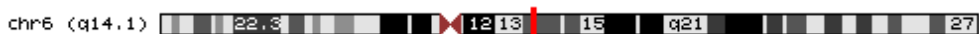
## 1.9.2.- Vía Serotoninérgica

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) participa en una amplia variedad de funciones psicológicas a través de una multiplicidad de receptores que pueden estar implicados en trastornos neuropsiquiátricos humanos como ansiedad, depresión o migraña. Estos receptores se clasifican en 4 grupos principales, 5-HT-1, 5-HT-2, 5-HT-3 y 5-HT-4, subdivididos a su vez en función de sus características farmacológicas, acoplamiento a segundos mensajeros intracelulares y distribución dentro del sistema nervioso central.

### 1.9.2.1.- Gen del receptor Serotoninérgico 1B (*HTR1B*)

El receptor 5-hidroxitriptamina 1B *HTR1B*, también se conoce como, receptor 5-HT-1D-BETA y receptor 5-hidroxitriptamina-1D-beta (*HTR1DB*). Éste es una proteína codificada por el gen *HTR1B* ubicado en el locus genético 6q13-15 (Figura 4) (Lappalainen y cols., 1995b). El gen consiste en un único exón y los primeros autores en clonarlo hallaron que se expresaba más abundantemente en el Estriado (Demchyshyn y cols., 1992; Hamblin y cols., 1992; Jin y cols., 1992).

Figura 4: Localización gen *HTR1B*



En el estudio de Svenningsson y colaboradores (2006) se encontró que el receptor 5HT1B interacciona con la p11, una proteína s100 de la familia de *manos EF*, que tienen como coligando al calcio. La p11 aumenta la localización del 5HT1B en la superficie celular, juega un papel central en la función moduladora del receptor y está desregulada en modelos preclínicos de depresión y muestras postmortem de trastorno depresivo mayor. En esta línea, una reciente revisión de la literatura encuentra una

## ***Introducción***

fuerte evidencia de que el receptor 5HT1B y factores relacionados, como el p11, están implicados en la fisiopatología de la depresión (Ruf y Bhagwagar, 2009). Respecto al papel que juega en la susceptibilidad al suicidio existen datos contradictorios (New y cols., 2001; Rujescu y cols., 2003).

Como se ha comentado anteriormente, el sistema serotoninérgico se ha relacionado tanto con el trastorno antisocial de la personalidad como con el alcoholismo tipo II o antisocial de Cloninger (Cloninger y cols., 1981). En el caso del receptor HTR1B, existen tanto resultados a favor de su implicación en estos trastornos como en contra (Lappalainen y cols., 1998; Fehr y cols., 2000; Kranzler y cols., 2002). Se ha observado un incremento de este receptor en el Estriado Ventral en pacientes alcohólicos (Hu y cols., 2010).

Se ha estudiado la transmisión de este gen en los pacientes con TDAH, hallándose representados 8 polimorfismos SNP en 229 familias de afectos de TDAH asociados con los subtipos inatento y combinado (Smoller y cols., 2006). También se ha valorado la asociación de la variante G861 (861G-C) del gen con este trastorno, observándose la mayor transmisión paterna del alelo G en los hijos con TDAH subtipo inatento (Hawi y cols., 2002; Quist y cols., 2003).

Este receptor también participa en la vía de actuación de los triptanes, unos fármacos antimigrañosos (Bartsch y cols., 2004), y parece implicado en el control de la síntesis ósea (Yadav y cols., 2008).

Recientemente, se ha encontrado una asociación entre el polimorfismo SNP G861C del receptor y varones con Trastorno Obsesivo Compulsivo en población coreana (Kim y cols., 2009), pero no con el Trastorno Límite de la Personalidad (Ni y cols., 2009).

En 1998 se realizó la primera asociación entre el polimorfismo G861C del gen HTR1B y la adicción al alcohol, utilizando población finlandesa y nativos americanos. Dicho polimorfismo parecía asociarse únicamente cuando se presentaba conducta antisocial junto a la adicción al alcohol (Lappalainen y cols., 1998). Posteriormente, los estudios realizados, han mostrado resultados muy contradictorios y muchos de los estudios que han encontrado asociaciones positivas, seguían incluyendo la conducta antisocial junto a la dependencia alcohólica. Se ha observado una mayor frecuencia del genotipo GG únicamente entre los varones alcohólicos y una mayor frecuencia del alelo 816C en la adicción al alcohol con conducta antisocial (Fehr y cols., 2000). Sin embargo, tanto un estudio realizado en 1999 (Huang y cols., 1999), como dos estudios realizados en 2002 no encontraron ninguna asociación entre el G816C del gen del receptor HTR1B y la adicción al alcohol, ni tampoco frecuencias alélicas diferentes (Gorwood y cols., 2002; Kranzler y cols., 2002). Uno de los últimos estudios que se han realizado sobre este polimorfismo, informa de una asociación positiva, en la forma descrita por Lappalainen y colaboradores, esto es, alcoholismo con conducta antisocial, aunque la describe con un grado elevado de inconsistencia (Soyka y cols., 2004). Por tanto, estos hallazgos podrían confirmar la relación del polimorfismo con el alcoholismo antisocial pero dejan en el aire la relación de dicho polimorfismo con la adicción al alcohol per se.

Aparte del polimorfismo G816C, se han estudiado otros polimorfismos del gen, como el G261T y el C129T, sin resultado positivo (Sinha y cols., 2003). Hasta el momento, el hallazgo más novedoso y consistente parecía la asociación positiva entre la variante A-161T y la dependencia alcohólica, tanto a nivel de alelos como de genotipos en población Han taiwanesa (Sun y cols., 2002), sin embargo un estudio muy

## Introducción

reciente parece poner en duda esos resultados e informa que no se ha podido replicar dicha asociación (Lee y cols., 2009). También un estudio muy reciente obtuvo los mismos resultados que el trabajo de Sun y colaboradores (2002) en la asociación del alelo T del polimorfismo SNP A-161T y la adicción al alcohol en población Han china (Cao y cols., 2011).

Respecto a polimorfismos VNTR en el gen HTR1B, utilizando el programa “Tandem Repeat Finder” (Benson, 1999), se ha identificado un microsatélite consistente en la repetición de dos nucleótidos (TG)<sub>n</sub> situado 25.498pb hacia 3'. Se ha estudiado su posible relación con medidas de ansiedad y depresión, sin resultados positivos (Nash y cols., 2005).

A continuación se muestra una tabla con las investigaciones más significativas de la relación del gen HTR1B con la adicción al alcohol.

Tabla 9: Principales investigaciones que relacionan el gen HTR1B con la adicción al alcohol

| Autores                   | Población                                 | Relación HTR1B/Alcohol                                   |
|---------------------------|---|--|
| Lappalainen y cols., 1998 | Población finlandesa y nativos americanos | Relación G816C con alcoholismo antisocial en Finlandeses |
| Huang y cols., 1999       | Población caucásica                       | No Relación G816T y C129T                                |
| Fehr y cols., 2000        | Caucásicos alemanes                       | Relación alelo 816G y genotipo GG                        |
| Cigler y cols., 2001      | Diferentes poblaciones                    | No relación con ningún polimorfismo                      |
| Gorwood y cols., 2002     | Caucásicos franceses                      | No relación G816C  |
| Kranzler y cols., 2002    | Blancos caucásicos, afroamericanos        | No relación G816C  |
| Sun y cols., 2002         | Población taiwanesa Han                   | Relación A-161T y dependencia alcohol                    |

|                            |                         |   |
|----------------------------|-------------------------|---|
| <b>Sinha y cols., 2003</b> | Población caucásica     | No relación G261T y C129T                           |
| <b>Soyka y cols., 2004</b> | Población alemana       | Relación G816T con alcoholismo antisocial           |
| <b>Lee y cols., 2009</b>   | Población taiwanesa Han | No relación A-161T (rs130058) y dependencia alcohol |
| <b>Cao y cols., 2011</b>   | Población china Han     | Relación A-161T y dependencia alcohol (alelo T)     |

En el caso de la cocaína, se han llevado a cabo escasas investigaciones. Prácticamente, la única investigación reseñable es la llevada a cabo por Cigler y colaboradores, donde analizaron los polimorfismos detallados anteriormente para el alcohol más otros estudiados por primera vez (A1180G), sin encontrar asociación con la adicción a la cocaína (Cigler y cols., 2001). En el año 2011 se publicó un estudio sobre la adicción a la metanfetamina en población japonesa y tampoco se encontró ningún polimorfismo del HTR1B relacionado (Ujike y cols., 2011). Lo que si se ha observado en modelos animales es que la estimulación de los receptores HTR1B reduce la autoadministración de cocaína, proponiéndose esa vía como un camino para posibles psicofármacos (Pentkowski y cols., 2009).

En relación a los opiáceos, sólo se ha observado de este gen la existencia de un efecto protector contra la adicción a la heroína en sujetos caucásicos portadores del alelo G del polimorfismo SNP A1180G (Proudnikov y cols., 2006).

## Introducción

### 1.9.2.2.- Gen del receptor Serotoninérgico 1D (HTR1D)

El receptor 5-hidroxitriptamina 1D, (HTR1D), también se conoce como receptor de serotonina 5-HT-1D, 5-hidroxitriptamina 1D-alfa; HTR1DA y RDC4. Está ubicado en el locus 1p36.3-p34.3 (Figura 5).

Figura 5: Localización gen HTR1D



El receptor 1D es un autoreceptor acoplado a una proteína G. Weinshank y colaboradores (1992) informaron de la clonación, secuencia de aminoácidos, propiedades farmacológicas y acoplamiento como segundo mensajero de un par de genes del receptor humano 5-HT-1D, que denominaron alfa y beta por sus fuertes similitudes.

El único ligando identificado como selectivo para el receptor HTR1D es el sumatriptán, un fármaco antimigrañoso (Libert y cols., 1991). Polimorfismos del gen HTR1D se han relacionado con el TDAH (Li y cols., 2006) y con la anorexia nerviosa (Bergen y cols., 2003).

En un estudio reciente sobre las interacciones entre los genes serotoninérgicos en el Trastorno Límite de Personalidad no se halló asociación significativa entre este receptor y el trastorno (Ni, 2009).

Respecto a polimorfismos VNTR en el gen HTR1D, utilizando el programa "Tandem Repeat Finder" (Benson, 1999) se ha identificado un microsatélite consistente en la repetición de dos nucleótidos (CA)<sub>n</sub> situado 5.069pb hacia 3'. Se ha estudiado su posible relación con medidas de ansiedad y depresión, sin resultados positivos (Nash y cols., 2005).



Muy pocos estudios se han realizado en torno a este receptor y a su implicación en los trastornos adictivos. En un principio se pensó que los agonistas serotoninérgicos del receptor serotoninérgico 1D, como el sumatriptan, mediante un mecanismo de feedback negativo aumentarían el deseo de beber pero los estudios no confirman esta hipótesis (Vythilingum y cols., 2005). Sí se ha observado que en sujetos consumidores de alcohol, la administración de sumatriptan no produce un aumento de la hormona del crecimiento, cosa que si sucede en sujetos no consumidores, sugiriendo una alteración del receptor HTR1D (Coro y Vescovi, 1995). A pesar de ello, y en base a la literatura científica publicada hasta el momento, no parece que el receptor HTR1D juegue un papel relevante en la patofisiología del alcohol (Vythilingum y cols., 2005).

Respecto a la adicción a la cocaína y a los opiáceos, no se ha encontrado estudios hasta la fecha.

### **1.9.2.3.- Gen del receptor Serotoninérgico 2C (HTR2C)**

El receptor 5-hidroxitriptamina 2C, (HTR2C), también se conoce como receptor de serotonina 5-HT-2C, y previamente se le denominó receptor de serotonina 5-HT-1C (HTR1C). Está ubicado en el locus genético Xq24, se extiende cerca de 326Kb y engloba de cuatro a seis exones según la fuente de información (Figura 6) (Xie y cols., 1996; Drago y Serretti, 2009).

Figura 6: Localización gen HTR2C



Se trata de un receptor de la superficie celular acoplado a proteína G que estimula la fosfolipasa C, que a su vez hidroliza el bifosfato de

## ***Introducción***

fosfatidilinositol y lleva a la movilización intracelular de calcio y la activación de la proteína quinasa C. A su vez, el gen contiene múltiples intrones dentro de la región codificadora. El resto de genes de la familia: el 5HT1A, 5HT1B, 5HT1D y el 5HT4 regulan la actividad de la adenilato ciclasa y muestran una mayor similitud con la familia de genes de receptores adrenérgicos, al no contener intrones (Milatovich y cols.,1992).

Gurevich y colaboradores (2002) encontraron indicadores de un descenso total de la actividad del receptor en víctimas de suicidio con historia de depresión mayor. También se ha hipotetizado su posible participación en los síntomas negativos de la esquizofrenia (Alex y Pehek, 2007).

En 1995 se identificó un polimorfismo cys-to-ser (cisteína hacia serina) en el aminoácido 23 de la primera región hidrofóbica del receptor 5HT2C humano y se evaluó si esta sustitución de un aminoácido era responsable de una variante funcional del receptor. Sus resultados sugerían que las variantes del 5HT2C no difieren en su respuesta a la serotonina bajo condiciones psicológicas basales (Lappalainen y cols., 1995).

Respecto a los polimorfismos VNTR, se ha encontrado un microsatélite consistente en la repetición de dos nucleótidos  $(GT)_n$  en la región promotora del gen, 1.027pb hacia 5' (Yuan y cols., 2000). Dicho polimorfismo podría tener alguna implicación en la diabetes, sin embargo se ha estudiado su posible implicación con la depresión o la ansiedad sin un resultado positivo (Nash y cols., 2005).

Holmes y colaboradores (1998) encontraron una asociación entre la presencia del alelo ser23 y alucinaciones visuales en enfermos de Alzheimer; a la vez se encontró una asociación entre el polimorfismo

cys23-to-ser y la hiperfagia, por lo que se lo ha relacionado con el control del apetito en diversos estudios. Por un lado, algunos antipsicóticos (especialmente la clozapina) presentan efecto antagonista de este receptor, y ello podría contribuir a su propensión a aumentar el peso. A este respecto, Reynolds y colaboradores (2002) hallaron un polimorfismo genético SNP de la región promotora del gen HTR2C, -759C-T, que estaba asociado con el aumento de peso durante el tratamiento en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia. Miller y colaboradores (2005) comprobaron que los sujetos tratados con clozapina, no portadores del alelo T del polimorfismo -759C/T tenían un mayor riesgo de aumento de peso que aquellos no portadores.

Recientemente, se ha encontrado asociación significativa entre el trastorno límite de personalidad y este gen, mostrando altas frecuencias del alelo G del SNP rs6318 y, por tanto un mayor riesgo en los sujetos con genotipo homocigótico G/G. Asimismo, se han detectado interacciones significativas entre este receptor y otros implicados en la vía de la serotonina (TPH2, 5-HTT, MAO-A) (Ni, 2009).

Desde el principio se pensó que el gen del HTR2C estaría implicado de alguna forma en el inicio o desarrollo de la adicción al alcohol pero los sucesivos estudios, que tampoco han sido numerosos, no han podido corroborar dicha hipótesis. De hecho, en los estudios revisados no se ha encontrado ningún polimorfismo del gen HTR2C que lo relacione con el alcoholismo (Samochowiec y cols., 1999b; Himei y cols., 2000; Hill y cols., 2002; Mottagui-Tabar y cols., 2004; Johann y cols., 2003; Herman y Balogh, 2012).

## Introducción

A continuación se muestra una tabla con las principales investigaciones:

Tabla 10: Principales investigaciones que relacionan el gen HTR2C con la adicción al alcohol

| <b>Autores</b>                      | <b>Población</b>                             | <b>Relación HTR2C/Alcohol</b>   |
|-------------------------------------|--|---|
| <b>Samochowiec y cols., 1999b</b>   | Población alemana                            | <i>No Relación polimorfismo cys23-ser23 con S. Abstinencia y Delirium</i> |
| <b>Himei y cols., 2000</b>          | Población japonesa                           | <i>No Relación polimorfismo cys23-ser23</i>                               |
| <b>Hill y cols., 2002</b>           | Población caucásica, hispana y afroamericana | <i>No Relación polimorfismo cys23-ser23</i>                               |
| <b>Mottagui-Tabar y cols., 2004</b> | Población nórdica europea                    | <i>No Relación con los SNP: rs521018,rs498207,rs3813928 rs518147</i>      |
| <b>Johann y cols., 2003</b>         | Población alemana                            | <i>No Relación polimorfismo cys23-ser23</i>                               |

Lo único que se conoce del receptor serotoninérgico 2C en relación con la cocaína procede de los estudios animales. Se ha observado que la inyección de agonistas de este receptor en el Córtex Prefrontal y el núcleo Accumbens reduce los efectos reforzantes de la cocaína (Katsidoni y cols.,2011). No se han encontrado estudios en humanos hasta la fecha, en relación a posibles polimorfismos de este gen con la adicción a la cocaína y a los opiáceos.

#### 1.9.2.4.- Gen de la Triptófano Hidroxilasa (TPH)

El gen TPH es un gen importante del sistema nervioso central. Produce la enzima triptófano hidroxilasa, que es la enzima limitante en la biosíntesis de la serotonina. Su expresión se limita a unos tejidos especializados. Al enzima localizado en tejidos periféricos y la glándula pineal se le conoce como TPH1 y al que se expresa en el cerebro y las neuronas entéricas como TPH2 (Cote y cols., 2003).

El gen TPH1 está localizado en el locus 11p15.3-p14 y contiene 11 exones (Figura 7) (Craig y cols., 1991; Boularand y cols., 1990). Esta enzima está implicada en diversas funciones fisiológicas y se la ha relacionado con el inicio de la regeneración hepática y con la regulación de la formación ósea, junto con el receptor 5HT1B (Yadav y cols., 2008; Lesurtel y cols., 2006, Matsuda y cols., 2004).

Figura 7: Localización gen TPH1



En cuanto a la patología mental, la mayoría de trabajos se han centrado en los polimorfismos SNP y se ha asociado en diversos estudios la presencia del polimorfismo A218C de este gen con la presencia de conducta suicida, especialmente con métodos violentos en alcohólicos y mujeres con TLP (Nielsen, 1998; Bellivier y cols., 2004; Stefulj y cols., 2006; Zaboli, 2006). También se ha descrito una importante asociación entre la conducta suicida y los polimorfismos A779C/A218C (Li y cols., 2006b) siendo cuestionada posteriormente por encontrarse limitaciones metodológicas importantes (Sand, 2007). También se ha estudiado la relación entre los polimorfismos A218C y A-6526G del gen con el TDAH, observando que el haplotipo 218A/-6526G no se transmitía

## **Introducción**

significativamente a los sujetos con TDAH (Li y cols, 2006). Un reciente metaanálisis revela que el alelo A versus C en la posición 218 en el intrón 7 (rs1800532) del gen TPH1 se asocia consistentemente con susceptibilidad a padecer esquizofrenia (Allen y cols., 2008). Se ha visto que los polimorfismos del intrón 7 podrían ser muy susceptibles a la etnicidad de la población, pues se ha asociado al trastorno bipolar en población francesa (Bellivier y cols., 1998) pero no en británica o japonesa (McQuillin y cols., 1999; Kunugi y cols.,1999). En el año 2000 se informó de un polimorfismo VNTR situado 5687 pb hacia la región 3' del exón 11. Consiste en una repetición (CT)<sub>n</sub> (CA)<sub>n</sub> (CT)<sub>n</sub> y se han identificado 10 alelos según su longitud en pb, no habiéndose podido relacionar robustamente hasta el momento con ninguna patología (Paoloni-Giacobino y cols., 2000). Se ha observado un ligero efecto protector para la depresión del alelo de 198pb en mujeres, pero faltan más estudios para poder confirmarlo (Eley y cols., 2004).

Respecto a la personalidad, en un estudio llevado a cabo en población japonesa no se halló que el polimorfismo A218C afectara a los rasgos de personalidad medidos con el cuestionario de personalidad TCI de Cloninger (Suzuki y cols., 2007). Se ha sugerido que el gen pudiera tener efectos pleiotrópicos en el genotipo AC del alelo A779C, al verse implicado en la dependencia de nicotina y en ciertos rasgos de personalidad medidos con el Buss-Durkee-Hostility-Inventory, como la hostilidad indirecta y el negativismo (Reuter y Henning, 2005).

Las investigaciones en relación al alcohol se han centrado básicamente en el intrón 7. Se ha hipotetizado que ciertos polimorfismos localizados en dicho intrón podrían predisponer a ciertos individuos a desarrollar adicción al alcohol (Ishiguro y cols., 1999b). Los polimorfismos

A779C y A218C han sido los más estudiados a este respecto. Parece que el hallazgo que se observa más claramente, es una mayor frecuencia de los genotipos homocigóticos, tanto AA como CC, en dependientes de alcohol que en sujetos sanos, donde predominan los genotipos heterocigóticos (Anghelescu y cols., 2005). El alelo 779A se ha asociado con la dependencia alcohólica en población aborigen de Taiwan (Hsu y cols., 1998). En población finlandesa se ha asociado el alelo 779C con la adicción al alcohol siendo además dicha asociación más fuerte en ausencia de rasgos antisociales (Nielsen y cols., 1998) En población japonesa se ha observado una mayor frecuencia del alelo 218A en alcohólicos con historia de conductas antisociales (Ishiguro y cols., 1999b). El genotipo CC de los polimorfismos A218C y A779C parece relacionarse con una edad de inicio en el consumo de alcohol posterior que los genotipos AA o AC (Chung y cols., 2005).

El gen TPH2, también conocido como Triptófano Hidroxilasa Neuronal (NTPH), se ubica en el locus 12q21.1 (Figura 8) (Walther y cols., 2003).

**Figura 8: Localización gen TPH2**



Se ha estudiado la posible relación con el trastorno depresivo mayor, encontrando datos a favor (Zhang y cols., 2005c) y en contra (Garriock y cols., 2005), así como con el TDAH (Walitza y cols., 2005) y con el trastorno límite de la personalidad, indicando que su interacción con otros genes serotoninérgicos (5HT2C, 5HTT, MAO-A) puede jugar un papel en la susceptibilidad para el mismo (Ni y cols., 2009).

## Introducción

En la siguiente tabla se detallan las principales investigaciones del gen TPH en relación al alcohol:

Tabla 11: Principales investigaciones que relacionan el gen TPH con la adicción al alcohol

| <b>Autores</b>                  | <b>Población</b>             | <b>Relación TPH/Alcohol</b>   |
|---------------------------------|------------------------------|---|
| <b>Nielsen y cols., 1998</b>    | Población finlandesa         | <i>Relación alelo 779C del intrón 7</i>                                   |
| <b>Hsu y cols., 1998</b>        | Población aborigen de Taiwan | <i>Relación alelo 779<sup>a</sup> del intrón 7</i>                        |
| <b>Ishiguro y cols., 1999b</b>  | Población japonesa           | <i>Relación alelo 218A del intrón 7</i>                                   |
| <b>Anghelescu y cols., 2005</b> | Población caucásica          | <i>Mayor frecuencia genotipos AA y CC intrón 7</i>                        |
| <b>Chung y cols., 2005</b>      | Población coreana            | <i>Relación genotipos CC alelos 218 y 779 intrón 7 con edad de inicio</i> |

No se han encontrado estudios que relacionen el gen TPH y la adicción a la cocaína.

Los estudios del gen de la TPH y su asociación con el consumo de opiáceos son muy escasos. El más significativo es un estudio de 2008 en el que se concluye que el polimorfismo SNP rs1799913 del gen TPH1 interactuaría con el polimorfismo SNP rs7963720 del gen TPH2 y se asociarían con la adicción a la heroína (Nielsen y cols., 2008).



### 1.9.3.- Vía de la Monoamino-Oxidasa (MAO)

#### 1.9.3.1.- Gen de la Monoamino-Oxidasa A (MAO-A)

La MAO es una enzima mitocondrial, presente en las plaquetas y en el cerebro, implicada en la degradación de las aminas biógenas, tanto neurotransmisores como las procedentes de la dieta, por lo que su regulación es importante para el mantenimiento del estado mental. Existen dos tipos: la MAO-A, que degrada preferentemente serotonina, noradrenalina y dopamina, y la MAO-B que lo hace sobre todo con la feniletilamina y benzilamina (Shih, 1991). La feniletilamina está involucrada en la regulación del estado de ánimo y, estructuralmente, es muy similar a la amfetamina pudiendo causar, a niveles elevados, una psicosis similar (O'Reilly y Davis, 1994). Ambas tienen una elevada actividad en el tálamo, siendo superior la actividad de la MAO-A en zonas corticales y de la MAO-B en subcorticales (Fowler y cols., 2005).

Los genes de ambas MAO se clonaron en 1988 (Bach y cols., 1988). Se ubican en el locus génico Xp11.3 (MAOA) y Xp11.23 (MAOB), ambos genes alcanzan 60 kb, constan de 15 exones y muestran una organización exón-intrón idéntica (Figura 9) (Lan y cols., 1989; Levy y cols., 1989). Estos resultados, junto al estrecho ligamiento de los genes en el cromosoma X, sugieren que la MAO-A y la MAO-B derivaron de la duplicación de un gen ancestral común (Grimsby y cols., 1991).

Figura 9: Localización genes MAOA y MAOB



Desde hace más de treinta años que estas enzimas han despertado un interés particular en la psiquiatría genética, debido a la sugerencia de

## ***Introducción***

que una baja actividad podría considerarse un “marcador genético” para la esquizofrenia (Wyatt y cols., 1973).

Clásicamente, se ha relacionado la actividad MAO plaquetaria con rasgos específicos de personalidad, en especial aquellos relacionados con la búsqueda de sensaciones, evitación de la monotonía e impulsividad. Además, niveles bajos de actividad MAO y mutaciones en el gen MAO-A se han asociado con conductas violentas, criminales o impulsivas (Chen y cols., 2004b).

Debido a los efectos positivos de los inhibidores de la MAO-A en el tratamiento del trastorno de pánico, se ha venido estudiando la implicación de este gen en dicho trastorno. Más recientemente, se ha encontrado que en mujeres afectadas de trastorno de pánico, eran más frecuentes los alelos largos en la región promotora del gen (Deckert y cols., 1999).

Se ha relacionado el genotipo que implica altos niveles de expresión de la MAO-A con una menor tendencia a desarrollar conducta antisocial en personas que habían sufrido maltrato durante la infancia (Caspi y cols., 2002). Además, se ha relacionado en múltiples ocasiones con la presencia de conductas violentas y antisociales (Samochowiec y cols., 1999; Yang y cols., 2007; Guo y cols., 2008; Sjöberg y cols., 2008), llegando a considerarse un marcador neuroquímico de las mismas (Alia-Klein y cols., 2008).

Existe un polimorfismo VNTR de 30pb del gen de la MAO-A que afecta a la actividad de transcripción y que resulta en una actividad alta o baja de la MAO-A según el alelo. El alelo de 4 repeticiones expresa alta actividad y el de 3 baja actividad (Denney y cols., 1999; Sabol y cols., 1998). Los estudios sobre la influencia de la actividad de la MAO-A sobre ciertas conductas son muy diversos. Existen estudios que relacionan la

baja actividad de la MAO-A con agresión y conducta violenta (Buckholtz y Meyer-Lindenberg, 2008). Otros, en cambio, asocian la agresión impulsiva con elevada actividad de la MAO-A (Manuck y cols., 2000) y finalmente también se ha observado que ambos genotipos contribuyen a la agresión y a la violencia (Nelson y Trainor, 2007).

El papel de la MAO-A en la vulnerabilidad del alcoholismo no está nada clara, ya que se han obtenido resultados contradictorios en diferentes estudios. Algunos estudios relacionan la adicción al alcohol con el genotipo de baja actividad de la MAO-A (Contini y cols., 2006; Guindalini y cols., 2005b; Parsian y cols., 2003; Parsian y Cloninger., 2001; Samochowiec y cols., 1999; Parsian., 1998). Otros estudios no llegan a encontrar un efecto directo derivado de un genotipo concreto sino un mayor riesgo de padecer alcoholismo en los sujetos portadores del alelo de baja actividad expuestos a estresores ambientales (Ducci y cols., 2007; Nilsson y cols., 2007; Vanyukov y cols., 2007; Saito y cols., 2002). Y finalmente, un grupo de estudios encuentran una asociación entre el alcoholismo y el genotipo de alta actividad de la MAO-A (Gade y cols., 1998; Nilsson y cols., 2007b). En una muestra de población finlandesa se observó que el genotipo de alta actividad de la MAO-A actuaba como modulador entre el consumo de alcohol y las conductas violentas repetitivas (Tikkanen y cols., 2009).

En población china se ha visto que aunque el gen de la MAO-A por sí mismo no se asocia con la adicción al alcohol, ansiedad o depresión, parece que los alelos de 3 y 4 repeticiones VNTR de dicho gen modificarían los efectos protectores de la ALDH2\*2, siendo los efectos protectores mayores bajo la presencia del alelo de 4 repeticiones (alta actividad) (Lee y cols., 2010).

## Introducción

En la siguiente tabla se detallan las principales investigaciones que relacionan el gen de la MAO-A con la adicción al alcohol:

Tabla 12: Principales investigaciones que relacionan el gen MAO-A con la adicción al alcohol

| <b>Autores</b>  | <b>Población</b>                        | <b>Relación MAO-A/Alcohol</b>                                  |
|---|---|--|
| <b>Samochowiec y cols., 1999</b><br><b>Parsian y Cloninger., 2001</b><br><b>Parsian y cols., 2003</b><br><b>Guindalini y cols., 2005b</b> | Población alemana, caucásica, brasileña | <i>Relación alelo 3 (baja actividad)</i>                       |
| <b>Gade y cols., 1998</b><br><b>Nilsson y cols., 2007b</b>  | Población sueca, caucásica              | <i>Relación alelo 4 (alta actividad)</i>                       |
| <b>Tikkanen y cols., 2009</b>   | Población finlandesa                    | <i>Alelo 4 modulador consumo alcohol y conductas violentas</i> |
| <b>Lee y cols., 2010</b>  | Población china                         | <i>Relación alelo 3 y 4 con efectos protectores de ALDH2</i>   |

En consumidores de cocaína no hay prácticamente investigaciones. Se ha observado recientemente en consumidores crónicos de cocaína, que los que presentan el alelo de baja actividad del polimorfismo VNTR del gen MAO-A son más proclives a la pérdida de materia gris cerebral, especialmente en el Córtex Orbitofrontal (Alia-Klein y cols., 2011).

Casi ningún estudio ha buscado asociaciones entre polimorfismos de la MAO-A y la adicción a opiáceos. Los resultados muestran asociación del alelo de baja actividad del polimorfismo VNTR del gen MAO-A y la conducta antisocial pero no con la adicción a opiáceos por sí misma (Gerra y cols., 2004b).

### **1.9.3.2.- Gen de la Monoamino-Oxidasa B (MAO-B)**

La MAO-B se ha relacionado sobre todo con su papel en los fumadores (Fowler y cols., 1996), en la enfermedad de Parkinson (Wu y cols., 2001) y en la regulación emocional (Bortolato y Shih, 2011). Así mismo, en una muestra española, se ha relacionado un polimorfismo del gen de la MAO-B con la esquizofrenia, especialmente en mujeres (Gassó y cols., 2008). También se ha relacionado un polimorfismo VNTR (GT)<sub>n</sub> en el intrón 2 del gen con la enfermedad de Parkinson pero no todos los estudios confirman esta asociación (Mellick y cols., 2000; Mellick y cols., 1999). Otro estudio trató de relacionar este VNTR con ansiedad y depresión pero no obtuvo éxito (Nash y cols., 2005).

La historia de la investigación de la actividad plaquetaria de la MAO-B como marcador genético potencial del alcoholismo es contradictoria y muy discutida. En muchos estudios se ha registrado un nivel de actividad plaquetaria de la MAO-B diferente entre sujetos alcohólicos y sujetos sanos (Pandey y cols., 1988). Unos estudios apuntan a niveles enzimáticos bajos en impulsividad, búsqueda de sensaciones y alcoholismo tipo 2 de Cloninger (Cloninger y cols., 1981; von Knorring y cols., 1985; Pandey y cols., 1988; Sullivan y cols., 1990) mientras otros fracasan en mostrar estas asociaciones (Parsian y cols., 1995; Anthenelli y cols., 1998; Farren y Tipton., 1999; Whitfield y cols., 2000; Ruchkin y cols., 2005). A la vista de los resultados, se piensa que otras variables y/o factores pueden afectar a los niveles enzimáticos y confundir los resultados (Pombo y cols., 2008). Algunos estudios informan de un incremento transitorio de la actividad de la MAO-B durante la abstinencia temprana al alcohol, sugiriendo el pico máximo de actividad entre la primera y segunda semana tras la última ingesta. Esto ha dado pie a que algunos autores consideren la actividad de la MAO-B como un marcador biológico de

## Introducción

detección temprana del cese en el consumo de alcohol (Coccini y cols., 2002). También se ha observado que la baja actividad de la MAO-B no se relaciona únicamente con el alcoholismo tipo II sino que está presente en la adicción al alcohol por sí misma (Pombo y cols., 2008), independientemente de la edad de inicio y la presencia de conducta antisocial, que son las características del alcoholismo tipo II. En cualquier caso, se ha hecho referencia a la posible actividad de la MAO-B con relación a la adicción al alcohol pero no se han encontrado casi estudios donde se relacionen polimorfismos concretos de la MOA-B con la susceptibilidad al consumo de alcohol. Tan sólo uno que analizaba un polimorfismo SNP G/A del gen de la MAO-B no encontró dicha asociación (Mokrović y cols., 2008).

A continuación, se presentan las principales investigaciones en relación a la actividad de la MAO-B y la adicción al alcohol

**Tabla 13: Principales investigaciones que relacionan el gen MAO-B con la adicción al alcohol**

| <b>Autores</b>   | <b>Población</b>   | <b>Relación MAO-B/Alcohol</b>                             |
|--|--|---|
| <b>von Knorring y cols., 1985<br/>Pandey y cols., 1988<br/>Sullivan y cols., 1990</b>                            | Población finlandesa, caucásica y afroamericana                        | <i>Niveles bajos con alcoholismo tipo 2</i>               |
| <b>Pombo y cols., 2008</b>   | Población caucásica  | <i>Niveles bajos con alcoholismo tipos 1 y 2</i>          |
| <b>Parsian y cols., 1995<br/>Anthenelli y cols., 1998<br/>Farren y Tipton., 1999<br/>Whitfield y cols., 2000</b> | Población caucásica, latina, afroamericana, asiática, nativa americana | <i>No relación</i>  |
| <b>Coccini y cols., 2002</b>   | Población caucásica  | <i>Incremento de actividad en síndrome de abstinencia</i> |
| <b>Mokrovic y cols., 2008</b>  | Población caucásica  | <i>No relación SNP G/A y alcoholismo tipo2</i>            |

No se han encontrado investigaciones que relacionen polimorfismos del gen de la MAO-B con la adicción a la cocaína o los opiáceos.





# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





## **2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1.- Hipótesis**

Una cuestión central en lo referente a la etiología de la adicción a drogas abarca si los factores de riesgo, genéticos y ambientales, llevan al individuo al consumo de una sustancia específica o a una amplia variedad de ellas. De acuerdo con la literatura científica, que ha abordado esta cuestión, los resultados tienden a afirmar en general que los factores genéticos y ambientales no son específicos para una sustancia sino que predisponen a una vulnerabilidad general a la adicción (Handelsman y cols., 1993; Merikangas y cols., 1998; Bierut y cols., 1998; Karkowski y cols., 2000; Kendler y cols., 2003). Aún así, algunos estudios refieren una vulnerabilidad específica para algunas sustancias concretas, como el caso de la heroína (Tsuang y cols., 1998) e incluso autores que abogan por una vulnerabilidad general, llegan a postular la posible existencia de especificidad para ciertas sustancias como la nicotina y la cafeína (Kendler y cols., 2007). Dentro de este marco científico, la hipótesis que plantea el presente trabajo es que no existen diferencias en los marcadores genéticos estudiados según la sustancia adictiva, puesto que lo que se hereda es una vulnerabilidad adictiva general y no específica, siendo el ambiente el que determina la sustancia.

## **2.2.-Objetivos generales**

1. Analizar polimorfismos VNTR de los genes estudiados de las vías dopaminérgica, serotoninérgica y de la MAO implicados en la adicción, así como su relación con los antecedentes familiares de adicción y de enfermedad mental en la adicción al alcohol, cocaína y opiáceos.
2. Estudiar la influencia de los antecedentes familiares de adicción y de enfermedad mental en la adicción al alcohol, cocaína y opiáceos.

## **2.3.- Objetivos específicos**

1. Analizar polimorfismos VNTR de los genes DBH, DRD5, TH, HTR1B, HTR1D, HTR2C, TPH, MAO-A y MAO-B en la adicción al alcohol, cocaína y opiáceos en una muestra de sujetos policonsumidores.
2. Analizar las puntuaciones de los antecedentes familiares de consumo de alcohol, consumo de drogas y enfermedad mental y su relación con el diagnóstico de adicción en una muestra de sujetos policonsumidores.
3. Analizar puntuaciones de los antecedentes familiares de consumo de alcohol, consumo de drogas y enfermedad mental con los polimorfismos VNTR de los genes DBH, DRD5, TH, HTR1B, HTR1D, HTR2C, TPH, MAO-A y MAO-B en la adicción al alcohol, cocaína y opiáceos en una muestra de sujetos policonsumidores.

# MATERIAL Y MÉTODOS





## **3.- MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1.- Muestra**

La muestra se obtuvo por muestreo consecutivo de los pacientes que acudían a recibir tratamiento tanto a nivel hospitalario, en la Unidad de Desintoxicación Hospitalaria (UDH) del Hospital Clínico Universitario de Valencia, como a nivel ambulatorio en las Unidades de Conductas Adictivas (UCA) de San Marcelino y Padre Porta de Valencia y en el Programa de Patología Dual de la UCA de Alzira. El trabajo de campo se realizó desde enero de 2005 hasta diciembre del mismo año.

La muestra, tras eliminar los sujetos no caucásicos, quedó compuesta por 302 sujetos. En la UDH se obtuvieron 178 pacientes mientras que 124 se obtuvieron de las unidades ambulatorias descritas. Durante el primer cuatrimestre del año se seleccionaron sujetos en la UCA de Padre Porta, durante el segundo cuatrimestre en la de San Marcelino y durante el tercer cuatrimestre en la de Alzira.

#### **3.1.1.- Criterios de inclusión**

- Edad comprendida entre los 18 y los 65 años.
- Sufrir adicción de alguna de estas sustancias: opiáceos, cocaína, alcohol.
- No tener patología del eje I diferente a la adicción. En los 178 pacientes de la UDH según la historia clínica del paciente, en los 125 restantes por medio de la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional MINI (Sheehan y cols., 1998).
- Saber leer y escribir.
- Aceptar voluntariamente la participación en el estudio firmando el consentimiento informado diseñado a tal efecto.

### **3.1.2.- Criterios de exclusión**

- Edad menor de 18 o mayor de 65 años.
- Sufrir alguna patología del eje I además de la adicción.
- No saber leer ni escribir.
- Presentar un déficit intelectual o un marcado deterioro psico-orgánico que impidiera la realización de las pruebas psicométricas.
- Raza diferente de la caucásica o nacidos fuera de España.
- No aceptar voluntariamente la participación en el estudio.

### **3.2.- Pruebas psicométricas**

#### ***EuropASI***

La versión europea del Addiction Severity Index (EuropASI) (Kokkevi y Hartgers, 1995) es una entrevista semiestructurada diseñada para recoger de forma estandarizada información relevante sobre aspectos de la vida del paciente, que pudieran haber contribuido a su proceso de abuso-dependencia de alcohol y otras drogas. Dicha entrevista explora las siguientes áreas:

1. Situación médica.
2. Empleo y soportes.
3. Uso de alcohol
4. Uso de drogas
5. Situación legal
6. Relaciones sociofamiliares
7. Estado psiquiátrico



En el contexto del EuropASI se define gravedad como la necesidad de tratamiento en el caso de que éste no exista o como la necesidad de implementación de tratamiento adicional. En cada una de las áreas, el entrevistador, teniendo en cuenta la impresión subjetiva del paciente, establece un índice de gravedad. El rango de las puntuaciones posibles de gravedad para cada una de las diferentes áreas problema, oscila entre 0 (ausencia del problema) y 9 (problema extremo):

- 0-1 no hay problema real, y no está indicado el tratamiento, ayuda o diagnóstico.
- 2-3 problema leve, no es necesario el tratamiento, ayuda o diagnóstico.
- 4-5 problema moderado, está indicado algún tipo de tratamiento, ayuda o diagnóstico.
- 6-7 problema considerable, el tratamiento, ayuda o diagnóstico es necesario.
- 8-9 problema extremo, el tratamiento, ayuda o diagnóstico es absolutamente necesario.

El EuropASI es un instrumento básico para la práctica clínica, ya que permite realizar un diagnóstico multidimensional de los problemas de adicción, evaluar su gravedad y ponerlos en un contexto bio-psico-social. Al proporcionar un perfil del paciente en distintas áreas de su vida permite un diagnóstico comprensivo y facilita la planificación de la intervención terapéutica más apropiada para cada paciente. También es de gran utilidad en tareas de investigación, ya que permite emplear sus puntuaciones como variable dependiente para comparar pacientes. De hecho, el EuropASI, fue una adaptación llevada a cabo por un grupo de investigación con la intención de tener un instrumento con el que poder

## **Material y Métodos**

comparar pacientes dependientes de alcohol y otras drogas de diferentes países europeos (González y cols., 1998).

El EuropASI tiene la misma estructura para todas las áreas: ítems objetivos, autoevaluación del paciente, evaluación de la gravedad por parte del entrevistador y puntuación de validez de la información obtenida, realizada también por el entrevistador. La parte inicial de ítems objetivos trata de percibir los problemas reales que tiene el paciente en esa área. Algunos de esos ítems objetivos han demostrado ser más importantes para una estimación válida de la gravedad por lo que se les denomina ítems críticos y han de ser tenidos preferentemente en cuenta por el entrevistador a la hora de establecer las puntuaciones de gravedad. La escala de autoevaluación del paciente está compuesta por dos ítems que evalúan las molestias o preocupaciones y el grado de importancia del tratamiento para los problemas identificados en la parte objetiva del paciente. Para realizar estas evaluaciones subjetivas los pacientes utilizan una escala tipo Likert de 5 puntos, con las siguientes equivalencias:

- 0 = Nada / Ninguna
- 1 = Leve
- 2 = Moderada
- 3 = Considerable
- 4 = Extrema

La tercera sección corresponde a la evaluación de la gravedad de esa área que realiza el investigador teniendo en cuenta la información objetiva, especialmente los ítems críticos, y la información subjetiva proporcionada por el paciente en su autoevaluación. Finalmente, en la sección de evaluación de la validez de la información proporcionada por el paciente el entrevistador debe calificar la existencia de una imagen distorsionada del paciente y de incapacidad de este para comprender las

cuestiones. De esta manera se obtiene un perfil de la gravedad del paciente en cada una de las áreas problema y es posible establecer un proceso de intervención uniforme que garantice el equilibrio entre las diferentes áreas de la vida del paciente que tradicionalmente están ligadas a los problemas de adicción (Bobes y cols., 2007).

### ***IPDE***

El International Personality Disorders Examination (IPDE) (Loranger y cols., 1994), es una entrevista semiestructurada, cuyo propósito es identificar rasgos y conductas relevantes para la evaluación de los criterios diagnósticos de los distintos trastornos de la personalidad según criterios DSM-IV y/o CIE-10. Este cuestionario cuenta además con un breve Cuestionario de Evaluación IPDE autoaplicado, de screening, en el que mediante preguntas de respuesta dicotómica (verdadero-falso) el paciente describe su conducta habitual en los últimos 5 años. Este breve cuestionario de screening proporciona al entrevistador una rápida información acerca de qué trastorno de la personalidad es probable que esté presente y, a continuación la administración del módulo completo del IPDE permite confirmar o descartar el diagnóstico del screening.

## **Módulo de evaluación de los antecedentes familiares**

Basado en el concepto de la genética cuantitativa de base mendeliana, en el que los efectos de los genes se van sumando hasta producir el fenotipo resultante (Ramírez y Egaña, 2003), se realizó una ponderación matemática modificada de los antecedentes familiares de adicción al alcohol, adicción a drogas y de enfermedad mental, en función de la proximidad genética (Sánchez-Elvira y cols., 2005). Se preguntó a cada sujeto si había observado en sus abuelos, padres, hermanos y tíos los fenotipos de

- Consumo de alcohol que causara problemas.
- Consumo de drogas que causara problemas.
- Enfermedad mental que necesitara tratamiento.

Si el familiar cumplía el fenotipo se puntuaba de la siguiente manera:

- Padre: 1 punto
- Madre: 1 punto
- Abuelos paternos: 0,5 puntos
- Abuelos maternos: 0,5 puntos
- Hermanos: 0,5 puntos
- Tíos paternos: 0,25 puntos
- Tíos maternos: 0,25 puntos

### **3.3.- Análisis Genético**

El proceso de extracción de ADN y genotipado de las muestras se hizo siguiendo el protocolo descrito por Freeman y colaboradores (2003). Las muestras fueron remitidas por correo al Institute of Psychiatry King's College adscrito al hospital Maudsley de Londres para ser analizadas por su equipo (Freeman y cols., 1997). A partir de una pieza de algodón que los sujetos debían frotar por el interior de las mejillas durante al menos 30 segundos, se obtuvo una muestra de células epiteliales para la extracción del ADN. Los tubos conteniendo los algodones fueron almacenados a temperatura ambiente, garantizando la confidencialidad de los mismos hasta ser enviados por correo al laboratorio.

Por una cuestión de eficiencia con el presupuesto del proyecto se eligieron genes de dos tipos:

- Genes que servían para medir la validez de la muestra genética e informaban de que el procedimiento técnico se había realizado correctamente, excluyéndose del análisis estadístico por no ser de las vías neurotransmisoras seleccionadas. Estos marcadores fueron:
  - CYAR CYP19 (Cytochrome P450, subfamilia X1X)
  - FABP (Fatty Acid Binding Protein)
  - PLA2A (Phospholipase A2)
  - Marcador TH
  - D16S519
  - D18S51
  - D17S798
  - D1S255
  - D3S1300
  - D14S74
  - D22S264

- Polimorfismos VNTR de diversos genes de las vías implicadas:
  - Vía Dopaminérgica: DBH, DRD5, TH.
  - Vía Serotoninérgica: HTR1B, HTR1D, HTR2C, TPH.
  - Vía de la Monoaminoxidasa: MAO-A, MAO-B.

Se ha evaluado si los diferentes polimorfismos están en equilibrio de Hardy-Weinberg en la muestra y los polimorfismos analizados cumplían dicho equilibrio excepto los polimorfismos de los genes DBH, DRD5, 5HT1B y MAO-A.

La ley de Hardy-Weinberg postula que en una población sometida a unas condiciones determinadas las frecuencias de los alelos se mantienen estables durante sucesivas generaciones y las frecuencias genotípicas también se mantienen constantes debido a que dependen exclusivamente de las frecuencias alélicas. Cuando no se dan las condiciones necesarias para que se cumplan estos presupuestos, aparecen alelos nuevos en la población o bien las frecuencias alélicas cambian (Novo, 2007).

La ecuación de la ley en el caso de un gen con dos alelos es:

$$(p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2; \text{ siendo } p \text{ y } q \text{ las frecuencias de los alelos.}$$

Para un gen con tres alelos la ecuación quedaría de la forma:

$$(p+q+r)^2 = p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2pr + 2qr; \text{ siendo } p, q \text{ y } r \text{ frecuencias de los alelos.}$$

## **Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) para la identificación de polimorfismos VNTR**

Para los análisis genéticos de los polimorfismos VNTR se utilizó la PCR multiplex, que es una variante de la PCR donde se emplean dos o más pares de cebadores en un único tubo para amplificar simultáneamente múltiples segmentos de ADN. Dichos análisis genéticos fueron llevados a cabo por técnicos del Institute of Psychiatry King's College de Londres.

La PCR permite copiar de forma exponencial una zona concreta del genoma y es la técnica de amplificación de ácidos nucleicos más utilizada. Básicamente, la PCR emula en un tubo de ensayo el proceso de síntesis de ADN que tiene lugar en la naturaleza amplificando fragmentos de ácidos nucleicos de forma exponencial. El proceso se lleva a cabo de forma cíclica en un termociclador y cada uno de los ciclos consta de tres fases. En la primera denominada de desnaturalización, se calienta el ADN extraído de la muestra biológica a 95-98°C, ya que a esas temperaturas se rompen los puentes de hidrógeno que mantienen unidas las dos hebras del ADN y éstas se separan. A continuación, en la fase de hibridación se produce el acoplamiento de los cebadores o *primers*, que son moléculas de ADN monocatenario previamente diseñadas, que se unen al lugar complementario de la hebra del ADN diana previamente desnaturalizado. Esta fase se produce a 45-65°C durante 30-90 segundos, dependiendo de la longitud y secuencia de las bases de los cebadores que oscilan de 18 a 30pb. Los cebadores son necesarios porque todas las polimerasas necesitan un fragmento de cadena doble de ADN que les indique dónde comenzar a incorporar nucleótidos. Finalmente, una vez acoplados los cebadores al ADN, la polimerasa comienza a actuar incorporando los nucleótidos presentes en la mezcla y sintetizando así una copia de cada

## **Material y Métodos**

una de las dos hebras del ADN diana. Esta última fase tiene lugar a 70-75°C durante 30-180 segundos. Así pues, este proceso se repite  $n$  veces, de tal modo que en condiciones ideales se obtendrían  $2^n$  copias de la región adyacente a la zona complementaria a los cebadores. Una vez terminada la serie de ciclos es preciso detectar e identificar el ADN producto de la reacción, lo cual se logra por medio de diversas técnicas (Diazaraque y cols., 2002).

Para la totalidad de marcadores, los cebadores sentido y antisentido se combinaron de manera equivalente para crear un único reactivo. Todos los cebadores para la reacción de la PCR se optimizaron para trabajar en una única reacción. Las condiciones en las que se realizó la PCR multiplex fueron desnaturalización inicial a 95°C durante 4 minutos seguida de 30 ciclos de desnaturalización a 95°C durante un 1 minuto, alineamiento a 60°C durante 1 minuto y extensión a 72°C durante 1 minuto. Se completó con una extensión final a 72°C durante 10 minutos. Los productos de la PCR se analizaron por separación mediante electroforesis capilar utilizando el analizador genético ABI3100 de la empresa PE Biosystems. Los resultados fueron analizados con el programa Genemapper™ versión 2.0 de PE Biosystems (Nash y cols., 2005).



### **3.4.- Tipos de estudio**

Se han llevado a cabo tres clases de estudio:

- *Estudio de asociación genética*: donde se relacionan los diferentes polimorfismos genéticos con la adicción al alcohol, cocaína y opiáceos
- *Estudio familiar*: donde se relacionan los antecedentes familiares de consumo de alcohol, drogas y enfermedad mental con la adicción al alcohol, cocaína y opiáceos.
- *Estudio mixto familiar-genético*: donde se relacionan los polimorfismos genéticos con los antecedentes familiares de consumo de alcohol, drogas y enfermedad mental. Se pretende averiguar si hay un determinado fenotipo familiar que se asocia con un determinado polimorfismo genético.

Estos tres estudios se han llevado a cabo dividiendo la muestra de población siguiendo tres criterios:

1. Muestra total, n= 302 sujetos.
2. Sujetos, extraídos de la muestra total, adictos a lo largo de su vida únicamente al alcohol, a la cocaína o a los opiáceos, considerándolo el grupo de sujetos puros (n=69).
3. Sujetos, extraídos de la muestra total, que presentaban adicciones comórbidas (alcohol-cocaína, alcohol-opiáceos, cocaína-opiáceos, alcohol-cocaína-opiáceos) (n=226).

### **3.5.- Análisis estadísticos**

Para cada polimorfismo se agruparon los alelos que presentaban una frecuencia menor al 10%, en el alelo denominado alelo 1000.

#### ***Muestra total***

Se crearon tres variables nominales dicotómicas respecto a cada una de las sustancias principales del estudio indicando si ese sujeto presentaba adicción o no a esa sustancia. Para ser diagnosticado de adicción a una sustancia el sujeto tenía que haber cumplido criterios de abuso y/o dependencia en algún momento de su vida. Un sujeto que cumplía criterios de adicción a más de una sustancia se incluía en el grupo de adictos a cada sustancia por separado.

- *Análisis de asociación genética:* Tablas de contingencia entre cada polimorfismo y cada adicción.
- *Análisis entre antecedentes familiares y adicción:* Prueba t para muestras independientes entre puntuación de antecedentes familiares y el grupo de adictos o no a cada sustancia principal.
- *Análisis entre antecedentes familiares y polimorfismos genéticos:* Análisis de varianza (ANOVA) entre puntuación de antecedentes familiares y los polimorfismos de cada gen.

Se realizó una regresión logística binaria en aquellos resultados que alcanzaron significación estadística con el propósito de estimar una probabilidad relacionada con el supuesto estudiado.

***Muestra sujetos puros y muestra de sujetos comórbidos***

- *Análisis de asociación genética:* Tablas de contingencia entre cada polimorfismo y cada adicción
- *Análisis entre antecedentes familiares y adicción:* ANOVA entre los antecedentes familiares y la variable adicción al alcohol, cocaína y opiáceos.
- *Análisis entre antecedentes familiares y polimorfismos genéticos:* ANOVA entre puntuación de antecedentes familiares y los polimorfismos de cada gen.

Se realizó una regresión logística binaria en aquellos resultados que alcanzaron significación estadística con el propósito de estimar una probabilidad relacionada con el supuesto estudiado.



# RESULTADOS





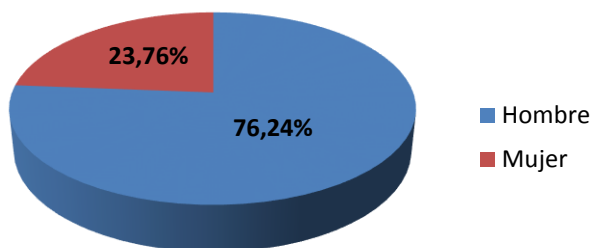
## 4.- RESULTADOS

### 4.1.-Resultados Descriptivos

#### 4.1.1.- Características Sociodemográficas

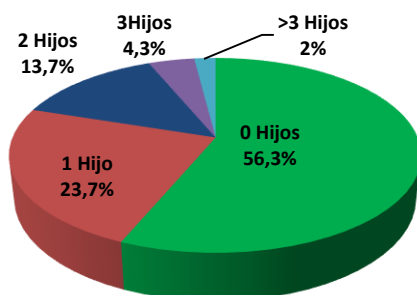
La edad media de los pacientes fue de 34,5 años ( $\sigma = 8,012$ ), siendo la distribución bimodal con modas de 31 y de 34 años. El 76,24% eran hombres y el 23,76% mujeres (Figura 10).

Figura 100: Género



El 56,3% no tenía hijos en el momento de la valoración, el 23,7% tenía un hijo, el 13,7% tenía dos hijos, el 4,3% tenía tres y el 2% tenía más de tres (Figura 11).

Figura 11: Número de hijos



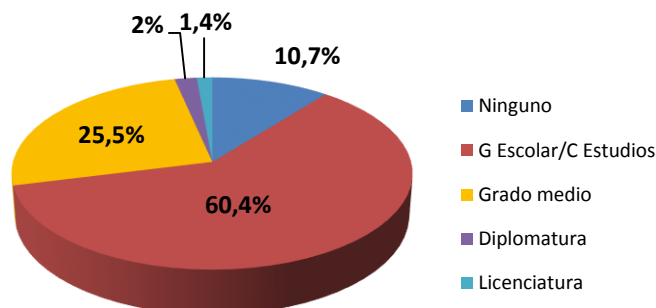
## Resultados

### 4.1.1.1 Datos respecto a formación y empleo

#### Grado Académico

El 10,7% no había cursado ningún estudio. El 60,4% habían cursado estudios primarios, obteniendo el graduado escolar o el certificado de estudios, el 25,5% tenían un grado medio equivalente al Bachillerato o a la Formación Profesional, un 2% había concluido una diplomatura universitaria y un 1,4% estaban en posesión de una licenciatura (Figura 12).

Figura 12: Grado académico conseguido

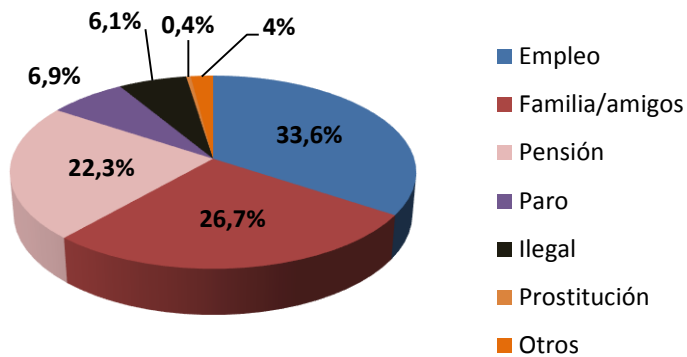


#### Principal fuente de ingresos

La principal fuente de ingresos era el empleo con un 33,6% seguido de las ayudas por parte de la familia y amigos con un 26,7%, de los ingresos obtenidos por la pensión que suponían un 22,3%, el subsidio del paro alcanzaba un 6,9%, un 6,1% obtenía sus principales ingresos de manera ilegal, un 0,4 mediante la prostitución y un 2% a través de otras fuentes (Figura 13).



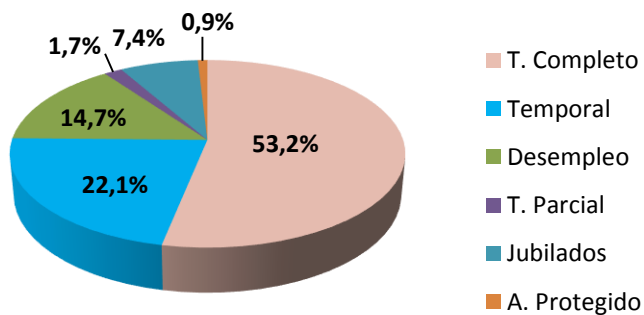
Figura 13: Principal fuente de ingresos



### Patrón de empleo

El 53,2% de la muestra trabajaba a tiempo completo, el 22,1% de manera temporal, el 14,7% se encontraba en situación de desempleo, el 1,7% a tiempo parcial, el 7,4% jubilados y el 0,9% en ambiente protegido (Figura 14).

Figura 14: Patrón de empleo

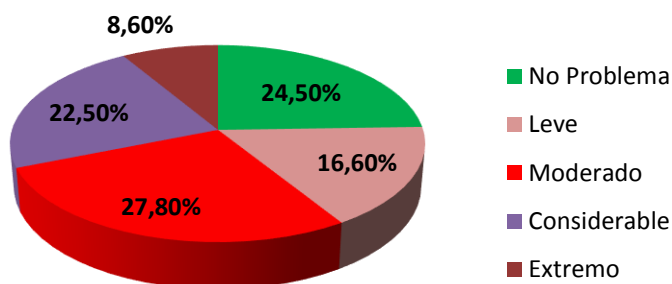


## Resultados

### Escala de gravedad de la Evaluación de empleo (EuropASI)

Se consideró que el 8,6% tenía un problema extremo en el ámbito del empleo, donde el tratamiento, ayuda o diagnóstico era absolutamente necesario. El 22,5% un problema considerable, donde el tratamiento, ayuda o diagnóstico era necesario. El 27,8% un problema moderado, donde se considera que está indicado algún tipo de tratamiento ayuda o diagnóstico. El 16,6% un problema leve, donde no es necesario el tratamiento, ayuda o diagnóstico y el 24,5% no presentaba ningún problema (Figura 15).

Figura 15: Escala de gravedad de la evaluación del empleo

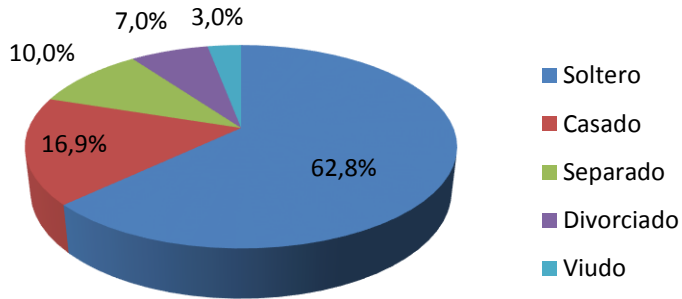


#### 4.1.1.2 Relaciones sociales y familiares

##### Estado civil

El 62,8% de los sujetos estaba soltero, el 16,9% casado, el 10% separado, el 7% divorciado y el 3% viudo (Figura 16).

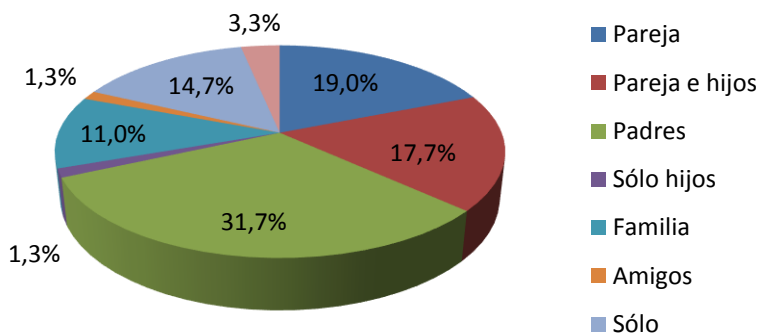
Figura 16: Estado civil



*Con quien convive*

El mayor porcentaje, que corresponde al 31,7% de la muestra, convía con sus padres, el 19% con la pareja, el 17,7% con pareja e hijos, el 14,7% solos, el 11% con más familia que pareja e hijos, el 1,3% con amigos, igual que aquellos que vivían sólo con los hijos, el restante 3,3% vivía en otras modalidades (Figura 17).

Figura 17: Con quién convive

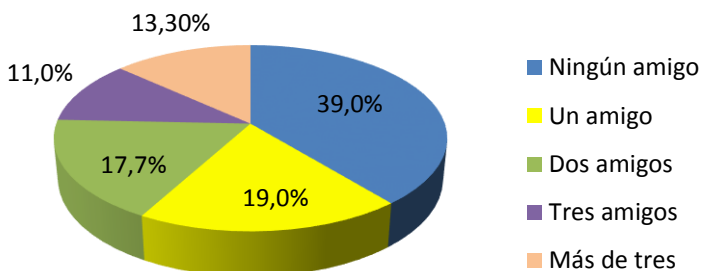


## Resultados

### Número de amigos íntimos

El 39% declaraba no tener ningún amigo íntimo, el 19% un único amigo, el 17,7% dos, el 11% tres amigos íntimos y el 13,3% restante más de tres (Figura 18).

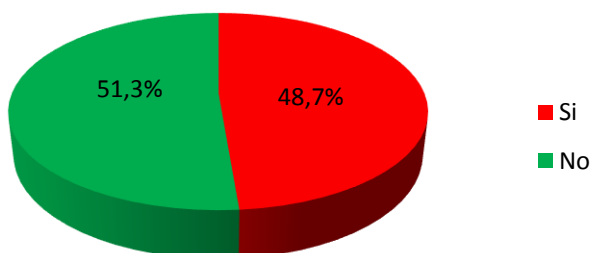
Figura 18: Número de amigos íntimos



### Abusos emocionales

El 48,7% refirieron haber recibido abuso emocional en algún momento de su vida. Un 70,8% de las mujeres de la muestra refirieron haberlos sufridos frente a un 41,7% de los hombres (Figura 19).

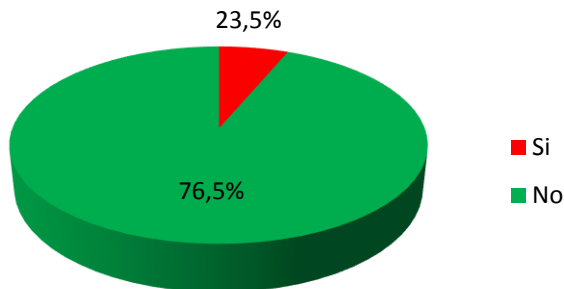
Figura 19: Abusos Emocionales



*Abusos físicos*

El 23,5% refirieron haber recibido abuso físico en algún momento de su vida. Dentro de ese 23,5% el 54,9% (n=39) eran mujeres que refirieron haberlos sufrido frente al 45,1% (n=32) de los hombres (Figura 20).

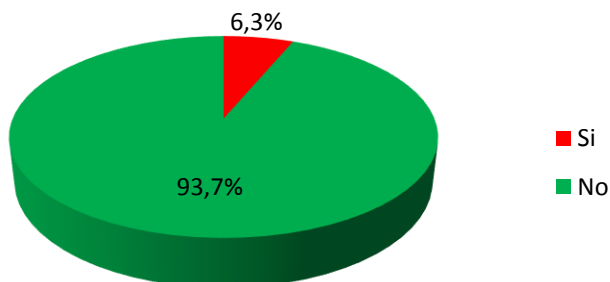
Figura 20: Abusos físicos



*Abusos sexuales*

El 6,3% refirieron haber recibido abusos sexuales en algún momento de su vida. Dentro del 6,3% el 63,2% (n=12) eran mujeres que refirieron haberlos sufrido frente al 36,8% (n=7) de los hombres (Figura 21).

Figura 21: Abusos sexuales

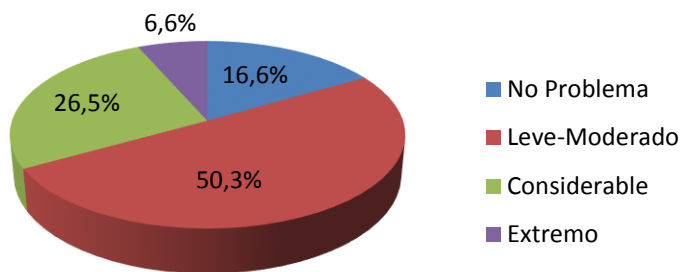


## Resultados

### *Escala de gravedad de la evaluación del área social (EuropASI)*

El 16,6% no presentaba un problema en esta área, el 50,3% presentaba un problema leve o moderado, el 26,5% presentaba un problema en el área social considerable y el 6,6% presentaba un problema extremo (Figura 22).

**Figura 22: Escala de evaluación social**

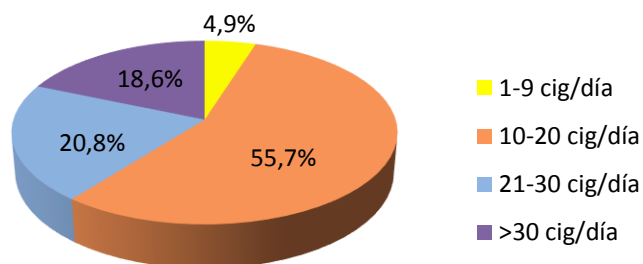


#### 4.1.2.- Características de la Adicción

##### *Diagnósticos en el momento de la evaluación*

El tabaco resultó la sustancia que con más frecuencia consumían los sujetos en el momento de la evaluación, pues la gran mayoría de la muestra (94,6%) fumaba. El 4,9% fumaba entre 1 y 9 cigarrillos al día, el 55,7% fumaba entre 10 y 20 cigarrillos al día, el 20,8% fumaba entre 21 y 30 cigarrillos al día y el 18,6% fumaba más de 30 cigarrillos al día (Figura 23).

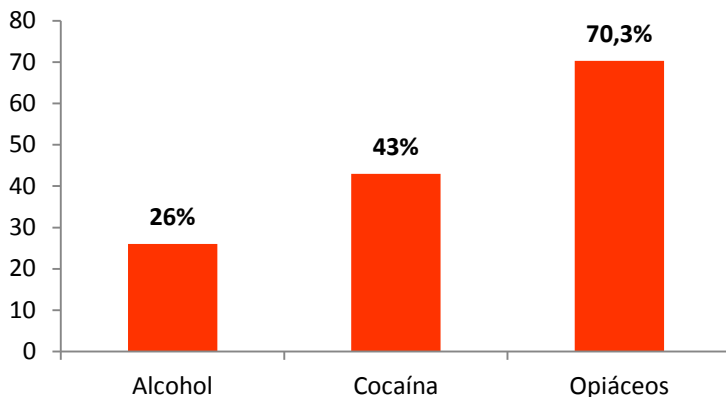
**Figura 23: Número de cigarrillos por día**



## Resultados

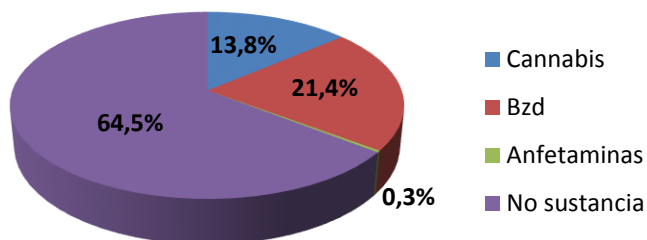
Respecto a las tres sustancias principales, en el momento de la evaluación el 70,3% (n=213) presentaba dependencia actual a los opiáceos pura o comórbida, el 26% (n=79) al alcohol y el 43% (n=130) a la cocaína (Figura 24).

Figura 24: Diagnósticos sustancias principales en el momento de la evaluación



En relación a otras sustancias, en el momento de la evaluación el 13,8% (n=42) cumplía criterios de dependencia al cannabis, el 21,4% (n=65) a las benzodiacepinas, el 0,3% (n=1) a las anfetaminas, el 64,5% (n=194) restante no cumplía criterios de dependencia para otra sustancia adicional (Figura 25).

Figura 25: Diagnóstico resto de sustancias momento de la evaluación



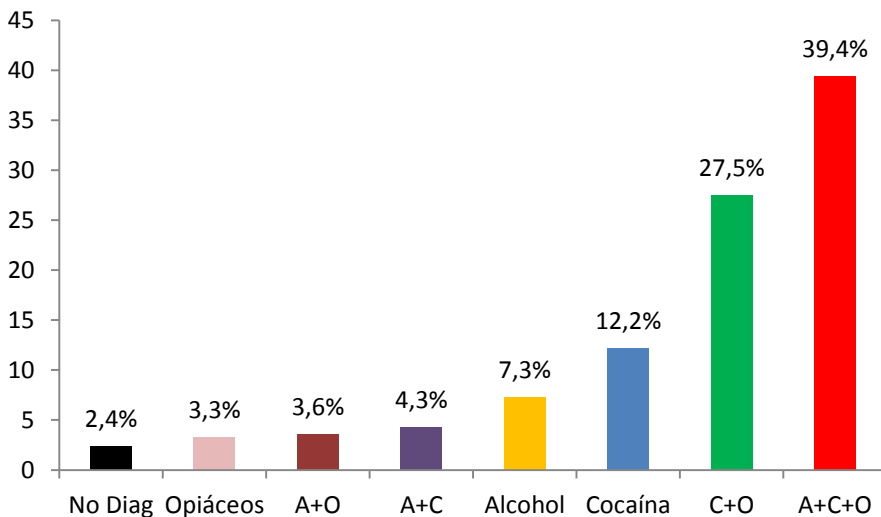


### Diagnósticos adicción al alcohol, cocaína y opiáceos a lo largo de la vida

Se considera que un sujeto presenta adicción a una sustancia cuando haya cumplido o cumpla criterios de abuso y/o dependencia pasada o actual para esa sustancia. Según lo descrito anteriormente, y considerando las combinaciones entre las tres sustancias principales del estudio, la muestra de sujetos presentaba la siguiente distribución de adicciones (Figura 26):

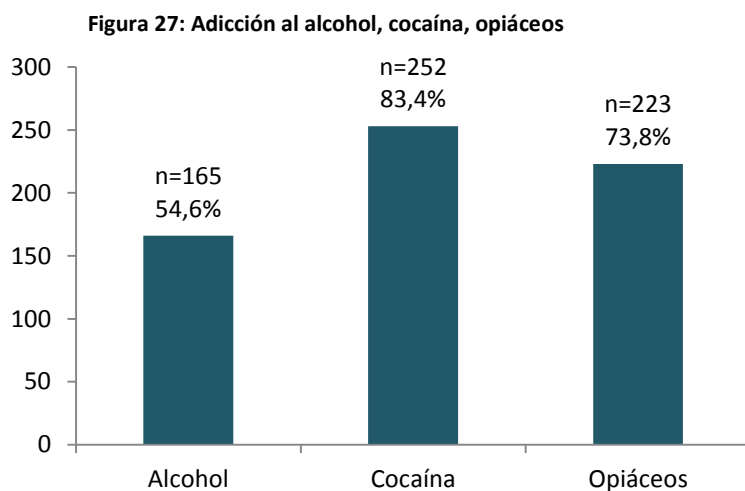
- Adicción al alcohol: 7,3% (n=22)
- Adicción a la cocaína: 12,2% (n=37)
- Adicción a los opiáceos: 3,3% (n=10)
- Adicción Alcohol+Cocaína (A+C): 4,3% (n=13)
- Adicción Alcohol+Opiáceos (A+O): 3,6% (n=11)
- Adicción Cocaína+Opiáceos (C+O): 27,5% (n=83)
- Adicción Alcohol+Cocaína+Opiáceos (A+C+O): 39,4% (n=119)
- No adicción: 2,4% (n=7)

Figura 26: Diagnósticos adicción a lo largo de la vida



## Resultados

Al contabilizar los sujetos que padecen o han padecido adicción a cada una de las sustancias principales del estudio, teniendo en cuenta que pueden presentar comórbidamente otra adicción, se observa que 165 sujetos (54,6%) presentaban adicción (presente o pasada) al alcohol, 252 sujetos (83,4%) presentaban adicción (presente o pasada) a la cocaína y 223 sujetos (73,8%) presentaban adicción (presente o pasada) a los opiáceos (Figura 27).

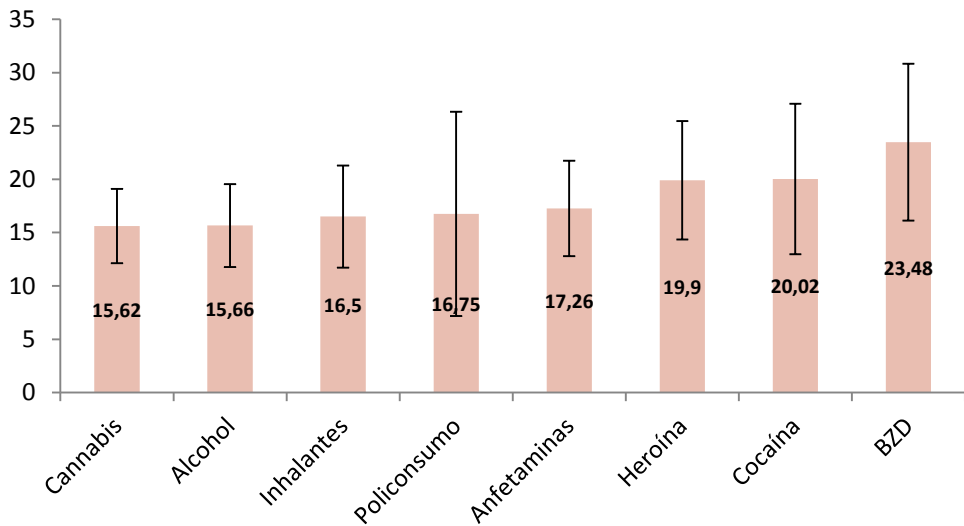


### *Edad de inicio en el consumo de sustancias*

Las dos sustancias que presentaban una media de edad de inicio en años menor eran el alcohol a dosis medias ( $\bar{X} = 15,66$ ;  $\sigma = 3,881$ ) y el cannabis ( $\bar{X} = 15,62$ ;  $\sigma = 3,482$ ), seguidas de los inhalantes ( $\bar{X} = 16,50$ ;  $\sigma = 4,791$ ), el policonsumo (más de una sustancia) ( $\bar{X} = 16,75$ ;  $\sigma = 9,578$ ), anfetaminas ( $\bar{X} = 17,26$ ;  $\sigma = 4,465$ ), heroína ( $\bar{X} = 19,90$ ;  $\sigma = 5,555$ ), cocaína ( $\bar{X} = 20,02$ ;  $\sigma = 7,065$ ) y benzodiacepinas ( $\bar{X} = 23,48$ ;  $\sigma = 7,352$ ) (Figura 28).

La vía preferida en el consumo de heroína fue fumada y para la cocaína la vía nasal.

Figura 28: Edad media (años) de inicio en el consumo de sustancias



#### 4.1.3.- Trastornos de la personalidad

Un 50,2% (n=152) de la muestra presentaba un trastorno de la personalidad en el momento de la evaluación (Figura 29). El trastorno más frecuente fue el límite con un 17,2% (n=52), seguido del no especificado con un 15,5% (n=47) y el antisocial con un 13,2% (n=40); mientras el resto de los trastornos de la personalidad presentan porcentajes bastante más bajos (Figura 30).

## Resultados

Figura 29: Presencia de Trastorno de la Personalidad

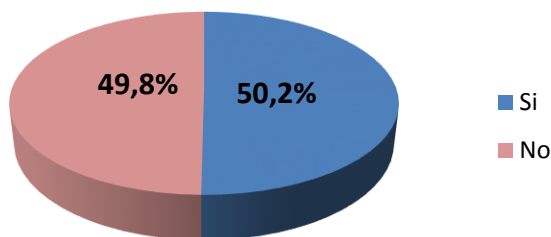
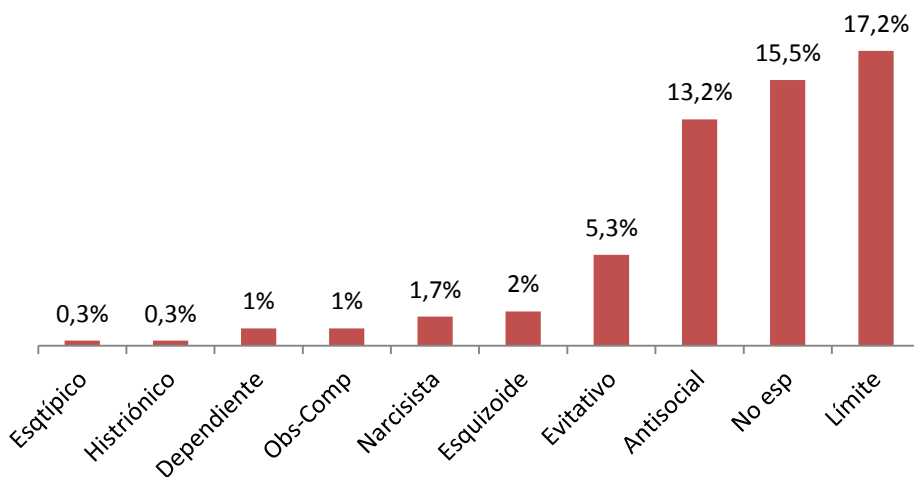


Figura 30: Trastornos de la Personalidad presentes en el momento de la evaluación



### Adicción al alcohol

De los 166 sujetos que presentaban adicción al alcohol un 54,8% (n=91) fueron diagnosticados con un trastorno de la personalidad comórbido, siendo el antisocial (18,7%), el límite (18,1%) y el no especificado (16,9%) los más frecuentes (Figura 31).

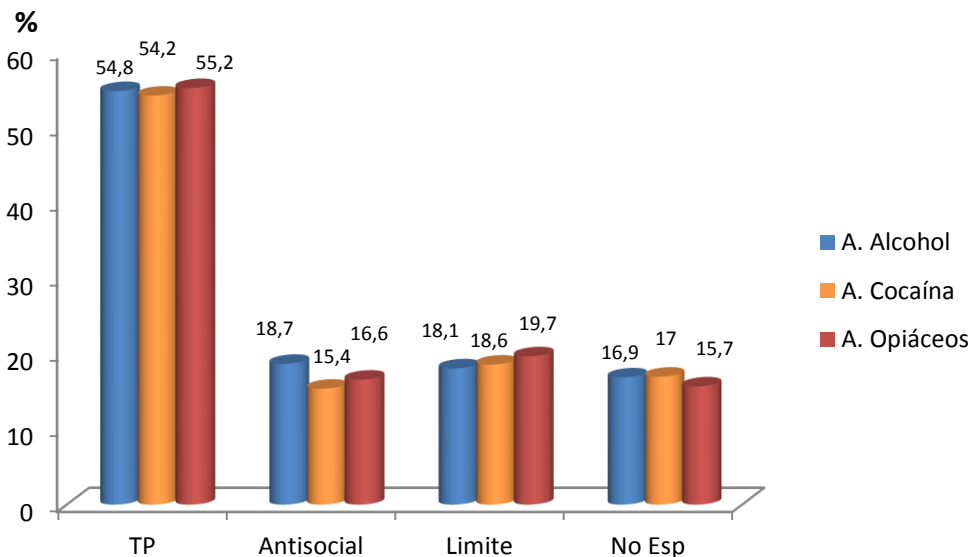
*Adicción a la cocaína*

De los 253 sujetos que presentaban adicción a la cocaína, un 54,2% (n=137) fueron diagnosticados con un trastorno de la personalidad comórbido siendo el límite (18,6%), el no especificado (17%) y el antisocial (15,4%) los más frecuentes (Figura 31).

*Adicción a los opiáceos*

De los 223 sujetos que presentaban adicción a los opiáceos, un 55,2% (n=123) fueron diagnosticados con un trastorno de la personalidad comórbido siendo el límite (19,7%), el antisocial (16,6%) y el no especificado (15,7%) los más frecuentes (Figura 31).

**Figura 31: Porcentaje Trastornos de la Personalidad más frecuentes en adicción alcohol, cocaína y opiáceos**



## Resultados

### 4.1.4.- Frecuencia de los marcadores genéticos

A continuación se exponen los resultados obtenidos en las muestras genéticas de los distintos marcadores. Los polimorfismos cuyas frecuencias no superaban el 10% se han agrupado dentro del alelo 1000.

#### DBH

El polimorfismo VNTR de mayor frecuencia fue el de 319pb, pues estaba presente en el 41,2% de sujetos. La distribución de frecuencias alélicas y su porcentaje se observa en la tabla 14.

Tabla 14: Frecuencia alélica del gen DBH

| Polimorfismo (pb) | Frecuencia (%) |
|-------------------|----------------|
| 209               | 93 (17)        |
| 301               | 121 (22,1)     |
| <b>319</b>        | 226 (41,2)     |
| 321               | 62 (11,3)      |
| 1000              | 46 (8,4)       |

#### DRD5

El polimorfismo VNTR de mayor frecuencia fue el de 281pb, pues estaba presente en el 78,2% de sujetos. La distribución de frecuencias alélicas y su porcentaje se observa en la tabla 15.

Tabla 15: Frecuencia alélica del gen DRD5

| Polimorfismo (pb) | Frecuencia (%) |
|-------------------|----------------|
| 279               | 79 (13,9)      |
| <b>281</b>        | 446 (78,2)     |
| 1000              | 45 (7,9)       |

**TH**

El polimorfismo VNTR de mayor frecuencia fue el de 261pb, pues estaba presente en el 28,6% de sujetos. La distribución de frecuencias alélicas y su porcentaje se observa en la tabla 16.

**Tabla 16: Frecuencia alélica del gen TH**

| Polimorfismo (pb) | Frecuencia (%)    |
|-------------------|-------------------|
| 246               | 117 (21)          |
| 250               | 81 (14,6)         |
| 254               | 70 (12,6)         |
| 258               | 129 (23,2)        |
| <b>261</b>        | <b>159 (28,6)</b> |

**HTR1B**

El polimorfismo VNTR de mayor frecuencia fue el de 302pb, pues estaba presente en el 69,5% de sujetos. La distribución de frecuencias alélicas y su porcentaje se observa en la tabla 17.

**Tabla 17: Frecuencia alélica del gen HTR1B**

| Polimorfismo (pb) | Frecuencia (%)    |
|-------------------|-------------------|
| <b>302</b>        | <b>385 (69,5)</b> |
| 304               | 70 (12,6)         |
| 308               | 66 (11,9)         |
| 1000              | 33 (6)            |

## Resultados

### HTR1D

El polimorfismo VNTR de mayor frecuencia fue el de 348pb, pues estaba presente en el 45,1% de sujetos. La distribución de frecuencias alélicas y su porcentaje se observa en la tabla 18.

Tabla 18: Frecuencia alélica del gen HTR1D

| Polimorfismo (pb) | Frecuencia (%) |
|-------------------|----------------|
| <b>348</b>        | 266 (45,1)     |
| 362               | 105 (17,8)     |
| 366               | 76 (12,9)      |
| 1000              | 143 (24,2)     |

### HTR2C

El polimorfismo VNTR de mayor frecuencia fue el de 265pb, pues estaba presente en el 62,2% de sujetos. La distribución de frecuencias alélicas y su porcentaje se observa en la tabla 19.

Tabla 19: Frecuencia alélica del gen HTR2C

| Polimorfismo (pb) | Frecuencia (%) |
|-------------------|----------------|
| 259               | 189 (32,5)     |
| <b>265</b>        | 362 (62,2)     |
| 1000              | 31 (5,3)       |



**TPH**

El polimorfismo VNTR de mayor frecuencia fue el de 188pb, pues estaba presente en el 37,4% de sujetos. La distribución de frecuencias alélicas y su porcentaje se observa en la tabla 20.

**Tabla 20: Frecuencia alélica del gen TPH**

| <b>Polimorfismo (pb)</b> | <b>Frecuencia (%)</b> |
|--------------------------|-----------------------|
| <b>188</b>               | 219 (37,4)            |
| 192                      | 91 (15,5)             |
| 198                      | 148 (25,3)            |
| 1000                     | 128 (21,8)            |

**MAO-A**

El polimorfismo VNTR de mayor frecuencia fue el de 348pb, pues estaba presente en el 63,2% de sujetos. La distribución de frecuencias alélicas y su porcentaje se observa en la tabla 21.

**Tabla 21: Frecuencia alélica del gen MAO-A**

| <b>Polimorfismo (pb)</b> | <b>Frecuencia (%)</b> |
|--------------------------|-----------------------|
| 319                      | 188 (33,6)            |
| <b>348</b>               | 353 (63,2)            |
| 1000                     | 18 (3,2)              |

## Resultados

### MAO-B

El polimorfismo VNTR de mayor frecuencia fue el de 186pb, pues estaba presente en el 31,1% de sujetos. La distribución de frecuencias alélicas y su porcentaje se observa en la tabla 22.

Tabla 22: Frecuencia alélica del gen MAO-B

| Polimorfismo (pb) | Frecuencia (%) |
|-------------------|----------------|
| 180               | 80 (13,7)      |
| 182               | 121 (20,6)     |
| 184               | 141 (24,1)     |
| <b>186</b>        | 182 (31,1)     |
| 1000              | 62 (10,5)      |

En la página siguiente, a modo de resumen, se exponen las frecuencias alélicas de todos los genes a estudio en una única tabla (Tabla 23).

Tabla 23: Tabla resumen frecuencias alélicas de todos los genes

| DBH        |           | DRD5       |           | TH         |           | MAO-A      |           | MAO-B      |           | HTR1B      |           | HTR1D      |           | HTR2C      |           | TPH        |           |
|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     |
| 299        | 93(17)    | 279        | 79(13,9)  | 246        | 117(21)   | 319        | 188(33,6) | 180        | 80(13,7)  | <b>302</b> | 385(69,5) | <b>348</b> | 266(45,1) | 259        | 189(32,5) | <b>188</b> | 219(37,4) |
| 301        | 121(22,1) | <b>281</b> | 446(78,2) | 250        | 81(14,6)  | <b>348</b> | 353(63,2) | 182        | 121(20,6) | 304        | 70(12,6)  | 362        | 105(17,8) | <b>265</b> | 362(62,2) | 192        | 91(15,5)  |
| <b>319</b> | 224(41,2) | 1000       | 4(7,9)    | 254        | 70(12,6)  | 1000       | 18(3,2)   | 184        | 141(24,1) | 308        | 66(11,9)  | 366        | 76(12,9)  | 1000       | 31(5,3)   | 198        | 148(25,3) |
| 321        | 62(11,3)  |            |           | 258        | 129(23,2) |            |           | <b>186</b> | 182(31,1) | 1000       | 33(6)     | 1000       | 143(24,2) |            |           | 1000       | 128(21,8) |
| 1000       | 46(8,4)   |            |           | <b>261</b> | 159(28,6) |            |           | 1000       | 62(10,5)  |            |           |            |           |            |           |            |           |

## Frecuencias alélicas agrupadas por diagnóstico

### *Diagnóstico de adicción al alcohol*

A continuación se muestra una tabla con las frecuencias alélicas de los sujetos con adicción al alcohol (Tabla 24)

Tabla 24: Frecuencias alélicas sujetos con adicción al alcohol

| DBH        |           | DRD5       |           | TH         |          | MAO-A      |           | MAO-B      |          | HTR1B      |           | HTR1D      |           | HTR2C      |           | TPH        |           |
|------------|-----------|------------|-----------|------------|----------|------------|-----------|------------|----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)    | pb         | N (%)     | pb         | N (%)    | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     |
| 299        | 49(17,1)  | 279        | 40(13)    | 246        | 67(22,5) | 319        | 93(31,3)  | 180        | 40(12,7) | <b>302</b> | 214(71,8) | <b>348</b> | 143(44,7) | 259        | 96(30,7)  | <b>188</b> | 126(39,6) |
| 301        | 63(22)    | <b>281</b> | 236(76,6) | 250        | 37(12,4) | <b>348</b> | 194(65,3) | 182        | 67(21,2) | 304        | 32(10,7)  | 362        | 53(16,6)  | <b>265</b> | 202(44,5) | 192        | 47(14,8)  |
| <b>319</b> | 117(40,9) | 1000       | 32(10,4)  | 254        | 37(12,4) | 1000       | 10(3,4)   | 184        | 76(24,1) | 308        | 30(10,1)  | 366        | 47(14,7)  | 1000       | 15(4,8)   | 198        | 72(22,6)  |
| 321        | 32(11,2)  |            |           | 258        | 71(23,8) |            |           | <b>186</b> | 97(30,7) | 1000       | 22(7,4)   | 1000       | 77(24)    |            |           | 1000       | 73(23)    |
| 1000       | 25(8,8)   |            |           | <b>261</b> | 86(28,9) |            |           | 1000       | 62(11,3) |            |           |            |           |            |           |            |           |

## Resultados

### Diagnóstico de adicción a la cocaína

A continuación se muestra una tabla con las frecuencias alélicas de los sujetos con adicción a la cocaína (Tabla 25)

**Tabla 25: Frecuencias alélicas sujetos con adicción a la cocaína**

| DBH        |           | DRD5       |           | TH         |           | MAO-A      |           | MAO-B      |           | HTR1B      |           | HTR1D      |           | HTR2C      |           | TPH        |           |
|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     |
| 299        | 75(16,1)  | 279        | 67(14,1)  | 246        | 96(20,5)  | 319        | 152(32,4) | 180        | 65(13,2)  | <b>302</b> | 328(70,4) | <b>348</b> | 221(44,9) | 259        | 165(33,7) | <b>188</b> | 187(38,2) |
| 301        | 104(22,3) | <b>281</b> | 372(78,2) | 250        | 68(14,5)  | <b>348</b> | 300(64)   | 182        | 95(19,3)  | 304        | 53(11,4)  | 362        | 86(17,5)  | <b>265</b> | 302(61,6) | 192        | 82(16,7)  |
| <b>319</b> | 191(41)   | 1000       | 37(7,7)   | 254        | 59(12,6)  | 1000       | 17(3,6)   | 184        | 141(26)   | 308        | 58(12,4)  | 366        | 65(13,2)  | 1000       | 23(4,7)   | 198        | 119(24,3) |
| 321        | 59(12,7)  |            |           | 258        | 111(23,7) |            |           | <b>186</b> | 156(31,7) | 1000       | 2785,8)   | 1000       | 120(24,4) |            |           | 1000       | 102(20,8) |
| 1000       | 37(7,9)   |            |           | <b>261</b> | 134(28,7) |            |           | 1000       | 48(9,8)   |            |           |            |           |            |           |            |           |

### Diagnóstico de adicción a los opiáceos

A continuación se muestra una tabla con las frecuencias alélicas de los sujetos con adicción a los opiáceos (Tabla 26)

Tabla 26: : Frecuencias alélicas sujetos con adicción a los opiáceos

| DBH        |           | DRD5       |           | TH         |           | MAO-A      |           | MAO-B      |           | HTR1B      |           | HTR1D      |           | HTR2C      |           | TPH        |           |
|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     | pb         | N (%)     |
| 299        | 708(17,1) | 279        | 53(12,5)  | 246        | 84(20,2)  | 319        | 129(31,2) | 180        | 55(12,7)  | <b>302</b> | 290(69,7) | <b>348</b> | 194(44,9) | 259        | 138(32)   | <b>188</b> | 164(38)   |
| 301        | 97(23,7)  | <b>281</b> | 337(79,5) | 250        | 56(13,5)  | <b>348</b> | 267(64,6) | 182        | 89(20,5)  | 304        | 51(12,3)  | 362        | 73(16,9)  | <b>265</b> | 267(61,9) | 192        | 70(16,2)  |
| <b>319</b> | 163(39,8) | 1000       | 34(8)     | 254        | 58(13,9)  | 1000       | 17(4,2)   | 184        | 116(26,7) | 308        | 48(11,5)  | 366        | 56(13)    | 1000       | 26(6)     | 198        | 109(25,2) |
| 321        | 45(11)    |            |           | 258        | 104(25)   |            |           | <b>186</b> | 134(30,9) | 1000       | 27(6,5)   | 1000       | 109(25,2) |            |           | 1000       | 89(20,6)  |
| 1000       | 35(8,5)   |            |           | <b>261</b> | 114(27,4) |            |           | 1000       | 40(9,2)   |            |           |            |           |            |           |            |           |

## **Resultados**

### **4.2.- Muestra total de sujetos**

#### **4.2.1.- Análisis de asociación genética**

El análisis revela una asociación significativa entre el polimorfismo VNTR de longitud 184pb de la MAOB con la adicción a la cocaína y con la adicción a los opiáceos.

Dicho alelo se encuentra sobrerrepresentado en sujetos que presentan adicción a la cocaína, respecto a los sujetos que no presentan adicción a la cocaína ( $\chi^2=10,358$ ;  $p<0,035$ ; residuos tipificados corregidos 2,5). De los sujetos portadores del polimorfismo de longitud 184pb el 90,8% presentaban adicción a la cocaína.

La regresión logística binaria mostró una significación estadística ( $\chi^2=7,089$ ,  $p=0,008$ ). El porcentaje estimado provocado en la varianza es  $R^2$  de Cox y Snell 0,012 y  $R^2$  de Nagelkerke 0,021. Específicamente el predictor tiene un odd-ratio de 2,19 (95% IC: 1,18–4). Es decir, el poseer el polimorfismo de 184pb de la MAO-B aumenta en 2,19 veces la probabilidad de presentar un diagnóstico de adicción a la cocaína.

En los adictos a los opiáceos también existe una sobreexpresión del polimorfismo de 184pb ( $\chi^2=9,813$ ;  $p<0,044$ ; residuos tipificados corregidos 2,7). De los sujetos portadores del polimorfismo de longitud 184pb el 82,9% presentaban adicción a los opiáceos.

La regresión logística binaria mostró una significación estadística ( $\chi^2=7,486$ ,  $p=0,006$ ). El porcentaje estimado provocado en la varianza es  $R^2$  de Cox y Snell 0,013 y  $R^2$  de Nagelkerke 0,019. Específicamente el predictor tiene un odd-ratio de 1,91 (95% IC:

1,17–3,11). Es decir, el poseer el polimorfismo de 184pb de la MAO-B aumenta en 1,91 veces la probabilidad de presentar un diagnóstico de adicción a los opiáceos.

Ningún otro polimorfismo de los estudiados ha mostrado una asociación significativa.

**4.2.2.- Análisis de la relación entre antecedentes familiares de consumo de alcohol, drogas y enfermedad mental con las adicciones**

A continuación se detallan los resultados obtenidos relacionando los antecedentes familiares de consumo de alcohol, consumo de drogas y antecedentes familiares de enfermedades mentales con la adicción al alcohol, a la cocaína y a los opiáceos.

*Adicción al alcohol*

Los adictos al alcohol presentan significativamente más antecedentes familiares de consumo de alcohol y menos antecedentes familiares de consumo de drogas respecto de los sujetos que no presentaban adicción al alcohol (Tabla 27).

**Tabla 27: Resultado prueba T antecedentes familiares y adicción al alcohol**

|   | Adicción alcohol | Media  | t      | Sig bilateral |
|---|------------------|--------|--------|---------------|
| Antecedentes familiares consumo alcohol | Si (n=165)       | 0,7485 | -2,242 | 0,026         |
|   | No (n=137)       | 0,5639 |        |               |
| Antecedentes familiares consumo drogas  | Si (n=165)       | 0,2500 | 2,438  | 0,016         |
|   | No (n=137)       | 0,3978 |        |               |

## Resultados

La regresión logística no confirmó una OR significativa para los antecedentes de consumo de alcohol

Respecto a los antecedentes de consumo de drogas, la regresión logística binaria mostró una significación estadística ( $X^2=3,955$ ,  $p=0,047$ ). El porcentaje estimado provocado en la varianza es  $R^2$  de Cox y Snell 0,013 y  $R^2$  de Nagelkerke 0,017. Específicamente el predictor tiene un odd-ratio de 1,56 (95% IC: 1–2,53). Es decir, tener antecedentes familiares de consumo de drogas disminuye en 1,56 veces la probabilidad de presentar un diagnóstico de adicción al alcohol.

No se encontró ningún resultado significativo respecto a los antecedentes familiares de enfermedad mental.

### *Adicción a la cocaína*

Los adictos a la cocaína presentan significativamente más antecedentes familiares de consumo de drogas, aunque esta significación no fue suficiente en la regresión logística binaria. Respecto a los antecedentes familiares de adicción al alcohol o de enfermedades mentales no se obtuvieron resultados significativos (Tabla 28).

**Tabla 28: Resultado prueba T antecedentes familiares y adicción a la cocaína**

|  | Adicción cocaína | Media  | t      | Sig bilateral |
|--|------------------|--------|--------|---------------|
| Antecedentes familiares consumo drogas | Si (n=255)       | 0,3409 | -2,619 | 0,010         |
|  | No (n=50)        | 0,1950 |        |               |



*Adicción a los opiáceos*

Los adictos a los opiáceos presentan significativamente menos antecedentes familiares de enfermedades mentales (Tabla 29).

**Tabla 29: Resultado prueba T antecedentes familiares y adicción a los opiáceos**

|   | Adicción opiáceos | Media  | t     | Sig bilateral |
|---|-------------------|--------|-------|---------------|
| Antecedentes familiares enfermedades mentales | Si (n=223)        | 0,3094 | 2,744 | 0,007         |
|   | No (n=79)         | 0,5538 |       |               |

La regresión logística binaria mostró una significación estadística ( $X^2=8,219$ ,  $p=0,004$ ). El porcentaje estimado provocado en la varianza es  $R^2$  de Cox y Snell 0,027 y  $R^2$  de Nagelkerke 0,039. Específicamente el predictor tiene un odd-ratio de 2,13 (95% IC: 1,26–3,59). Es decir, tener antecedentes familiares de enfermedades mentales disminuye en 2,13 veces la probabilidad de presentar un diagnóstico de adicción a los opiáceos.

No se observan resultados significativos respecto a los antecedentes familiares de consumo de alcohol ni de drogas

#### **4.2.3.- Análisis de asociación genética entre los antecedentes familiares de consumo de alcohol, drogas y enfermedades mentales y los polimorfismos genéticos**

El gen HTR2C se relacionó significativamente con los antecedentes familiares de consumo de drogas (Tabla 30). La prueba a posteriori de Games-Howell, dado que no se cumplía el supuesto de igualdad de varianzas en la distribución, detalló que las diferencias se producían entre el polimorfismo de 265pb y el de

## Resultados

259pb observándose mayor puntuación en antecedentes familiares de consumo de drogas en los sujetos portadores del polimorfismo de 265pb.

Tabla 30: ANOVA gen HTR2C con antecedentes familiares

|  |            | N   | Media | F     | Sig.  |
|--|------------|-----|-------|-------|-------|
| Puntuación de antecedentes consumo de drogas | <b>259</b> | 189 | ,2434 | 3,273 | 0,039 |
|  | <b>265</b> | 362 | ,3584 |       |       |
|  | 1000       | 31  | ,3790 |       |       |
|  | Total      | 582 | ,3222 |       |       |

La regresión logística binaria mostró una significación estadística ( $X^2=9,582$ ,  $p=0,002$ ). El porcentaje estimado provocado en la varianza es  $R^2$  de Cox y Snell 0,016 y  $R^2$  de Nagelkerke 0,022. Específicamente el predictor tiene un odd-ratio de 1,72 (95% IC: 1,21–2,44). Es decir, el poseer el polimorfismo de 265pb del gen HTR2C aumenta en 1,72 veces la probabilidad de presentar antecedentes familiares de consumo de drogas.

El resto de resultados no alcanzaron significación estadística.

### **4.3.- Sujetos con adicciones puras**

#### **4.3.1- Análisis de asociación genética en los sujetos con adicciones puras.**

Aunque la relación del gen TH con el consumo de opiáceos no llega al alcanzar significación estadística ( $X^2=8,296$ ;  $p<0,081$ ), el tamaño del efecto, como informa la V de Cramer de 0,2599, indica que existe una pequeña relación entre gen y consumo de opiáceos. Se observa una asociación negativa entre el polimorfismo VNTR (TCAT) de longitud 250pb y la adicción a los opiáceos. De hecho, entre los sujetos portadores de dicho polimorfismo no se encontró ningún caso de adicción a opiáceos. Estaba representado en un 15,8% en los sujetos con adicción al alcohol y en un 21,2% en los sujetos con adicción a la cocaína.

#### **4.3.2.- Análisis de la relación entre antecedentes familiares de consumo de alcohol, drogas y enfermedades mentales con las adicciones en los sujetos con adicciones puras.**

No se observaron resultados significativos

**Resultados**

**4.3.3.- Análisis de asociación genética entre los antecedentes familiares de consumo de alcohol, drogas y enfermedades mentales y los polimorfismos genéticos en los sujetos con adicciones puras.**

Respecto a la adicción al alcohol, el ANOVA realizado entre los polimorfismos VNTR del gen HTR1B y los antecedentes familiares mostró diferencias estadísticamente significativas entre los polimorfismos VNTR de longitud 304pb y 302pb y los antecedentes familiares de consumo de drogas, siendo la media mayor para los portadores del polimorfismo VNTR de longitud 304pb. También aparecieron diferencias con el polimorfismo 1000, que engloba a todos los polimorfismos cuya presencia era menor del 10% (Tabla 31).

**Tabla 31: ANOVA gen HTR1B con antecedentes familiares consumo de drogas en adicción al alcohol pura**

|  |            | N          | Media      | F             | Sig. |
|--|------------|------------|------------|---------------|------|
| Puntuación de antecedentes consumo de drogas | 302        | 23         | 0,1739     | 4,424         | 0,01 |
|  | 304        | 8          | 0,6875     |               |      |
|  | 308        | 2          | 0,25       |               |      |
|  | 1000       | 3          | 0,00       |               |      |
|  | Total      | 36         | 0,3333     |               |      |
|  |            | Alelos     | Dif. Media | Sig.          |      |
| Tukey  | <b>304</b> | <b>302</b> | 0,5135*    | <b>0,01*</b>  |      |
|  |            | 308        | 0,4375     | 0,454         |      |
|  |            | 1000       | 0,6875     | <b>0,047*</b> |      |

## Resultados

La regresión logística binaria mostró una significación estadística ( $X^2=9,734$   $p=0,002$ ). El porcentaje estimado provocado en la varianza es  $R^2$  de Cox y Snell 0,269 y  $R^2$  de Nagelkerke 0,396. Específicamente el predictor tiene un odd-ratio de 20 (95% IC: 2–200). Es decir, el poseer el polimorfismo de 304pb del gen HTR1B aumenta en 20 veces la probabilidad de presentar antecedentes familiares de consumo de drogas respecto a los portadores del de 302pb, en sujetos con adicción al alcohol.

Respecto a la adicción a la cocaína el ANOVA detectó diferencias significativas entre polimorfismos VNTR del gen HTR1B y los antecedentes familiares de consumo de drogas. En concreto la prueba a posteriori de Games-Howell detalló que las diferencias se producían entre el polimorfismo VNTR de longitud 302pb y el resto de polimorfismos con frecuencia superior al 10%, es decir los de longitud 304pb y 308pb (Tabla 32).

**Tabla 32: ANOVA A gen HTR1B con antecedentes familiares consumo de drogas en adicción pura a cocaína**

|  |            | N          | Media      | F(Welch)      | Sig.  |
|--|------------|------------|------------|---------------|-------|
| Puntuación de antecedentes consumo de drogas | 302        | 46         | 0,4946     | 4,408         | 0,041 |
|  | 304        | 5          | 0,0500     |               |       |
|  | 308        | 10         | 0,1000     |               |       |
|  | 1000       | 3          | 1,3333     |               |       |
|  | Total      | 64         |            |               |       |
|  |            | Alelos     | Dif. Media | Sig.          |       |
| Games-Howell                                 | <b>302</b> | <b>304</b> | 0,4445*    | <b>0,02*</b>  |       |
|  |            | <b>308</b> | 0,39457    | <b>0,014*</b> |       |
|  |            | 1000       | -0,8387    | 0,915         |       |

## Resultados

La regresión logística binaria mostró una significación estadística ( $X^2=8,075$ ;  $p=0,004$ ). El porcentaje estimado provocado en la varianza es  $R^2$  de Cox y Snell 0,119 y  $R^2$  de Nagelkerke 0,171. Específicamente el predictor tiene un odd-ratio de 5,43 (95% IC: 1,54–19,23). Es decir, el poseer el polimorfismo de 302pb del gen HTR1B aumenta en 5,43 veces la probabilidad de presentar antecedentes familiares de consumo de drogas, en adictos a la cocaína.

En los sujetos con adicción pura a los opiáceos también el ANOVA reveló diferencias significativas entre polimorfismos VNTR del gen MAO-A y los antecedentes familiares de consumo de alcohol. Las diferencias se observaron entre los polimorfismos VNTR de longitud 319pb y 348pb (Tabla 33). Los sujetos con adicción a opiáceos portadores del polimorfismo VNTR de longitud 319pb tenían más antecedentes familiares de consumo de alcohol que los portadores del polimorfismo de 348pb. La regresión logística, no alcanzo significación estadística.

**Tabla 33: ANOVA A gen MAO-A con antecedentes familiares consumo de alcohol en adicción pura a opiáceos**

|  |            | N  | Media        | F      | Sig.          |
|--|------------|----|--------------|--------|---------------|
| Puntuación de antecedentes familiares consumo de alcohol | <b>319</b> | 7  | <b>1,500</b> | 11,078 | <b>0,001*</b> |
|  | <b>348</b> | 12 | <b>0,33</b>  |        |               |
|  | 1000       | 1  | 0,00         |        |               |
|  | Total      | 20 |              |        |               |

#### **4.4.- Sujetos con adicciones comórbidas.**

##### **4.4.1.- Análisis de asociación genética en los sujetos con adicciones comórbidas.**

###### ***HTR1B***

Se observa una sobrerrepresentación del polimorfismo de 302pb ( $X^2=8,302$ ;  $p<0,040$ ; residuos tipificados corregidos 2,2) en los sujetos con adicción comórbida de alcohol, cocaína y opiáceos frente al resto de grupos comórbidos considerados en su totalidad. Los porcentajes fueron de un 74,5% en el grupo de Alcohol+Cocaína+Opiáceos, un 64,4% en el grupo de Cocaína+Opiáceos, un 60% en el grupo de Alcohol+Opiáceos y un 70,8% en el grupo de Alcohol+Cocaína.

La regresión logística binaria mostró una significación estadística ( $X^2=4,815$ ,  $p=0,028$ ). El porcentaje estimado provocado en la varianza es  $R^2$  de Cox y Snell 0,011 y  $R^2$  de Nagelkerke 0,015. Específicamente el predictor tiene un odd-ratio de 1,59 (95% IC: 1,04–2,42). Es decir, el poseer el polimorfismo de 302pb del gen HTR1B aumenta en 1,59 veces la probabilidad de presentar un diagnóstico de adicción comórbida al Alcohol+Cocaína+Opiáceos.

###### ***HTR2C***

Se observa una infrarepresentación del polimorfismo de longitud 265pb ( $X^2=5,999$ ;  $p<0,05$ ; residuos tipificados corregidos - 2,3) en los sujetos con adicción comórbida de Cocaína+Opiáceos frente al resto de grupos comórbidos considerados en su totalidad. Los porcentajes fueron de un 54,3% en el grupo de

## **Resultados**

Cocaína+Opiáceos, un 50% en el grupo de Alcohol+Cocaína, un 72,7% en el grupo de Alcohol+Opiáceos y un 66,2% en el grupo de Alcohol+Cocaína+Opiáceos.

La regresión logística binaria mostró una significación estadística ( $X^2=5,166$   $p=0,023$ ). El porcentaje estimado provocado en la varianza es  $R^2$  de Cox y Snell 0,012 y  $R^2$  de Nagelkerke 0,016. Específicamente el predictor tiene un odd-ratio de 1,58 (95% IC: 1,06–2,35). Es decir, el no poseer el polimorfismo de 265pb del gen HTR2C aumenta en 1,58 veces la probabilidad de presentar un diagnóstico de adicción comórbida Cocaína+Opiáceos.

## **MAO-B**

Se observa una sobrerrepresentación del polimorfismo de 182pb ( $X^2=14,542$ ;  $p<0,006$ ; residuos tipificados corregidos 2,7) en los sujetos con adicción comórbida de Alcohol+Opiáceos frente al resto de grupos comórbidos considerados en su totalidad. Los porcentajes fueron de un 45% en grupo Alcohol+Opiáceos, un 29,2% en Alcohol+Cocaína, un 20,7% en Cocaína+Opiáceos y un 18,3% en Alcohol+Cocaína+Opiáceos.

La regresión logística binaria mostró una significación estadística ( $X^2=6,086$ ,  $p=0,014$ ). El porcentaje estimado provocado en la varianza es  $R^2$  de Cox y Snell 0,014 y  $R^2$  de Nagelkerke 0,045. Específicamente el predictor tiene un odd-ratio de 3,3 (95% IC: 1,32–8,14). Es decir, el poseer el polimorfismo de 302pb del gen MAO-B aumenta en 3,3 veces la probabilidad de presentar un diagnóstico de adicción comórbida Alcohol+Opiáceos



Se observa una menor representación del polimorfismo de 186pb ( $X^2=14,542$ ;  $p<0,006$ ; residuos tipificados corregidos -3,0) en los sujetos con adicción comórbida Alcohol+Opiáceos frente al resto de grupos comórbidos considerados en su totalidad. Los porcentajes fueron de un 0% en grupo Alcohol+Opiáceos, un 20,8% en Alcohol+Cocaína, un 29,9% en Cocaína+Opiáceos y un 33,5% en Alcohol+Cocaína+Opiáceos.

#### **4.4.2.- Análisis de la relación entre antecedentes familiares de consumo de alcohol, drogas y enfermedades mentales con las adicciones en los sujetos con adicciones comórbidas.**

El ANOVA muestra diferencias en los antecedentes familiares de consumo de drogas según el grupo diagnóstico. La prueba post-hoc de Games-Howell detalla que dichas diferencias son entre el grupo de Cocaína+Opiáceos y el grupo de Alcohol+Opiáceos. Los sujetos que presentan adicción comórbida a la Cocaína+Opiáceos tienen más antecedentes familiares de consumo de drogas que los sujetos que presentan adicción comórbida al Alcohol+Opiáceos (Tabla 34).

**Tabla 34: ANOVA Antecedentes familiares y diagnóstico comórbido**

|   | Adicción         | Media  | F<br>Brown-<br>Fosythe | Sig   |
|---|------------------|--------|------------------------|-------|
| Antecedentes familiares consumo de drogas | Cocaína+Opiáceos | 0,4277 | 3,605                  | 0,016 |
|   | Alcohol+Opiáceos | 0,1591 |                        |       |

**Resultados**

**4.4.3.- Análisis de asociación genética entre los antecedentes familiares de consumo de alcohol, drogas y enfermedades mentales y los polimorfismos genéticos en los sujetos con adicciones comórbidas.**

A continuación se detallan únicamente los genes donde se han obtenido resultados con significación estadística

**DBH**

**Sujetos con adicción a Cocaína+Opiáceos.**

El ANOVA muestra diferencias significativas entre los antecedentes familiares de enfermedad mental y los polimorfismos de 319pb y de 321pb, siendo la media mayor para el primero y también entre el alelo de 301pb y de 321pb siendo la media mayor para el polimorfismo de 301bp (Tabla 35).

**Tabla 35: ANOVA gen DBH con antecedentes familiares de consumo de drogas diagnósticos comórbidos**

|   |            | N          | Media         | F (Welch)     | Sig.  |
|---|------------|------------|---------------|---------------|-------|
| Puntuación de antecedentes familiares enfermedad mental | 299        | 29         | 0,3017        | 3,984         | 0,007 |
|   | 301        | 37         | 0,4392        |               |       |
|   | 319        | 65         | 0,3462        |               |       |
|   | 321        | 18         | 0,0694        |               |       |
|   | 1000       | 13         | 0,5577        |               |       |
|   | Total      | 162        |               |               |       |
|   |            | Alelos     | Dif. Media    | Sig.          |       |
| Games-Howell  | <b>319</b> | 299        | 0,04443       | 0,991         |       |
|   |            | 301        | -0,09304      | 0,960         |       |
|   |            | <b>321</b> | <b>0,2767</b> | <b>0,022*</b> |       |
|   |            | 1000       | -0,4882       | 0,938         |       |
|   | <b>301</b> | <b>321</b> | 0,36974       | <b>0,05*</b>  |       |

**Sujetos con resto de adicciones comórbidas.**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas

**HTR1B****Sujetos con adicción Alcohol+Cocaína.**

La prueba a posteriori de Games-Howell revela diferencias estadísticamente significativas entre los antecedentes familiares de alcohol y los polimorfismos de 302pb y de 308pb, siendo la media mayor para el alelo de 302pb (Tabla 36). Por tanto, los sujetos que presentan adicción comórbida al alcohol y a la cocaína y que son portadores del polimorfismo de longitud 302pb presentan más antecedentes familiares de consumo de alcohol que los sujetos portadores del VNTR de longitud 308pb comparados con el resto de sujetos diagnosticados con una adicción comórbida diferente.

**Tabla 36: ANOVA gen HTR1B con antecedentes familiares de consumo de alcohol en adicción Alcohol+Cocaína**

|              |            | Alelos     | Dif. Media | Sig.         | F (Welch) |
|--------------|------------|------------|------------|--------------|-----------|
| Games-Howell | <b>302</b> | 304        | -0,5588    | 0,658        |           |
|              |            | <b>308</b> | 1,04118    | <b>0,002</b> | 9,703     |

La regresión logística binaria mostró una significación estadística ( $X^2=4,460$   $p=0,035$ ). El porcentaje estimado provocado en la varianza es  $R^2$  de Cox y Snell 0,170 y  $R^2$  de Nagelkerke 0,286.

## Resultados

Específicamente el predictor tiene un odd-ratio de 12 (95% IC: 0,97–14,28). Es decir, el poseer el polimorfismo de 302pb del gen HTR1B aumenta en 12 veces la probabilidad de presentar antecedentes familiares de consumo de alcohol en los sujetos con adicción comórbida Alcohol+Cocaína, respecto al resto de diagnósticos comórbidos.

### Sujetos con resto de adicciones comórbidas.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas.

## MAO-A

### Sujetos con adicción Alcohol+Cocaína

El ANOVA reveló diferencias significativas entre los antecedentes familiares de consumo de alcohol y los portadores del VNTR de longitud 348pb frente a los portadores del de 319pb, observándose mayor media en dichos antecedentes en los portadores del alelo de longitud 348pb (Tabla 37).

**Tabla 37: ANOVA gen MAO-A con antecedentes familiares de consumo de alcohol adicción Alcohol+Cocaína**

|   |            | N  | Media  | F(Welch) | Sig.         |
|---|------------|----|--------|----------|--------------|
| Puntuación de antecedentes consumo de alcohol | 319        | 8  | 0,25   | 20,963   | <b>0,000</b> |
|   | <b>348</b> | 16 | 1,4063 |          |              |
|   | 1000       | 0  |        |          |              |
|   | Total      | 24 |        |          |              |

También se observan diferencias significativas entre los antecedentes familiares de enfermedad mental y los portadores del polimorfismo VNTR de longitud 319pb frente a los portadores del de 348pb, observándose mayor media en dichos antecedentes en los portadores del alelo de longitud 319pb (Tabla 38).

**Tabla 38: ANOVA gen MAO-A con antecedentes familiares de enfermedad mental adicción Alcohol+Cocaína**

|  |       | N  | Media  | F (Welch) | Sig.         |
|--|-------|----|--------|-----------|--------------|
| Puntuación de antecedentes enfermedad mental | 319   | 8  | 1,25   | 8,589     | <b>0,019</b> |
|  | 348   | 16 | 0,2188 |           |              |
|  | 1000  | 0  |        |           |              |
|  | Total | 24 |        |           |              |

### **Sujetos con resto de adicciones comórbidas.**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Una vez analizados los principales resultados y con el objetivo de facilitar una mayor comprensión, a continuación se exponen los resultados genéticos desde el punto de vista de los genes donde se han obtenido resultados significativos, así como dos tablas, una recopilatoria de los datos obtenidos en el estudio de asociación entre diagnósticos y genes (tabla 39) y otra tabla donde se recopilan los hallazgos en el estudio mixto entre los antecedentes familiares y los genes (tabla 40).

## **Resultados**

### **MAO-B**

El polimorfismo de longitud 184pb se encuentra más representado en *adicción a cocaína y en adicción a opiáceos*, en la *muestra total de policonsumidores*. El polimorfismo de longitud 182pb se encuentra más representado en los sujetos con adicción *Alcohol+Opiáceos*. El polimorfismo de longitud 186pb se encuentra menos representado en los sujetos con adicción *Alcohol+Opiáceos*

### **HTR1B**

El polimorfismo de longitud 302pb se encuentra *más representado* en los sujetos con adicción *Alcohol+Cocaína+Opiáceos*. Los sujetos con *adicción pura al alcohol* portadores del polimorfismo 304pb respecto al 302pb presentan *más antecedentes familiares de consumo de drogas*. Los sujetos con *adicción pura a la cocaína* portadores del polimorfismo 302pb respecto al resto presentan *más antecedentes familiares de consumo de drogas*. Los sujetos con *adicción Alcohol+Cocaína* portadores del polimorfismo 302pb respecto al 308pb presentan *más antecedentes familiares de consumo de alcohol*.

### **HTR2C**

El polimorfismo de longitud 265pb se encuentra *menos representado* en el grupo *Cocaína+Opiáceos*. Los sujetos *policonsumidores de la muestra total* portadores del polimorfismo 265pb respecto a los portadores del 259pb presentan *más antecedentes familiares de consumo de drogas*.

**TH**

El polimorfismo de longitud *250pb* se encuentra *menos representado* en el grupo de *adicción pura a los opiáceos*.

**MAO-A**

Los sujetos con *adicción pura a los opiáceos* portadores del polimorfismo de longitud *319pb* respecto al de *348pb* presentan *más antecedentes familiares de consumo de alcohol*. Los sujetos con *adicción Alcohol+Cocaína* portadores del polimorfismo *348pb* presentan *más antecedentes familiares de consumo de alcohol*. Los sujetos con *adicción Alcohol+Cocaína* portadores del polimorfismo *319pb* respecto tienen *más antecedentes familiares de enfermedad mental*.

**DBH**

Los sujetos con *adicción Cocaína+Opiáceos* portadores de los polimorfismos de longitud *319pb* y *301pb* respecto del de *321pb* presentan *más antecedentes familiares de enfermedad mental*.

## Resultados

Tabla 39: Estudio de asociación genética Diagnósticos-Genes

|                                   | MAO-B  | HTR1B                              | HTR2C                      | TH                 |
|-----------------------------------|--|------------------------------------|----------------------------|--------------------|
| <b>Muestra Total</b>              | ↑ Cocaína (184pb)<br>↑ Opiáceos (184pb)                  |                                    |                            |                    |
| <b>Muestra sujetos puros</b>      |  |                                    |                            | ↓ Opiáceos (250pb) |
| <b>Muestra sujetos Comórbidos</b> | ↑ Alcohol+Opiáceos (182pb)<br>↓ Alcohol+Opiáceos (186pb) | ↑ Alcohol+Cocaína+Opiáceos (302pb) | ↓ Cocaína+Opiáceos (265pb) |                    |

↑: Mayor representación

↓: Menor representación

Tabla 40: Estudio mixto Antecedentes familiares-Genes

|                                   | MAO-A  | HTR1B  | HTR2C        | DBH                           |
|-----------------------------------|--|--|--------------|-------------------------------|
| <b>Muestra Total</b>              |  |  | ↑ AD (265pb) |                               |
| <b>Muestra sujetos puros</b>      | ↑ AA adictos opiáceos (319pb)                                | ↑ AD adictos Alcohol (304pb)<br>↑ AD adictos Cocaína (302pb) |              |                               |
| <b>Muestra sujetos Comórbidos</b> | ↑ AA Alcohol+Cocaína (348pb)<br>↑ AE Alcohol+Cocaína (319pb) | ↑ AA Alcohol+Cocaína (302pb)                                 |              | ↑AE Coc+Op (319pb)<br>(301pb) |

↑: Mayor representación

↓: Menor representación

AA: Antecedentes familiares de alcohol

AD: Antecedentes familiares de consumo drogas

AE: Antecedentes familiares de enfermedad mental



# DISCUSIÓN





## **5.- DISCUSIÓN**

En la mayoría de enfermedades de alta prevalencia, como es el caso de las adicciones, diversos factores genéticos y no genéticos interactúan afectando al fenotipo. Desde el punto de vista genético este tipo de rasgos se conocen como rasgos complejos y aislar el componente genético subyacente a los mismos, sigue siendo una tarea muy complicada. Sin embargo, existen estudios que sugieren que tanto los test como el “counselling” genético podrían resultar útiles para determinar el riesgo de adicción a sustancias; de hecho una gran proporción de sujetos con un progenitor adicto estarían interesados en someterse a análisis genéticos para determinar su propio riesgo de desarrollar adicción, el de sus hijos y para poder actuar a un nivel preventivo (Gamm y cols., 2004). Recientemente, han aparecido los denominados test genéticos directos al consumidor, a través de los cuales un individuo puede solicitar el análisis de ciertos marcadores que intervienen en trastornos complejos como las adicciones si bien, la regularización y supervisión por parte de un profesional clínico de dichos test empieza a ser objeto de debate, dada la información limitada que proporcionan y el grado de validez y utilidad clínica de las variantes genéticas asociadas a los trastornos (Mathews y cols., 2012).

Las dos principales metodologías utilizadas para mapear las diversas variantes genéticas en este tipo de enfermedades, son los estudios de ligamiento y los de asociación (Sevilla, 2007). En los estudios de ligamiento se genotifican cientos o miles de marcadores espaciados en millones de bases, en familias con varios parientes afectados. La segregación de los marcadores en los familiares que presentan la enfermedad más frecuentemente de lo

## ***Discusión***

esperado, son utilizados para localizar el gen causante. Esta técnica ha sido exitosa en encontrar alelos particularmente en los desórdenes monogénicos o de transmisión mendeliana. Sin embargo, ha logrado menos éxito en encontrar genes asociados a enfermedades poligénicas y rasgos complejos. Por lo tanto, estos estudios se consideran más poderosos para detectar alelos raros de alto riesgo con mecanismos de transmisión mendeliano (Pulst, 1999).

Los estudios de asociación buscan relacionar un marcador genético particular con una enfermedad (o un rasgo complejo) a través de una población, más que dentro de familias. Los genes no actúan de una manera aditiva simple sino a través de interacciones complejas gen-gen, gen-ambiente, y los estudios de asociación pueden simplificar un tanto estas interacciones (Colhoun y cols., 2003). Estos estudios tienen mucho más poder para detectar los efectos de las variantes comunes respecto a los estudios de ligamiento (Newton-Cheh y Hirschhorn, 2005). La información que proporcionan los estudios de asociación puede arrojar luz sobre las vías implicadas en el trastorno, así como identificar objetivos para futuras intervenciones terapéuticas. Cuando se plantea un estudio de asociación genética se consideran cuatro componentes fundamentales: a) la enfermedad o el rasgo a ser estudiado (punto final de estudio), b) el grupo de individuos en el cual el rasgo o enfermedad va a ser medido (diseño propiamente dicho), c) los marcadores genéticos que van a ser genotipificados y, por último, d) el método analítico para encontrar la asociación entre el genotipo y el fenotipo (plan estadístico). Suelen utilizarse dos aproximaciones para establecer la relación entre las variantes genéticas y el riesgo de enfermedad, la directa y la indirecta. En un estudio de prueba directa, el supuesto polimorfismo responsable de una enfermedad es

genotipificado directamente. El reto de este tipo de estudios es predecir o determinar a priori qué polimorfismos son los responsables del fenotipo de interés. Muchas de las veces se sospecha de un polimorfismo cuando cambia el aminoácido en la proteína del gen de interés. Por su parte, la asociación indirecta consiste en testear un mapa denso de polimorfismos para la asociación con la enfermedad, bajo la asunción de que si un polimorfismo de riesgo existe, éste será o bien tipificado directamente o se encontrara en fuerte desequilibrio de ligamiento con uno de los polimorfismos. La ventaja del análisis de asociación indirecta es que no requiere la determinación previa de cuál o cuáles polimorfismos podrían ser funcionalmente importantes. La desventaja es que se necesita genotipificar un número mucho mayor de polimorfismos (Sevilla, 2007).

Una de las limitaciones de los estudios de asociación, recae en que las asociaciones positivas encontradas en una determinada población utilizando una o unas pocas variantes suelen no replicarse en otras poblaciones. La ausencia de replicación constituye un argumento fundamental entre los autores más críticos con los estudios de asociación. Al margen de esta limitación, los problemas derivados de errores de genotipificación, mezclas poblacionales, elección de genes candidatos, caracterización inadecuada de los casos y/o de los controles, reclutamiento inadecuado de los casos y/o de los controles, diferencias en la exposición ambiental, la falta de poder estadístico subyacen en la mayor parte de los estudios que muestran ausencia de asociación (Esparragón y cols., 2009).

## ***Discusión***

La muestra recogida para el presente trabajo, se compone de sujetos que acudieron en busca de tratamiento a diferentes unidades especializadas en drogodependencias y en su mayoría se compone de sujetos con un claro perfil policonsumidor. De hecho, de los 302 sujetos evaluados, 226 presentaban adicción a más de una sustancia, lo que supone el 74,83% de la muestra y 69 sujetos presentaban adicción sólo a una de las sustancias. Como se puede observar, el perfil policonsumidor en el ámbito clínico de la práctica diaria adquiere un peso relevante, con una tasa de presentación muy alta que incluso, en la muestra seleccionada, supera el porcentaje descrito en muchos de los trabajos revisados (Kedia y cols., 2007).

El diseño intrínseco del presente trabajo solo permite detectar polimorfismos específicos para un tipo de adicción en policonsumidores, pero no con respecto a controles que no cumplan criterios de adicción. Por tanto, la principal limitación del estudio sería la ausencia de un grupo control de personas no adictas, con quienes comparar los resultados obtenidos, pero por cuestiones económicas relacionadas con la realización de más análisis genéticos se decidió acotar los objetivos y las hipótesis a la comparación entre adictos. Este tipo de estudios es menos frecuente y por ello aporta resultados originales en contraposición a los estudios habituales que comparan pacientes adictos con personas sanas.

El presente trabajo no está exento de otras limitaciones que conviene tener en cuenta. Los diagnósticos de los antecedentes familiares se han obtenido de manera directa preguntando al sujeto la presencia, en sus familiares, de problemas relacionados con el consumo de alcohol, drogas o enfermedad mental. Además en el caso del consumo de drogas distintas al alcohol no se precisaba la

sustancia concreta. Es cierto que otro método más preciso sería recomendable para la obtención de dichos datos pero muchas veces la dificultad de poder entrevistar a familiares, bien por defunción o bien por la no colaboración en el estudio, hacen que sea un método utilizado en diferentes estudios para obtener la información reseñada (Compton y cols., 2002).

Aunque los aspectos de la personalidad están muy relacionados con la heredabilidad de ciertas adicciones, como es el caso del alcohol y la personalidad antisocial, estos factores han sido tratados meramente de forma descriptiva y no han sido incluidos en los cálculos estadísticos de los análisis genéticos porque hubiera supuesto otro tema de estudio en sí mismo.

No hay que olvidar, que a nivel genético, el riesgo o vulnerabilidad obtenido en cualquier estudio siempre es único para la muestra analizada y no es extrapolable al resto (Yan y cols., 2013). Por tanto, los datos obtenidos conviene tratarlos con la precaución propia de los estudios genéticos, donde la continua replicación de los resultados en otras muestras diferentes es lo que va afianzando la validez de los hallazgos genéticos obtenidos.

La literatura científica empieza a hacerse eco de las diferencias entre los consumidores de una sola sustancia y los sujetos que presentan un patrón de policonsumo. Hay estudios que demuestran que casi la mitad de los sujetos que acuden a tratamiento por dependencia de una sustancia presentan un consumo múltiple de sustancias y poseen características propias en variables sociodemográficas, de personalidad, número de intentos de suicidio y comorbilidad psiquiátrica. A pesar de la elevada cifra de policonsumidores, el número de trabajos científicos relacionados con

## ***Discusión***

tal población es escaso (Gossop y cols., 1998; Martinotti y cols., 2009; Kedia y cols., 2007). Por ejemplo, en el caso de sujetos adictos a la cocaína existen estudios que corroboran que presentan tasas elevadas de consumo de otras drogas y que por tanto, un patrón de policonsumo suele ser la norma en estos sujetos (Bierut y cols., 2008). Esta información se ve confirmada en nuestra muestra pues de los 252 sujetos que presentaban adicción a la cocaína, tan solo 37 no presentaban adicción a otra sustancia y 215 combinaban la adicción a la cocaína con adicción al alcohol y/o los opiáceos, en un claro patrón de policonsumo.

En el presente trabajo se han realizado tres tipos de estudios sobre la muestra poblacional. Primero se ha realizado un estudio de asociación genética con el fin de relacionar los diferentes polimorfismos genéticos con las diferentes adicciones, es decir, si alguno de dichos polimorfismos se presentaba en mayor o menor medida según el tipo de adicción. Seguidamente se realizó un estudio familiar para estudiar la influencia de los antecedentes familiares de consumo de alcohol, drogas y enfermedad mental en las diferentes adicciones y finalmente se realizó un estudio mixto de asociación genético-familiar con el objetivo de estudiar la relación entre los polimorfismos genéticos presentes en la muestra con los antecedentes familiares de consumo de alcohol, drogas y enfermedad mental, y de este modo averiguar si un determinado fenotipo familiar se asociaba con un determinado polimorfismo en la muestra. Con este tipo de estudio que combina resultados de genética molecular con antecedentes familiares, se puede asociar un determinado polimorfismo presente en el sujeto dependiente con un determinado fenotipo presente en sus familiares.



***Muestra total***

En la muestra total de policonsumidores, el estudio de asociación genética reveló que el polimorfismo VNTR (GT)<sub>n</sub> de 184pb del gen de la MAO-B se presentaba más frecuentemente en sujetos con adicción a la cocaína y en sujetos con adicción a los opiáceos respecto a los sujetos con adicción al alcohol. Este hallazgo es novedoso, pues no existen hasta el momento estudios que informen de un resultado similar, en una población de características similares. Además los portadores de dicho polimorfismo tendrían prácticamente el doble de riesgo de presentar adicción a la cocaína o a los opiáceos que los sujetos con adicción al alcohol. Debido a dicha asociación se infiere la posibilidad de que dicho marcador genético pudiera apoyar una vulnerabilidad específica tanto para la adicción a la cocaína como para la adicción a los opiáceos, en sujetos policonsumidores. Respecto al alcohol, no se reveló ninguna asociación significativa. Hasta la fecha, las investigaciones sobre la MAO-B, se han centrado, sobre todo, en la actividad enzimática durante el consumo y abstinencia de alcohol (Coccini y cols., 2002) y no se han encontrado asociaciones genéticas entre polimorfismos en este gen y la adicción a sustancias. Un único estudio analizó un polimorfismo SNP (A/G) de la MAO-B y no encontró asociación con el alcoholismo tipo 2 propuesto por Cloninger (Mokrović y cols., 2008). Hay que resaltar que la población estudiada en el presente trabajo, es una población fundamentalmente policonsumidora mientras que los estudios que han tratado de encontrar asociaciones entre el gen MAO-B y alcoholismo se han basado en muestras de sujetos que presentan adicción únicamente al alcohol junto a otras patologías comórbidas como trastornos de la personalidad, trastorno de estrés postraumático y trastornos del espectro ansiedad/depresión

## **Discusión**

(Mokrović y cols., 2008). Además en el presente trabajo se compara a los policonsumidores entre ellos y no con sujetos sanos, por lo que los resultados obtenidos en el gen MAO-B diferencian a los policonsumidores adictos a la cocaína y a los adictos a los opiáceos de los policonsumidores adictos al alcohol.

En relación al estudio familiar, los datos revelan que de la muestra total, los sujetos con adicción al alcohol ( $n=165$ ) presentaban más antecedentes familiares de consumo de alcohol y menos antecedentes familiares de consumo de otras drogas, respecto de los sujetos que no presentaban adicción al alcohol ( $n=137$ ), es decir, respecto a los que presentaban adicción a la cocaína y a los opiáceos, considerados en su totalidad. En consonancia con los antecedentes de alcoholismo, parece claro que la literatura científica apoya, a través de numerosos estudios, que los sujetos con adicción al alcohol poseen más antecedentes familiares de adicción al alcohol (West y Prinz., 1987; Chassin y cols., 1991; Reich y cols., 1993; Chassin y cols., 1999; Tsuang y cols., 2001; Compton y cols., 2002). No ocurre lo mismo con los datos de los antecedentes familiares de consumo de drogas en la población alcohólica, donde los estudios muestran resultados más diversos. La literatura científica a este respecto, parece indicar que los sujetos con adicción alcohol poseen mayores antecedentes familiares de consumo de drogas diferentes al alcohol respecto a los familiares de sujetos sanos (Tyrfingsson y cols., 2010; Nurnberger y cols., 2004). En el presente trabajo, el resultado obtenido es lo contrario, pero hay que resaltar, de nuevo, un aspecto importante y es, que la comparación se realiza con otros grupos de sujetos policonsumidores (adicción a cocaína y adicción a opiáceos) y no con sujetos sanos, que son los que se utilizan como grupo de comparación en la mayoría de estudios. De hecho, existen

muy pocos trabajos donde se estudie a población de policonsumidores y se los compare entre ellos y no con sujetos sanos (Compton y cols., 2002). Por tanto, según los datos obtenidos, se puede concluir que los sujetos policonsumidores con adicción al alcohol tienen menos antecedentes familiares de consumo de drogas distintas al alcohol que los policonsumidores con adicción a la cocaína y la adicción a los opiáceos. De hecho la regresión informaba que tener antecedentes familiares de consumo de drogas disminuía en 1,56 veces el riesgo de presentar adicción al alcohol respecto a un diagnóstico de adicción a la cocaína o a los opiáceos. Analizando la cuestión desde otro punto de vista, se puede afirmar que los adictos a la cocaína y a los opiáceos presentarían más antecedentes familiares de consumo de drogas en relación a los sujetos con adicción al alcohol. Estos datos ratifican lo que otros estudios habían establecido con anterioridad (Merikangas y cols., 1998), sugiriendo una especificidad en la transmisión familiar del consumo principal de una sustancia, si bien determinar que parte corresponde a la heredabilidad genética y que parte a los factores ambientales es difícil de precisar, pues es una de las limitaciones asociadas a este tipo de estudios familiares.

Los sujetos con adicción a la cocaína ( $n=252$ ), presentaban más antecedentes familiares de consumo de drogas, fundamentalmente cocaína, respecto a los sujetos que presentaban adicción al alcohol y adicción a los opiáceos ( $n=50$ ). Estos resultados continúan en la misma línea de los obtenidos en el grupo de alcohol, sugiriendo una especificidad en la transmisión familiar del consumo de sustancias (Milberger y cols., 1999; Tsuang y cols., 1996; Gfroerer., 1987; Fawzy y cols., 1983; Walden y cols., 2007). Los estudios familiares, en general, apuntan a una mayor presencia de

## ***Discusión***

antecedentes familiares de consumo de cocaína y otras sustancias en los parientes de los sujetos con adicción a la cocaína (Bierut y cols., 2008; Compton y cols., 2002), lo que va en consonancia con los resultados obtenidos en la muestra de estudio. Es conveniente resaltar que muchos de los trabajos que estudian la transmisión genética lo hacen con sujetos en edad infantil y adolescente, con escaso seguimiento en la edad adulta y algún estudio ha destacado que en la infancia y adolescencia se presentan tasas más altas para el consumo de drogas que de alcohol, posiblemente por la influencia de los pares y el ambiente, pero que conforme los sujetos van entrando en la edad adulta el consumo de alcohol podría incrementarse (Hill y cols., 2008).

Los sujetos con adicción a los opiáceos ( $n=223$ ), presentaban menos antecedentes familiares de enfermedad mental respecto a los sujetos que presentaban adicción al alcohol y adicción a la cocaína ( $n=79$ ). Por tanto, los sujetos con más antecedentes familiares de enfermedad mental, son los adictos al alcohol y los adictos a la cocaína, es decir, una mayor patología mental familiar se relaciona con un mayor consumo de alcohol y de cocaína. De hecho, tener antecedentes familiares de enfermedad mental disminuía en 2,13 veces la probabilidad de desarrollar adicción a los opiáceos en comparación con adicción al alcohol o la cocaína. La transmisión genética familiar de trastornos mentales es algo que ha quedado demostrado en estudios de genética tanto epidemiológica como molecular (Hyman, 1999). Se ha documentado que los familiares de sujetos con dependencia a opiáceos frente a los familiares de sujetos sanos presentan mayores tasas de alcoholismo, abuso de sustancias, depresión y personalidad antisocial (Rounsaville y cols., 1991; Neumark y cols., 2002; Prasant y cols., 2006). También se ha

comparado a los familiares de primer grado de sujetos con adicción a los opiáceos con los familiares de sujetos en espera de operación quirúrgica y con trastornos psiquiátricos, resultando que los familiares de sujetos con adicción a opiáceos tenían mayor consumo de drogas y mayor prevalencia de trastorno antisocial de la personalidad (Ahmed y cols.,1999). Sin embargo, no se han encontrado estudios donde se comparen los antecedentes familiares de los adictos a opiáceos con los de sujetos adictos a la cocaína y adictos al alcohol. Los resultados obtenidos en el presente trabajo vienen a reflejar que los sujetos con adicción al alcohol y adicción a la cocaína poseen mayor psicopatología familiar que los sujetos con adicción a los opiáceos. Si bien, según la literatura científica, los adictos a los opiáceos presentan mayor psicopatología familiar que los sujetos sanos, al compararlos con los adictos al alcohol y a la cocaína presentarían un menor grado de psicopatología familiar.

No se han encontrado estudios, en la literatura científica, donde se relacionen polimorfismos genéticos con antecedentes familiares de consumo de sustancias o enfermedad mental. En el presente trabajo, el estudio mixto realizado en la totalidad de la muestra, reveló que los portadores del polimorfismo VNTR (GT)<sub>n</sub> del gen HTR2C de longitud 265pb presentaban más antecedentes familiares de consumo de drogas que los portadores del de longitud 259pb. Poseer el alelo de 265pb del gen HTR2C aumentaba en 1,72 veces la probabilidad de presentar antecedentes familiares de consumo de drogas. De los estudios que han abordado los polimorfismos del gen HTR2C, la gran mayoría se han centrado en el alcohol y ninguno ha encontrado asociación con dicha adicción. Además todos han sido realizados en polimorfismos SNP, sin embargo el polimorfismo VNTR estudiado en el presente trabajo no

## ***Discusión***

ha sido investigado sobre las adicciones, tan sólo un trabajo intento ver su implicación en la ansiedad y la depresión sin un resultado positivo (Nash y cols., 2005). Respecto a la adicción a la cocaína y los opiáceos no existen estudios que hayan encontrado una asociación entre polimorfismos del gen HTR2C y adicción a estas sustancias, aunque muchos investigadores afirman que se necesita una mayor investigación sobre este gen (Herman y Balogh, 2012). Los resultados obtenidos en este trabajo, abrirían la posibilidad de un papel del polimorfismo VNTR (GT)<sub>n</sub> de longitud 265pb del gen HTR2C en la adicción a la cocaína y los opiáceos, pues este polimorfismo se encontraría más frecuentemente entre los familiares de los sujetos de la muestra total que presentan adicción a drogas distintas del alcohol y se asociaría con la adicción a dichas sustancias, pues los sujetos lo habrían heredado de familiares que presentaban adicción o consumo problemático de drogas distintas al alcohol. Como se verá más adelante el gen HTR2C también aparece relacionado con los diagnósticos comórbidos.

## ***Sujetos con adicciones puras***

En la muestra de sujetos con adicciones puras, se observó mediante el indicador estadístico del tamaño del efecto, que puede existir una relación entre el polimorfismo VNTR (TCAT) de longitud 250pb del gen de la TH y los sujetos adictos a los opiáceos en comparación con los sujetos con adicción pura al alcohol y adicción pura a la cocaína, pues se observó una menor representación de dicho polimorfismo en el grupo de adicción a los opiáceos. De la muestra de 10 sujetos con adicción a los opiáceos ninguno de ellos era portador de dicho alelo, mientras que de los 19 sujetos adictos al alcohol 3 de ellos poseían el alelo de 250pb, y de los 33 sujetos

adictos a la cocaína, 7 eran portadores de dicho polimorfismo. Se puede pensar que la ausencia de este alelo podría diferenciar a los adictos a los opiáceos respecto a los adictos a la cocaína y al alcohol; sin embargo, en la muestra estudiada, existen adictos al alcohol y adictos a la cocaína con y sin el polimorfismo de 250pb en su genotipo, por tanto, esa posibilidad no sería concluyente. Lo que los datos apuntan de forma más clara es la ausencia de dicho polimorfismo en los adictos a los opiáceos, por lo que se podría sugerir que la presencia del polimorfismo de longitud 250pb ejercería un efecto protector para el desarrollo de adicción a los opiáceos.

Se ha prestado mucha atención, a nivel de investigación, a los efectos neurobiológicos a largo plazo en la vía dopaminérgica que causan los psicoestimulantes, sin embargo los efectos a largo plazo de los opiáceos han sido objeto de menor investigación (Rogers y cols., 1999). Los hallazgos bioquímicos en humanos sugieren que el consumo crónico de opiáceos puede disminuir la función dopaminérgica y serotoninérgica. En consumidores de heroína se ha observado una disminución de un 33% en la concentración de TH en el Caudado y de un 25% en el Núcleo Accumbens (Kish y cols., 2001). Puede que la menor presencia de este marcador en adictos a los opiáceos tenga relación con una menor actividad de la TH en este grupo de sujetos en comparación con los adictos a la cocaína o al alcohol pero al no conocer el efecto funcional de este alelo no se pueden extraer conclusiones definitivas. De los polimorfismos del gen TH, se ha relacionado el alelo de 10 repeticiones de un polimorfismo VNTR con la adicción a la nicotina y el alelo de 7 repeticiones con un efecto protector hacia la misma adicción (Lerman y cols., 1997; Anney y cols., 2004). Así mismo, también se ha relacionado el alelo largo de 10 repeticiones con vulnerabilidad al delirium durante el

## ***Discusión***

síndrome de abstinencia al alcohol (Sander y cols., 1998) y un polimorfismo SNP con la adicción al alcohol y con un inicio más temprano del consumo (Dahmen y cols., 2005; Celorrio y cols., 2012). Sin embargo, no se han encontrado estudios que relacionen polimorfismos de este gen con la adicción a los opiáceos y, por tanto, el hallazgo encontrado en el presente trabajo sería novedoso, al encontrar una menor representación del polimorfismo VNTR de longitud 250pb del gen TH en sujetos con adicción pura a los opiáceos en comparación con los adictos puros a cocaína y a los opiáceos.

En el estudio familiar que relaciona los diagnósticos de adicción con los antecedentes familiares de consumo de alcohol, drogas o enfermedad mental, no se encontraron resultados estadísticamente significativos. El hecho de no obtener ningún resultado relevante que pudiera diferenciar a los adictos al alcohol, cocaína y opiáceos entre sí, vendría a revelar que no existe un patrón exclusivo de heredabilidad en relación a los antecedentes familiares respecto a una sustancia específica, lo que estaría más en la línea de apoyar una vulnerabilidad general a la adicción en detrimento de un patrón hereditario específico de alguna de las tres adicciones estudiadas.

En el estudio mixto que relaciona los polimorfismos genéticos de los sujetos con adicciones puras con los antecedentes familiares, se ha encontrado que en la adicción al alcohol, en comparación con la adicción a la cocaína y a los opiáceos, un polimorfismo del gen HTR1B aparece relacionado con los antecedentes familiares de consumo de drogas. En concreto, los portadores del polimorfismo VNTR (TG)<sub>n</sub> de longitud 304pb presentaban más antecedentes



familiares de consumo de drogas, estimándose un riesgo 20 veces mayor de presentar dichos antecedentes familiares que los portadores del polimorfismo de longitud 302pb. Llama la atención la potencia de la regresión estadística que coloca a los portadores del alelo de 304pb en unos niveles de riesgo muy elevados de presentar antecedentes familiares de consumo de drogas distintas al alcohol.

Respecto a los polimorfismos genéticos del gen HTR1B, se han encontrado asociaciones entre polimorfismos SNP y la adicción al alcohol, aunque la consistencia de dichas asociaciones no parece excesivamente sólida, pues distintos estudios encuentran resultados contradictorios (Lappalainen y cols., 1998; Fehr y cols., 2000; Gorwood y cols., 2002; Kranzler y cols., 2002; Soyka y cols., 2004). Se muestra más sólida la asociación de la variante A-161T en población Han China (Sun y cols., 2002; Cao y cols., 2011).

En la muestra total, los sujetos con adicción al alcohol presentaban menos antecedentes familiares de consumo de drogas distintas al alcohol, sin embargo en los sujetos con adicción pura al alcohol aparece un polimorfismo que se relaciona con mayores antecedentes de consumo de drogas en sus familiares. Esto podría deberse a la diferencia en el tipo de población, pues en la muestra total los adictos al alcohol podrían presentar otra adicción comórbida diferente y el resultado obtenido ser específico para los sujetos con adicción pura al alcohol, o también deberse a un efecto en el que el alelo 304pb del gen HTR1B interviniera y que podría aumentar la vulnerabilidad en los sujetos alcohólicos puros a la adicción a otras sustancias.

## ***Discusión***

También en la adicción pura a la cocaína, un polimorfismo del gen HTR1B se relaciona con los antecedentes familiares de consumo de drogas, pero esta vez son los sujetos portadores del polimorfismo de 302pb frente a los portadores de los de longitud 304pb y 308pb. En la adicción a la cocaína, en comparación con la adicción al alcohol y a los opiáceos, los portadores del polimorfismo de longitud de 302pb presentaban un riesgo 5,43 veces mayor de presentar historia familiar de consumo de drogas. Hasta el momento no se han encontrado polimorfismos del gen HTR1B relacionados con la adicción a la cocaína (Cigler y cols., 2001) y respecto a la adicción a los opiáceos se ha observado un efecto protector del alelo G de la variante SNP A1180G (Proudnikov y cols., 2006). Por tanto, en la muestra de sujetos con adicción pura a la cocaína podría sugerirse cierta implicación del polimorfismo VNTR (TG)<sub>n</sub> de longitud 302pb en la vulnerabilidad al consumo de drogas distintas del alcohol y más concretamente de la cocaína pues se supone que los sujetos habrían heredado dicho polimorfismo de sus familiares y estos presentaban mayor consumo de drogas.

En este caso los resultados concuerdan con los de la muestra total, donde los sujetos con adicción a la cocaína presentaban más antecedentes familiares de consumo de drogas, y el alelo de longitud 302pb intervendría en dichos resultados. Lo que se desprende de estos resultados es una clara implicación del gen serotoninérgico HTR1B en los antecedentes familiares de consumo de drogas, tanto en el grupo de adictos al alcohol como en los adictos a la cocaína.

Quizás podría hablarse de una cierta especificidad de estos dos polimorfismos del gen HTR1B respecto a poseer antecedentes familiares de consumo de drogas en la adicción al alcohol y la adicción a la cocaína, en comparación con la adicción a los opiáceos. De hecho, sitúan a los portadores de estos polimorfismos en una situación de mayor vulnerabilidad al desarrollo de una u otra adicción (alcohol o cocaína), por poseer mayor probabilidad de presentar antecedentes familiares, y donde el peso de los factores ambientales podría decidir hacia que sustancia se decantaría finalmente el sujeto. Así pues, observando los resultados en su globalidad el gen HTR1B aparece relacionado con la adicción específica al alcohol y a la cocaína.

En los adictos a los opiáceos, en comparación con los adictos al alcohol y a la cocaína, se detectó una relación entre un polimorfismo del gen MAO-A y los antecedentes familiares de consumo de alcohol. Los sujetos portadores del polimorfismo VNTR de longitud 319pb tenían más antecedentes familiares de consumo de alcohol que los portadores del polimorfismo de longitud 348pb. En este caso, no se pudo cuantificar el riesgo, dado que la regresión no alcanzó significación estadística. Respecto a la relación de los polimorfismos del gen MAO-A con las adicciones los resultados son poco concluyentes. Respecto al alcohol, existen resultados muy diversos. Se ha relacionado tanto el alelo 3 de baja actividad como el alelo 4 de alta actividad del polimorfismo VNTR 30pb del gen MAO-A con la adicción al alcohol (Guindalini y cols., 2005b; Nilsson y cols., 2007b; Tikkanen y cols., 2009). Respecto a la cocaína no hay prácticamente trabajos y lo único que se conoce es una vulnerabilidad a la pérdida de materia gris en el cortex orbitofrontal en los portadores del alelo de baja actividad (Alia-Klein y cols., 2011).

## ***Discusión***

Y finalmente, en relación con la adicción a los opiáceos no existen casi estudios que hayan estudiado el gen MAO-A y los resultados de los trabajos apuntan hacia una relación entre polimorfismos del gen de la MAO-A con la conducta o personalidad antisocial más que con la adicción a los opiáceos (Gerra y cols., 2004). En el presente trabajo es poco probable que la variable de personalidad pueda estar afectando a los resultados, pues de los 10 sujetos con adicción pura a los opiáceos ninguno presentaba un trastorno antisocial de la personalidad. No se han encontrado estudios que relacionen polimorfismos genéticos del gen MAO-A con antecedentes familiares de sujetos con adicción a opiáceos. Si que existen estudios familiares que afirman que el alcoholismo familiar se asocia también con un mayor uso de drogas en la descendencia junto a trastornos de conducta, personalidad antisocial, trastornos afectivos y trastornos de ansiedad (Alterman, 1988; Penick y cols., 1987). En cierta manera, esto concuerda con el resultado obtenido, involucrando al polimorfismo de longitud 319pb del gen MAO-A en dicha relación, pero es conveniente recordar que los estudios familiares se han basado en la comparación de adictos a opiáceos con sujetos sanos, mientras que en este trabajo se compara a los sujetos adictos a opiáceos con los adictos al alcohol y a la cocaína. Por tanto, frente a los adictos al alcohol y los adictos a la cocaína, los sujetos con adicción a los opiáceos que son portadores del polimorfismo de longitud 319pb presentan mayores antecedentes familiares de problemas de alcohol.

### ***Muestra de sujetos con adicciones comórbidas***

Hay que resaltar la importancia de la patología dual y los diagnósticos comórbidos en los sujetos drogodependientes. La mayoría de estudios sobre prevalencias se han centrado más en la patología dual, es decir trastornos no pertenecientes al grupo de las drogodependencias que concurren junto a los trastornos adictivos, que en las comorbilidades de los trastornos relacionados con sustancias entre ellos. La prevalencia de tener un trastorno por consumo de alcohol entre aquellos con un trastorno específico de consumo de sustancias es significativamente mayor que la prevalencia de tener un trastorno por consumo de alcohol entre los que no tienen trastorno por consumo de drogas (Stinson y cols., 2005). A nivel clínico también se sabe que los policonsumidores presentan mayor historia de consumo de alcohol, más sintomatología ansioso-depresiva y rasgos de personalidad antisociales y evitativos (Cunningham y cols., 1993). También se ha observado que no responden tan bien a tratamientos que se centran en una sustancia exclusivamente, por lo que es necesario desarrollar programas específicos enfocados a esta comorbilidad (Schmitz y cols., 1997).

A nivel genético, se están llevando a cabo investigaciones que tratan de localizar locus genéticos relacionados con el consumo múltiple o comórbido de sustancias. Así, se han encontrado locus en el cromosoma 4q12 y 21 en europeos-americanos y en los cromosomas 3, 9 y 10 en afroamericanos. También los genes gabaérgicos GABRA4, GABRB1 y el gen CLOCK, que codifica proteínas que regulan los ritmos circadianos y regula la transmisión dopaminérgica y el refuerzo de la cocaína, se han propuesto como

## ***Discusión***

buenos candidatos a la comorbilidad de sustancias (Yang y cols., 2012).

Es conveniente recordar que las adicciones comórbidas que se han estudiado en el presente trabajo respecto a las tres sustancias principales han sido: Alcohol+Cocaína, Alcohol+Opiáceos, Cocaína+Opiáceos y Alcohol+Cocaína+Opiáceos.

Se observó mayor frecuencia de polimorfismo VNTR (TG)<sub>n</sub> de longitud 302pb del gen HTR1B en los sujetos con adicción a Alcohol+Cocaína+Opiáceos. Los análisis predictivos otorgaron un riesgo 1,59 veces superior de tener un diagnóstico comórbido de Alcohol+Cocaína+Opiáceos siendo portador de este polimorfismo. La mayoría de los trabajos que han estudiado las asociaciones entre polimorfismos del gen HTR1B y las adicciones han sido, sobre todo, trabajos centrados en el alcohol como objetivo principal y se han focalizado más en la concurrencia del trastorno antisocial de la personalidad con el alcoholismo que en el resto de adicciones concurrentes. De los diez estudios más relevantes, siete seleccionaron una muestra de sujetos que presentaban como única adicción, la adicción al alcohol (Huang y cols., 1999; Fehr y cols., 2000; Gorwood y cols., 2002; Sun y cols., 2002; Sinha y cols., 2003; Soyka y cols., 2004; Lee y cols., 2009). De los otros tres, el estudio de Lappalainen y colaboradores (1998) refiere la presencia de policonsumidores pero en los resultados y la discusión sólo hace referencia al alcohol y a la personalidad antisocial. En el trabajo de Cigler y colaboradores (2001), la adicción a opiáceos era criterio de exclusión y, finalmente, en el estudio de Kranzler y colaboradores (2002) se incluyó una muestra de sujetos con adicción al alcohol, cocaína u opiáceos y combinaciones entre estas separando los

resultados en los que presentaban adicción al alcohol, con y sin conducta antisocial, y aquellos que presentaban adicción a las sustancias que no eran alcohol, con y sin conducta antisocial, por lo que tampoco se diferenció en el ámbito de las adicciones comórbidas, comparando si la presencia o no de conducta antisocial presentaba un haplotipo diferente, sin encontrarse diferencias significativas. Por tanto, no se ha estudiado la relación de polimorfismos del gen HTR1B con diagnósticos comórbidos concretos. En el presente trabajo se han considerado por separado los diagnósticos comórbidos con el objetivo de observar las posibles diferencias entre ellos. En este caso, el grupo Alcohol+Cocaína+Opiáceos se diferencia del resto de combinaciones comórbidas en una mayor frecuencia del polimorfismo VNTR de longitud 302pb, pudiendo favorecer en los portadores la adicción simultánea al alcohol, la cocaína y los opiáceos, convirtiéndose en un polimorfismo de riesgo a tener en cuenta para el desarrollo de la adicción conjunta a las tres sustancias. No se han encontrado estudios que relacionen polimorfismos del gen HTR1B con la adicción comórbida a Alcohol+Cocaína+Opiáceos. Un estudio reciente ha estudiado combinaciones de adicciones comórbidas a la adicción al alcohol pero en el gen del receptor HTR3B y en del transportador serotoninérgico 5-HTTLPR, concluyendo que un polimorfismo SNP (rs1176744 Ser129) predecía el riesgo de adicción al alcohol pero no afectaba a las adicciones comórbidas y que el alelo de baja actividad del transportador serotoninérgico predecía la adicción a la cocaína y opiáceos, encontrándose mayor frecuencia de ambos marcadores en consumidores de alcohol+otra sustancia (Enoch y cols., 2001).

## ***Discusión***

En los sujetos que presentaban adicción Cocaína+Opiáceos se observó una menor representación del polimorfismo VNTR (GT)<sub>n</sub> de longitud 265pb del gen HTR2C. No presentar este polimorfismo aumentaba en 1,58 veces el riesgo de un diagnóstico Cocaína+Opiáceos. Este resultado puede implicar dos conclusiones, según desde el punto de vista que se miren los datos. De una manera directa deduciendo que en los no portadores del alelo de 265pb aumentaba el riesgo de adicción a Cocaína+Opiáceos. Por otra parte, todo el resto de diagnósticos comórbidos tienen en común la adicción al alcohol como parte del policonsumo, lo cual podría indicar que ser portador de dicho polimorfismo estaría relacionado con el alcohol en diagnósticos comórbidos, aumentando el riesgo de añadir la adicción al alcohol a las otras dos sustancias. En resumen, un sujeto adicto a la Cocaína, a los opiáceos o a la Cocaína+Opiáceos y que sea portador del polimorfismo VNTR (GT)<sub>n</sub> de longitud 265pb del gen HTR2C tendría mayor riesgo de añadir la adicción al alcohol a esas tres combinaciones. Sin embargo, un policonsumidor que no fuera portador de dicho polimorfismo, tendría menor riesgo de incluir la adicción al alcohol como diagnóstico comórbido pero su riesgo de presentar adicción a Cocaína+Opiáceos sería mayor. Hasta la fecha los trabajos que han intentado encontrar una asociación entre polimorfismos del gen HTR2C y la adicción al alcohol, a la cocaína o a los opiáceos han fracasado, sin embargo las muestras son de sujetos con una de las adicciones sin otras adicciones concurrentes y comparados con sujetos sanos, tal y como se describió en el apartado de la muestra total. Según los datos del presente trabajo, los resultados serían novedosos y la presencia del polimorfismo de longitud 256pb de este gen serotoninérgico podría tener una relación con el alcohol en población policonsumidora que



presenta diagnósticos comórbidos, así como incrementar la vulnerabilidad a un diagnóstico de Cocaína+Opiáceos en caso de no estar presente.

Una vez más el gen MAO-B aparece relacionado con las adicciones. La mayor parte de la investigación sobre la MAO-B, hasta la fecha, se han centrado, sobre todo, en la actividad enzimática durante el consumo y abstinencia de alcohol (Coccini y cols., 2002) y no se han encontrado asociaciones genéticas entre polimorfismos en este gen y la adicción a sustancias. En la muestra total de sujetos ya aparecía relacionado el alelo de longitud 184pb con el consumo de cocaína y de opiáceos. Esta vez, al estudiar las adicciones comórbidas no aparece el polimorfismo de longitud 184pb sino que los relacionados son el de longitud 182pb y el de 186pb, ambos relacionados con el grupo de los adictos a Alcohol+Opiáceos. Esta vez, en los diagnósticos comórbidos si aparecen dos alelos relacionados en un grupo donde una de las adicciones comórbidas es el alcohol y éste sería un resultado novedoso. La relación de gen MAO-B con la cocaína parece que se limita a la muestra total de sujetos, mientras que la adicción a la cocaína no aparece en ningún grupo de diagnósticos comórbidos que incluya dicha sustancia, sino que es con el alcohol y los opiáceos con los que vincula su asociación.

En general, se observa que aparecen más polimorfismos asociados a diagnósticos de adicción al alcohol cuando se trata de diagnósticos comórbidos. Este dato sería congruente con investigaciones que sitúan la adicción al alcohol en comorbilidad a otras sustancias como una forma de trastorno con mayor heredabilidad e incluso, que polimorfismos genéticos de genes que

## ***Discusión***

aumentan la vulnerabilidad al alcohol como el GABRA2 o el CHRM2 sólo se asociaban con la adicción al alcohol en los sujetos que presentaban una adicción comórbida (Edenberg y cols., 2004; Dick y cols., 2007b).

En el estudio familiar, las diferencias aparecen entre el grupo de sujetos con Cocaína+Opiáceos y Alcohol+Opiáceos, de tal forma que los sujetos con el diagnóstico de Cocaína+Opiáceos presentaban más antecedentes familiares de consumo problemático de drogas que los sujetos de el grupo Alcohol+Opiáceos. Las diferencias aparecen entre dos grupos donde en uno está presente la adicción a la cocaína, y en otro la adicción al alcohol. En el resto de combinaciones comórbidas que serían Alcohol+Cocaína y Alcohol+Cocaína+Opiáceos coinciden la adicción al alcohol y a la cocaína en el mismo diagnóstico y las diferencias en antecedentes familiares de consumo de drogas no aparecen. Estos resultados vendrían a concordar con los obtenidos en la muestra total, en el sentido que los consumidores de cocaína presentan más antecedentes familiares de consumo de drogas, y los adictos al alcohol menos antecedentes de consumo de drogas. Las diferencias aparecen cuando ambos diagnósticos se presentan en grupos diferentes, pero al presentarse dentro del mismo grupo las diferencias desaparecen. En el caso de los antecedentes familiares de consumo de alcohol no aparecen diferencias entre los grupos, pero no significa que no estén presentes sino que entre los grupos no hay diferencias estadísticamente significativas. Parece que cuando la adicción al alcohol se combina con otra sustancia el peso de los antecedentes familiares de consumo de alcohol haría que no se presentaran diferencias con otros grupos.

Los antecedentes familiares de alcohol o drogas en la adicción a opiáceos parece que no afectan tampoco a ninguna combinación comórbida, tal y como pasaba en la muestra total donde la adicción a opiáceos sólo se relacionaba con los antecedentes familiares de enfermedad mental. Algún trabajo ha encontrado más antecedentes familiares de consumo de alcohol en los sujetos adictos a Cocaína+Opiáceos, respecto a los sujetos con adicción únicamente a la cocaína (Compton y cols., 2002) pero en el presente trabajo se comparan las distintas adicciones comórbidas entre sí y no con adicciones puras, lo cual podría ser objeto de futuras investigaciones.

Respecto a los antecedentes familiares de patología mental no se observaron diferencias para las distintas combinaciones de diagnósticos comórbidos.

El estudio mixto, realizado en la muestra de diagnósticos comórbidos, relacionando polimorfismos genéticos con antecedentes familiares reveló una asociación de los polimorfismos VNTR de longitud 301pb y 319pb del gen de la DBH frente al de longitud 321pb con los antecedentes familiares de enfermedad mental en el grupo de Cocaína+Opiáceos, respecto al resto de diagnósticos comórbidos. Este resultado sería novedoso, pues no se han encontrado estudios donde se relacionen polimorfismos del gen DBH con antecedentes familiares de enfermedad mental y tampoco con diagnósticos comórbidos. Estos resultados, relacionados con los antecedentes de patología mental pueden tener una cierta concordancia con ciertos estudios donde se ha observado asociación genética entre un polimorfismo del gen DBH, que conlleva una menor actividad enzimática de la DBH, y síntomas psicóticos, como la paranoia,

## ***Discusión***

producidos por el consumo de cocaína (Cubells y cols.,2000). Esta relación se ha encontrado especialmente ante la presencia del alelo C-1021T, donde los individuos homocigóticos para el alelo T presentan una actividad de la DBH muy reducida (Kalayasiri y cols., 2007; Zabetian y cols., 2001). Sin embargo, no todos los estudios son concluyentes a este respecto y existen datos que no confirman la relación entre la baja actividad de la DBH y los síntomas paranoides inducidos por cocaína, así como otros que no otorgan ningún papel al polimorfismo -1021C-T (Guindalini y cols., 2008). Respecto a los opiáceos no se han encontrado estudios que relacionen polimorfismos del gen DBH con dicha adicción. Además, cuando se estudió la muestra total se observó que los adictos a opiáceos presentaban menos antecedentes familiares de enfermedad mental frente a los adictos al alcohol o a la cocaína. Por tanto, en el diagnóstico comórbido Cocaína+Opiáceos, el peso de la asociación entre el gen DBH y los antecedentes familiares podría estar recayendo en la adicción a la cocaína. De hecho, al observar el resto de diagnósticos comórbidos, en todos se presenta el alcohol como una de las adicciones integrantes y probablemente la presencia de dicha adicción en comorbilidad con cocaína y/o opiáceos también se relacione con mayores antecedentes familiares de enfermedad mental y debido a ello, las diferencias ya no aparezcan.

El estudio mixto también reveló diferencias entre el polimorfismo VNTR (TG)<sub>n</sub> de longitud 302pb del gen HTR1B respecto al de longitud 308pb, relacionándolo con más antecedentes familiares de consumo de alcohol en el grupo de Alcohol+Cocaína respecto a los otros grupos de diagnósticos comórbidos. Es decir, ser portador del polimorfismo de 302pb del gen HTR1B aumenta en 12 veces la probabilidad de presentar antecedentes familiares de

consumo de alcohol en los sujetos con adicción comórbida Alcohol+Cocaína, respecto al resto de diagnósticos comórbidos. No se ha estudiado la relación de polimorfismos del gen HTR1B con diagnósticos comórbidos concretos y tampoco con antecedentes familiares de adicciones, por lo que los resultados serían novedosos.

Polimorfismos estudiados de genes de los receptores de la vía serotoninérgica, han aparecido relacionados con los antecedentes familiares en todas las muestras de población estudiadas. Un polimorfismo del gen HTR2C aparecía relacionado con antecedentes de consumo de drogas en la muestra total, polimorfismos del HTR1B con antecedentes de consumo de drogas en adicción pura al alcohol y a la cocaína y, finalmente, en los diagnósticos comórbidos con antecedentes familiares de alcohol en el grupo Alcohol+Cocaína. Analizando más detalladamente los resultados obtenidos en el grupo de diagnósticos comórbidos, se observa que el mismo polimorfismo de longitud 302pb del gen HTR1B que aparecía vinculado al grupo de adictos puros a cocaína con los antecedentes familiares de consumo de drogas, aparece vinculado a los antecedentes familiares de consumo de alcohol al añadir la adicción al alcohol a la adicción a la cocaína (Alcohol+Cocaína), lo que parece otorgar un papel importante al alcohol en relación con los antecedentes familiares de consumo de alcohol y un peso importante en la heredabilidad de dicha adicción. Además, es la combinación del alcohol con la cocaína el diagnóstico que muestra las diferencias con el resto de adicciones comórbidas. La combinación de alcohol y cocaína es cada vez más frecuente entre los policonsumidores. Parece que un mayor consumo de cocaína aceleraría el proceso hacia la adicción al alcohol (Rubio y cols., 2008). Los trabajos que han estudiado este fenotipo han

## ***Discusión***

observado unas ciertas particularidades en distintos ámbitos. En estudios de laboratorio se ha observado que la cocaína contrarrestaba los déficits conductuales provocados por el alcohol, a nivel de aprendizaje, ejecución psicomotora y efecto sedante (Pennings y cols., 2002; Foltin y cols., 1993; Higgins y cols., 1993). A nivel físico, si ya la cocaína puede provocar complicaciones cardiovasculares, la combinación de Alcohol+Cocaína coloca al sujeto en un riesgo muy grave de cardiotoxicidad debido al cocaetileno, sustancia producida por el hígado al metabolizar la cocaína y el alcohol (Bunn y Giannini, 1992). Y finalmente, respecto a aspectos psiquiátricos los estudios apuntan a una mayor presencia de psicopatología en consumidores de ambas sustancias (Heil y cols., 2001).

Los dos polimorfismos estudiados de la MAO-A aparecen relacionados con los antecedentes familiares en el grupo de Alcohol+Cocaína. En el presente trabajo, los portadores del polimorfismo de longitud de 348pb en comparación con los portadores del de 319pb presentaban mayores antecedentes familiares de consumo de alcohol. Estos resultados serían novedosos pues no se ha investigado la relación del gen MAO-A con diagnósticos comórbidos ni antecedentes familiares de adicción. Como se ha comentado en la muestra de sujetos puros existe muy poca investigación sobre la adicción a la cocaína y el gen MAO-A, sin embargo respecto al alcohol hay muchos más trabajos realizados, si bien no existe un acuerdo sobre que genotipo (alta o baja actividad) se relacionaría con la adicción al alcohol. En cualquier caso, la implicación del gen MAO-A en la adicción al alcohol parece estar bastante clarificada.

En el presente trabajo, el gen MAO-A aparece, por un lado, relacionado con el consumo problemático de alcohol en los familiares de los sujetos con adicción Alcohol+Cocaína a través del polimorfismo de longitud 348pb y, por otro con esos mismos antecedentes de consumo de alcohol en el grupo de adictos puros a los opiáceos, con el alelo 319pb. Además, en la muestra total los adictos al alcohol presentaban mas antecedentes de consumo de alcohol y los adictos a la cocaína presentaban mas antecedentes familiares de consumo de drogas, lo cual sugeriría una relación del gen MAO-A con el alcohol, si bien no se aprecia una especificidad clara, debido a que aparece implicado en dos diagnósticos diferentes (adicción pura a opiáceos y adicción Alcohol+Cocaína). Por otra parte, los sujetos adictos a la combinación Alcohol+Cocaína que eran portadores del polimorfismo de longitud de 319pb en comparación con los portadores del de 348pb presentaban mayores antecedentes familiares de enfermedad mental. De nuevo, polimorfismos del gen MAO-A aparecen vinculados al grupo diagnóstico Alcohol+Cocaína. Dependiendo de qué polimorfismo se trate, se relaciona con unos antecedentes familiares o con otros, esto es el 348pb con antecedentes familiares de alcohol, como se veía anteriormente, y el 319pb con los de enfermedad mental. La MAO-A se ha relacionado con la esquizofrenia, con la impulsividad, conductas violentas y con ataques de pánico. En cualquier caso el gen MAO-A se encuentra bastante presente en el diagnóstico comórbido Alcohol+Cocaína y podría ser un buen gen candidato para futuras investigaciones en este diagnóstico concreto, dado que no existen investigaciones al respecto.





# CONCLUSIONES





## **6.- CONCLUSIONES**

La genética molecular está experimentando un espectacular avance en las últimas décadas, y se postula como una herramienta clave para comprender las causas de numerosas enfermedades. Los trastornos adictivos son complejos y entender la naturaleza multidimensional que poseen es fundamental para poder desarrollar tratamientos eficaces desde el ámbito clínico. Los resultados de muchos trabajos apoyan un modelo poligénico que implica cientos de variantes genéticas que aportan cada una un efecto pequeño al riesgo de padecer un trastorno adictivo. Si bien, debido a esta complejidad, la contribución de los estudios de genética molecular todavía es pequeña, cada estudio aporta su pequeña dosis de conocimiento para desentramar el peso de la herencia en las patologías adictivas. Con cada nuevo trabajo se consiguen novedosos hallazgos sobre los que ampliar la investigación y poder llegar a mejores conclusiones.

Las tres vías, dopaminérgica, serotoninérgica y de la monoaminoxidasa, aparecen relacionadas con la adicción en sujetos policonsumidores, pues polimorfismos de todas ellas han mostrado diferencias significativas. Los resultados del presente trabajo apuntan hacia una vulnerabilidad general a la adicción aunque existen algunos polimorfismos que parecen asociarse a una combinación específica de drogas, a este último respecto, determinados marcadores aumentan el riesgo de adicción mientras otros son protectores para determinadas sustancias.

## **Conclusiones**

A continuación se detallan los principales hallazgos obtenidos en las tres vías estudiadas, así como los principales resultados del estudio familiar:

### ***Vía Dopaminérgica***

- El polimorfismo VNTR (TCAT) de longitud 250pb del gen TH presenta menor frecuencia en los sujetos con adicción pura a opiáceos respecto a los sujetos con adicción pura al alcohol y los sujetos con adicción pura a la cocaína.
- Los sujetos con adicción Cocaína+Opiáceos, respecto al resto de adicciones comórbidas, portadores de los polimorfismos VNTR de longitud 319pb y 301pb del gen DBH presentan mayores antecedentes familiares de enfermedad mental que los portadores del polimorfismo de longitud 321pb.

### ***Vía Serotoninérgica***

- El polimorfismo VNTR (TG)<sub>n</sub> de longitud 302pb del gen HTR1B presenta mayor frecuencia en los sujetos con adicción Alcohol+Cocaína+Opiáceos respecto al resto de adicciones comórbidas.
- El polimorfismo VNTR (GT)<sub>n</sub> de longitud 265pb del gen HTR2C presenta menor frecuencia en los sujetos con adicción Cocaína+Opiáceos respecto al resto de adicciones comórbidas.

- Los sujetos policonsumidores portadores del polimorfismo (GT)<sub>n</sub> de longitud 265pb del gen HTR2C presentan mayores antecedentes familiares de consumo de drogas distintas del alcohol.
- Los sujetos con adicción pura al alcohol portadores del polimorfismo VNTR (TG)<sub>n</sub> de longitud 304pb del gen HTR1B presentan mayores antecedentes familiares de consumo de drogas distintas al alcohol que los portadores del polimorfismo de longitud 302pb.
- Los sujetos con adicción pura a la cocaína portadores del polimorfismo VNTR (TG)<sub>n</sub> de longitud 302pb del gen HTR1B presentan mayores antecedentes familiares de consumo de drogas distintas al alcohol que los portadores de los polimorfismos de longitud 304pb y 308pb.
- Los sujetos con adicción Alcohol+Cocaína, respecto al resto de adicciones comórbidas, portadores del polimorfismos VNTR (TG)<sub>n</sub> de longitud 302pb del gen HTR1B presentan mayores antecedentes familiares de consumo de alcohol que los portadores del polimorfismo de longitud 308pb.

## **Conclusiones**

### **Vía de la MAO**

- El polimorfismo VNTR (GT)<sub>n</sub> de longitud 184pb del gen MAO-B presenta mayor frecuencia en los sujetos policonsumidores con adicción a la cocaína y con adicción a los opiáceos respecto a los sujetos con adicción al alcohol.
- El polimorfismo VNTR (GT)<sub>n</sub> de longitud 182pb del gen MAO-B presenta mayor frecuencia en los sujetos con adicción Alcohol+Opiáceos respecto al resto de adicciones comórbidas.
- El polimorfismo VNTR (GT)<sub>n</sub> de longitud 186pb del gen MAO-B presenta menor frecuencia en los sujetos con adicción Alcohol+Opiáceos respecto al resto de adicciones comórbidas.
- Los sujetos con adicción pura a los opiáceos portadores del polimorfismo VNTR de longitud 319pb del gen MAO-A presentan mayores antecedentes familiares de consumo de alcohol que los portadores del polimorfismo de longitud 348pb.
- Los sujetos con adicción Alcohol+Cocaína, respecto al resto de adicciones comórbidas, portadores del polimorfismo VNTR de longitud 348pb del gen MAO-A presentan mayores antecedentes familiares de consumo de alcohol que los portadores del polimorfismo de longitud 319pb.

- Los sujetos con adicción Alcohol+Cocaína, respecto al resto de adicciones comórbidas, portadores del polimorfismo VNTR de longitud 319pb del gen MAO-A presentan mayores antecedentes familiares de enfermedad mental que los portadores del polimorfismo de longitud 348pb.

**Estudio familiar**

- Los sujetos policonsumidores con adicción al alcohol presentan mayores antecedentes familiares de consumo de alcohol y menores de consumo de drogas distintas al alcohol respecto a los sujetos con adicción a la cocaína y los sujetos con adicción a los opiáceos.
- Los sujetos policonsumidores con adicción a la cocaína presentan mayores antecedentes familiares de consumo de drogas distintas al alcohol respecto a los sujetos con adicción al alcohol y los sujetos con adicción a los opiáceos.
- Los sujetos policonsumidores con adicción a los opiáceos presentan menores antecedentes familiares de enfermedad mental respecto a los sujetos con adicción al alcohol y los sujetos con adicción a la cocaína.
- Los sujetos con adicciones puras al alcohol, cocaína y opiáceos no se diferencian entre sí en base a los antecedentes familiares.
- Los sujetos con adicción Cocaína+Opiáceos presentan mayores antecedentes familiares de consumo de drogas que los sujetos con adicción Alcohol+Opiáceos.

## ***Conclusiones***

El presente trabajo aporta nuevas pistas sobre la implicación de marcadores genéticos en la adicción al alcohol, la cocaína y los opiáceos en sujetos policonsumidores sobre los que poder seguir investigando para poder clarificar y cuantificar el complejo papel de la genética en los trastornos adictivos, así como su futura aportación a la prevención (como en el consejo genético), al diagnóstico (diagnóstico genético de vulnerabilidad) y al tratamiento (farmacogenómica).



# BIBLIOGRAFÍA





## **7.- BIBLIOGRAFÍA**

Agarwal DP. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. *Pathol Biol* 2001;49:703–9.

Agrawal A, Lynskey MT. The genetic epidemiology of cannabis use, abuse and dependence: a review. *Addictions* 2006;101:801-12.

Agrawal A, Lynskey MT. Are the genetic influences on addiction:evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction* 2008;103:1069-81.

Agrawal A, Hinrichs AL, Dunn G, Bertelsen S, Dick DM, Saccone SF, y cols. Linkage scan for quantitative traits identifies new regions of interest for substance dependence in the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA) sample. *Drug Alcohol Depend* 2008b;93:12–20.

Ahmed AG, Salib E, Ruben S. Psychiatric disorders in first-degree relatives of patients with opiate dependence. *Med Sci Law* 1999;39(3):219-27.

Albertson DN, Pruetz B, Schmidt CJ, Kuhn DM, Kapatos G, Bannon,MJ (2004) Gene expression profile of the nucleus accumbens of human cocaine abusers: evidence for dysregulation of myelin. *J Neurochem* 2004;88:1211–9.

Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther* 2007;113(2): 296–320.

Alia-Klein N, Goldstein R, Kriplani A, Logan J, Tomasi D, Williams B, y cols. Brain monoamine oxidase A activity predicts trait aggression. *The Journal Of Neuroscience* 2008;28(19):5099-104.

Alia-Klein N, Parvaz MA, Woicik PA, Konova AB, Maloney T, Shumay E. Gene x disease interaction on orbitofrontal gray matter in cocaine addiction. *Archives of General Psychiatry* 2011;68(3):283-94.

Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JPA, Kavvoura FK, Khoury MJ y cols. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nature Genet* 2008;40:827-34.

Amadeo S, Abbar M, Fourcade ML, Waksman G, Leroux MG, Madec A, y cols. D2 dopamine receptor gene and alcoholism. *J Psychiatr Res* 1993;27:173–9.

## **Bibliografía**

American Psychiatric Association. (2002). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: DSM-IV-TR. Barcelona: Masson.

Anghelescu I, Klawe C, Fehr C, Singer P, Schleicher A, Himmerich H, y cols. The TPH intron 7 A218C polymorphism and TCI dimension scores in alcohol-dependent patients: hints to nonspecific psychopathology. *Addictive Behaviors* 2005;30(6):1135-43.

Anney RJ, Olsson CA, Lotfi-Miri M, Patton GC, Williamson R. Nicotine dependence in a prospective population-based study of adolescents: the protective role of a functional tyrosine hydroxylase polymorphism. *Pharmacogenetics* 2004;14(2):73-81.

Aragón C, Miquel M, Correa M, Sanchis-Segura C. Alcohol y metabolismo humano. *Adicciones* 2002;14:23-42.

Arias A, Feinn R, Kranzler HR. Association of an Asn40Asp (A118G) polymorphism in the mu-opioid receptor gene with substance dependence: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2006;83:262–8.

Bach AW, Lan NC, Johnson DL, Abell CW, Bembenek ME, y cols. cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymatic properties. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:4934–8.

Badia-Elder NE, Stewart RB, Powrozek TA, Roy KF, Murphy JM, Li TK. Effect of neuropeptide Y (NPY) on oral ethanol intake in Wistar, alcohol-preferring (P), and - nonpreferring (NP) rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:386–90.

Barr CL, Wigg KG, Feng Y, Zai G, Malone M, Roberts W, y cols. Attention-deficit hyperactivity disorder and the gene for the dopamine D5 receptor. *Mol Psychiatry* 2000;5(5):548-51.

Bart G, Heiling M, LaForge KS, Pollack L, Leal SM, Ott J y cols. Substantial attributable risk related to a functional mu-opioid receptor gene polymorphism in association with heroin addiction in Central Sweden. *Mol Psychiatry* 2004;9:547-9.

Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ. Activation of 5-HT(1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception. *Ann Neurol* 2004;56:371-81.

Bau CH, Almeida S, Costa FT, Garcia CE, Elias EP, Ponso AC, y cols. DRD4 and DAT1 as modifying genes in alcoholism: interaction with novelty seeking on level of alcohol consumption. *Mol Psychiatry* 2001;6:7–9.

Bautista JF, Quade SR, Parrado AR, Goddard KA. Linkage analysis of alcoholism-related electrophysiological phenotypes: genome scans with microsatellites compared to single-nucleotide polymorphisms. *BMC Genet* 2005;6(Suppl 1):S156.

Beischlag TV, Marchese A, Meador-Woodruff JH, Damask SP, O'Dowd BF, Tyndale RF y cols. The human dopamine D5 receptor gene: cloning and characterization of the 5-prime flanking and promoter region. *Biochemistry* 1995;34:5960-70.

Bellivier F, Leboyer M, Courtet P, Buresi C, Beaufils B, Samolyk D, y cols. Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(1):33-7.

Bellivier F, Chaste P, Malafosse A. Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;124B(1):87-91.

Benes FM, Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(1):1-27.

Benito A, Haro G, Orengo T, González M, Fornés T, Mateu C. Opiate dependence type II or antisocial: Cloninger's Psychobiological Model and its usefulness in addictions. *Adicciones* 2012;24(2):131-8.

Benson G. Tandem repeats finder: a program to analyze DNA sequences. *Nucleic Acids Res* 1999;27(2):573-80.

Bergen AW, Kokoszka J, Peterson R, Long JC, Virkkunen M, Linnoila M, y cols. Mu opioid receptor gene variants: lack of association with alcohol dependence. *Mol Psychiatry* 1997;2:490–4.

Bergen AW, van den Bree MBM, Yeager M, Welch R, Ganjei JK, Haque K, y cols. Candidate genes for anorexia nervosa in the 1 p33-36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 2003;8:397– 406.

## ***Bibliografía***

Berrettini WH, Hoehe MR, Ferrada TN, Gottheil E. Human mu opioid receptor gene polymorphism and vulnerability to substance abuse. *Addict Biol* 1997;2:303-8.

Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular structure and physiological functions of GABA(B) receptors. *Physiol Rev* 2004;84(3):835-67.

Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, Crowe RR, Hesselbrock V, Nurnberger JI y cols. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998.;55:973-9.

Bierut LJ, Strickland JR, Thompson JR, Afful SE, Cottler LB. Drug use and dependence in cocaine dependent subjects, community-based individuals, and their siblings. *Drug Alcohol Depend* 2008;95(1-2):14-22.

Bierut LJ. Genetic vulnerability and susceptibility to substance dependence. *Neuron* 2011;69:618-27.

Birley AJ, Whitfield JB, Neale MC, Duffy DL, Heath AC, Boomsma DI, y cols. Genetic time-series analysis identifies a major QTL for in vivo alcohol metabolism not predicted by in vitro studies of structural protein polymorphism at the ADH1B or ADH1C loci. *Behav Genet* 2005;35:509–24.

Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P, y cols. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *J Am Med Assoc* 1990; 263:2055-60.

Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Finley O, Montgomery A, Ritchie T, y cols. Association of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene with severe alcoholism. *Alcohol* 1991;8:409–16.

Bobes J, Bascarán MT, Bobes T, Carballo JL, Díaz E, Flórez G. Valoración de la gravedad de la adicción: aplicación a la gestión clínica y monitorización de los tratamientos. *Monografía Socidrogalcohol* 2007.

Bolos AM, Dean M, Lucas-Derse S, Ramsburg M, Brown GL, Goldman D. Population and pedigree studies reveal a lack of association between the dopamine D2 receptor gene and alcoholism. *J Am Med Assoc* 1990;264:3156–60.

Bonci A, Bernardi G, Grillner P, Mercuri NB. The dopamine-containing neuron: maestro or simple musician in the orchestra of addiction? *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:172-7.

Bond C, LaForge KS, Tian M, Zhang S, Borg L, Gong J y cols. Single Nucleotide Polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters  $\beta$ -endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998;95:9608-13.

Bortolato M, Shih JC. Behavioral outcomes of monoamine oxidase deficiency: preclinical and clinical evidence. *Int Rev Neurobiol* 2011;100:13-42.

Bosron WF, Magnes LJ, Li TK. Kinetic and electrophoretic properties of native and recombined isoenzymes of human liver alcohol dehydrogenase. *Biochemistry* 1983;22:1852–7.

Boularand S, Darmon MC, Ganem Y, Launay JM, Mallet J. Complete coding sequence of human tryptophan hydroxylase. *Nucleic Acids Res* 1990;18: 4257.

Buckholtz JW, Meyer-Lindenberg A. MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression. *Trends Neurosci* 2008;31:120–9.

Bunn WH, Giannini AJ. Cardiovascular complications of cocaine abuse. *Am Fam Physician* 1992;46(3):769-73.

Cadore R, Troughton E, O’Gorman TW, Heywood E. An adoption study of genetic and environmental factors in drug abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:1131–6.

Cadore R, Yates WR, Troughton E, Woodworth G, Stewart MA. Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:42-52.

Camí J, Farré M. Drug Addiction. *N Engl J Med* 2003;349(10):975-86.

## ***Bibliografía***

Cao JX, Hu J, Ye XM, Xia Y, Haile CA, Kosten TR, Zhang XY. Association between the 5-HTR1B gene polymorphisms and alcohol dependence in a Han Chinese population. *Brain Res* 2011;1376:1-9.

Carr LG, Zeng D, Li TK. Failure to find exon 7 polymorphism of the ADH7 gene in Chinese, Japanese, African-Americans, and Caucasians. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20(3):418-9.

Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW y cols. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002;297:851-4.

Celorrio D, Bujanda L, Caso C, Landabaso M, Oria JC, Ogando J, de Pancorbo MM. A comparison of Val81Met and other polymorphisms of alcohol metabolising genes in patients and controls in Northern Spain. *Alcohol* 2012;46(5):427-31.

Chassin L, Rogosch F, Barrera M. Substance Use and Symptomatology among Adolescent Children of Alcoholics. *Journal of Abnormal Psychology* 1991;100:449-63.

Chassin L, Pitts SC, Delucia C, Todd M. A longitudinal study of children of alcoholics: predicting young adult substance use disorders, anxiety, and depression. *Journal of Abnormal Psychology* 1999;108:106-19.

Checa MA. Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2007;20(3):213-21.

Chen WJ, Loh EW, Hsu YP, Chen CC, Yu JM, Cheng AT. Alcohol-metabolising genes and alcoholism among Taiwanese Han men: independent effect of ADH2, ADH3 and ALDH2. *Br J Psychiatry* 1996;168:762-7.

Chen WJ, Chen CH, Huang J, Hsu YP, Seow SV, Chen CC, y cols. Genetic polymorphisms of the promoter region of dopamine D2 receptor and dopamine transporter genes and alcoholism among four aboriginal groups and Han Chinese in Taiwan. *Psychiatr Genet* 2001;11: 187-95.

Chen AC, LaForge KS, Ho A, McHugh PF, Kellogg S, Bell K y cols . Potentially functional polymorphism in the promoter region of prodynorphin gene may be associated with protection against cocaine dependence or abuse. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 114(4):429-35.



Chen J., Lipska B. K., Halim N., Ma Q. D., Matsumoto M., Melhem S. y cols. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 2004;75: 807–21.

Chen K, Holschneider DP, Wu W, Rebrin I, Shih JC. A spontaneous point mutation produces monoamine oxidase A/B knock-out mice with greatly elevated monoamines and anxiety-like behavior. *J Biol Chem* 2004b;279:39645-52.

Cheng CY, Hong CJ, Yu YW, Chen TJ, Wu HC, Tsai SJ. Brain-derived neurotrophic factor (Val66Met) genetic polymorphism is associated with substance abuse in males. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;140(1-2):86-90.

Cheung HH, Gurd JW. Tyrosine phosphorylation of the Nmethyl- D-aspartate receptor by exogenous and postsynaptic density-associated Src-family kinases. *J Neurochem* 2001;78:524–34.

Childress AR, McLellan AT, Ehrman R, O'Brien CP. Classically conditioned responses in opioid and cocaine dependence: a role in relapse?. *NIDA Res Monogr* 1988;84:25-43.

Chorot P, Pérez-Llantada C, Sandín B. Métodos de investigación en psicopatología. En: Belloch A, Sandín B, Ramos F (eds). *Manual de psicopatología Edición revisada. Volumen I.* McGraw-Hill (ed). Madrid 2008.pp.70-92.

Chung IW, Kim H, Sribney W, Hong JB, Lee CH, Lee KY, y cols. Tryptophan hydroxylase polymorphism is associated with age of onset of alcoholism related behaviors. *Alcohol* 2005;36(1):1-3.

Cigler T, LaForge KS, McHugh PF, Kapadia SU, Leal SM, Kreek MJ. Novel and previously reported single-nucleotide polymorphisms in the human 5-HT(1B) receptor gene: no association with cocaine or alcohol abuse or dependence. *Am J Med Genet* 2001;105(6):489-97.

Clarke TK, Ambrose-Lanci L, Ferraro TN, Berrettini WH, Kampman KM, Dackis CA, y cols. Genetic association analyses of PDYN polymorphisms with heroin and cocaine addiction. *Genes Brain Behav* 2012;11(4):415-23.

Clarke TK, Krause K, Li T, Schumann G. An association of prodynorphin polymorphisms and opioid dependence in females in a Chinese population. *Addict Biol* 2009;14(3):366-70.

## **Bibliografía**

Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987;236:410–6.

Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38(8):861-8.

Coccini T, Castoldi AF, Gandini C, Randine G, Vittadini G, Baiardi P, Manzo L. Platelet monoamine oxidase B activity as a state marker for alcoholism: trend over time during withdrawal and influence of smoking and gender. *Alcohol Alcohol* 2002;37(6):566-72.

Colhoun HM, McKeigue PM, Davey Smith G. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet*. 2003 Mar 8;361(9360):865-72.

Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tast D, y cols. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *J Am Med Assoc* 1991;266:1793–800.

Comings DE, Muhleman D, Gade R, Johnson P, Verde R, Saucier G, MacMurray J. Cannabinoid receptor gene (CNR1): association with i.v. drug use. *Mol Psychiatry* 1997;2(2):161-8.

Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Saucier G, Johnson P, Verde R, MacMurray JP. Homozygosity at the dopamine DRD3 receptor gene in cocaine dependence. *Mol Psychiatry* 1999;4(5):484-7.

Comings DE, Blake H, Dietz G, Gade-Andavolu R, Legro RS, Saucier G, y cols. The proenkephalin gene (PENK) and opioid dependence. *Neuroreport* 1999b;10(5):1133-5.

Compton WM, Cottler LB, Ridenour T, Ben-Abdallah A, Spitznagel EL. The specificity of family history of alcohol and drug abuse in cocaine abusers. *Am J Addict* 2002;11(2):85-94.

Contini V, Marques FZ, Garcia CE, Hutz MH, Bau CH. MAOA-uVNTR polymorphism in a Brazilian sample: further support for the association with impulsive behaviors and alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141:305–8.

Cook BL, Wang ZW, Crowe RR, Hauser R, Freimer M. Alcoholism and the D2 receptor gene. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:806–9.

Cote F, Thevenot E, Fligny C, Fromes Y, Darmon M, Ripoche MA y cols. Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(23):13525–30.

Covault J, Gelernter J, Kranzler H. Association study of cannabinoid receptor gene (CNR1) alleles and drug dependence. *Mol Psychiatry* 2001;6(5):501-2.

Covault J, Gelernter J, Hesselbrock V, Nellissery M, Kranzler HR. Allelic and haplotypic association of GABRA2 with alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;129:104–9.

Covault J, Gelernter J, Jensen K, Anton R, Kranzler HR. Markers in the 5' – region of GABRG1 associate to alcohol dependence and are in linkage disequilibrium with markers in the adjacent GABRA2 gene. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(4):837-48.

Craig SP, Buckle VJ, Lamouroux A, Mallet J, Craig IW. Localization of the human dopamine beta hydroxylase (DBH) gene to chromosome 9q34. *Cytogenet Cell Genet* 1988;48:48–50.

Craig SP, Boularand S, Darmon MC, Mallet J, Craig IW. Localization of human tryptophan hydroxylase (TPH) to chromosome 11p15.3----p14 by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1991;56(3-4):157-9.

Creswell KG, Sayette MA, Manuck SB, Ferrell RE, Hill SY, Dimoff JD. DRD4 polymorphism moderates the effect of alcohol consumption on social bonding. *PLoS One* 2012;7(2):e28914.

Crowley JJ, Oslin DW, Patkar AA, Gottheil E, DeMaria PA, O'Brien CP y cols. A genetic association study of the mu opioid receptor and severe opioid dependence. *Psychiatr Genet* 2003;13(3):169-73.

Cubells JF, Kranzler HR, McCance-Katz E, Anderson GM, Malison RT, Price LH y cols. A haplotype at the DBH locus, associated with low plasma dopamine beta-hydroxylase activity, also associates with cocaine-induced paranoia. *Molec Psychiatr* 2000;5:56-63.

Cubells JF, Zabetian CP. Human Genetics of plasma dopamine beta-hydroxylase activity: applications to research in psychiatry and neurology. *Psychopharmacology* 2004; 74:463-76.

## **Bibliografía**

Cunningham SC, Corrigan SA, Malow RM, Samson IH. Psychopathology in inpatient dependent on cocaine or alcohol and cocaine. *Psychol Addict Behav* 1993;7:246–50.

Curtis D. Re-analysis of collaborative study on the genetics of alcoholism pedigrees suggests the presence of loci influencing novelty-seeking near D12S391 and D17S1299. *Psychiatric Genetics* 2004;14(3):151-5.

Dahl JP, Weller AE, Kampman KM, Oslin DW, Lohoff FW, Ferraro TN, O'Brien CP, Berrettini WH. Confirmation of the association between a polymorphism in the promoter region of the prodynorphin gene and cocaine dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;139B:106–108.

Dahmen N, Völp M, Singer P, Hiemke C, Szegedi A. Tyrosine hydroxylase Val-81-Met polymorphism associated with early-onset alcoholism. *Psychiatr Genet* 2005;15(1):13-6.

de Cid R, Fonseca F, Gratacòs M, Gutierrez F, Martín-Santos R, Estivill X, Torrens M. BDNF variability in opioid addicts and response to methadone treatment: preliminary findings *Genes Brain Behav* 2008;7(5):515-22

Deckert J, Catalano M, Syagailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D y cols. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Molec Genet* 1999;8:621-4.

Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Observatorio Español sobre Drogas (OED). Informe 2009. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. Madrid: Ministerio de Sanidad, política social e igualdad.

Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Observatorio Español sobre Drogas (OED). Informe 2011. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. Madrid: Ministerio de Sanidad, política social e igualdad.

Demchyshyn L, Sunahara RK, Miller K, Teitler M, Hoffman BJ, Kennedy JL, y cols. A human serotonin 1D receptor variant (5HT1D-beta) encoded by an intronless gene on chromosome 6. *Proc Nat Acad Sci* 1992;89:5522-6.

Denney RM, Koch H, Craig IW. Association between monoamine oxidase A activity in human male skin fibroblasts and genotype of the MAOA promoter-associated variable number tandem repeat. *Hum Genet* 1999;105:542–51.

Diazaraque R, Pacheco R, Roiz JC. Reacción en cadena de la polimerasa. Fundamentos y aplicación en medicina interna. *Rev Clin Esp* 2002;202(5):272-4.

Dick DM, Foroud T. Candidate genes for alcohol dependence: a review of genetic evidence from human studies. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:868–79.

Dick DM, Edenberg HJ, Xuei X, Goate A, Hesselbrock V, Schuckit M, y cols. No association of the GABAA receptor genes on chromosome 5 with alcoholism in the collaborative study on the genetics of alcoholism sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;132B(1):24-8.

Dick DM, Bierut LJ. The genetics of alcohol dependence. *Curr Psychiatry Rep* 2006;8:151–7.

Dick DM, Bierut L, Hinrichs A, Fox L, Bucholz KK, Kramer J, y cols. The role of GABRA2 in risk for conduct disorder and alcohol and drug dependence across developmental stages. *Behav Genetics* 2006b;36:577-90.

Dick DM, Plunkett J, Hamlin D, Nurnberger Jr J, Kuperman S, Schuckit M, y cols. Association analyses of the serotonin transporter gene with lifetime depression and alcohol dependence in the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA) sample. *Psychiatr Genet* 2007;17:35–8.

Dick DM, Agrawal A, Wang JC, Hinrichs A, Bertelsen S, Bucholz KK, y cols. Alcohol dependence with comorbid drug dependence: genetic and phenotypic associations suggest a more severe form of the disorder with stronger genetic contribution to risk. *Addiction* 2007b;102(7):1131-9.

Dick DM, Aliev F, Wang JC, Gruzca RA, Schuckit M, Kuperman S, y cols. Using dimensional models of externalizing psychopathology to aid in gene identification. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(3):310-8.

Dobashi I, Inada T, Hadano K. Alcoholism and gene polymorphisms related to central dopaminergic transmission in the Japanese population. *Psychiatr Genet* 1997;7:87–91.

## ***Bibliografía***

Douglass J, Daoud S. Characterization of the human cDNA and genomic DNA encoding CART: a cocaine- and amphetamineregulated transcript. *Gene* 1996;169:241-5.

Drago A, Serretti A. Focus on HTR2C: A possible suggestion for genetic studies of complex disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009;150B(5):601-37.

Duaux E, Griffon N, Gorwood P, Sautel F, Sokoloff P, Schwartz J-C, y cols. A polymorphism of the dopamine D3 receptor gene associated with opiate dependence. *Mol Psychiatry* 1998; 3:333-6.

Ducci F, Enoch MA, Funt S, Virkkunen M, Albaugh B, Goldman D. Increased anxiety and other similarities in temperament of alcoholics with and without antisocial personality disorder across three diverse populations. *Alcohol* 2007;41(1):3-12.

Ducci F, Enoch MA, Yuan Q, Shen PH, White KV, Hodgkinson C, y cols. HTR3B is associated with alcoholism with antisocial behavior and alpha EEG power--an intermediate phenotype for alcoholism and co-morbid behaviors. *Alcohol* 2009;43(1):73-84.

Edenberg HJ, Foroud T, Koller DL, Goate A, Rice J, Van Eerdewegh P, y cols. A family-based analysis of the association of the dopamine D2 receptor (DRD2) with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:505-12.

Edenberg HJ, Jerome RE, Li M. Polymorphism of the human alcohol dehydrogenase 4 (ADH4) promoter affects gene expression. *Pharmacogenetics* 1999;9:25-30.

Edenberg HJ. The collaborative study on the genetics of alcoholism: an update. *Alcohol Res Health* 2002; 26:214-18.

Edenberg HJ, Dick DM, Xuei X, Tian H, Almasy L, Bauer LO, y cols. Variations in GABRA2, encoding the alpha 2 subunit of the GABA(A) receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *Am J Hum Genet* 2004;74:705-14.

Edenberg HJ, Foroud T. The genetics of alcoholism: identifying specific genes through family studies. *Addict Biol* 2006;11:386-96.

Edenberg HJ, Xuei X, Chen HJ, Tian H, Wetherill LF, Dick DM y cols. Association of alcohol dehydrogenase genes with alcohol dependence: a comprehensive analysis. *Hum Mol Genet* 2006b;15(9):1539-49.

Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE y cols. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6917–22.

Ehlers CL, Gilder DA, Harris L, Carr L. Association of the ADH2\*3 allele with a negative family history of alcoholism in African American young adults. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1773–7.

Ehlers CL, Gilder DA, Wall TL, Phillips E, Feiler H, Wilhelmsen KC. Genomic screen for loci associated with alcohol dependence in Mission Indians. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;129:110-5.

Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P. Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry* 2004;9(10):908-15.

Enoch MA, Xu K, Ferro E, Harris CR, Goldman D. Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatr Genet* 2003; 13: 33–41.

Enoch MA, Hodgkinson CA, Yuan Q, Albaugh B, Virkkunen M, Goldman D. GABRG1 and GABRA2 as independent predictors for alcoholism in two populations. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:1245-54.

Enoch MA, Gorodetsky E, Hodgkinson C, Roy A, Goldman D. Functional genetic variants that increase synaptic serotonin and 5-HT<sub>3</sub> receptor sensitivity predict alcohol and drug dependence. *Mol Psychiatry* 2011;16(11):1139-46.

Enoch MA. The influence of gene-environment interactions on the development of alcoholism and drug dependence. *Curr Psychiatry Rep.* 2012 Apr;14(2):150-8.

Esparragón FR, Pérez JC, Bello MA. Guía práctica a los estudios de asociación genética: consideraciones sobre su utilidad clínica. *Nefrología* 2009;29(6):582-8.

Farren CK, Tipton KF. Trait markers for alcoholism: Clinical utility. *Alcohol and Alcoholism* 1999;34:649–65.

Fawzy IF, Coombs RH, Gerber B. Generational continuity in the use of substances: the impact of parental substance use on adolescent substance use. *Addict Behav* 1983;8:109 –14.

## **Bibliografía**

Feinn R, Nellissery M, Kranzler HR. Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;133:79–84.

Fehr C, Grintschuk N, Szegedi A, Anghelescu I, Klawe C, Singer P, y cols. The HTR1B 861G>C receptor polymorphism among patients suffering from alcoholism, major depression, anxiety disorders and narcolepsy. *Psychiatry Research* 2000;97(1):1-10.

Fernández-Castillo N, Ribasés M, Roncero C, Casas M, Gonzalvo B, Cormand B. Association study between the DAT1, DBH and DRD2 genes and cocaine dependence in a Spanish sample. *Psychiatr Genet* 2010;20(6):317-20.

Foley PF, Loh EW, Innes DJ, Williams SM, Tannenberg AE, Harper CG, y cols. Association studies of neurotransmitter gene polymorphisms in alcoholic Caucasians. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1025:39–46.

Foltin RW, Fischman MW, Pippen PA, Kelly TH. Behavioral effects of cocaine alone and in combination with ethanol or marijuana in humans. *Drug Alcohol Depend* 1993;32(2):93-106.

Fowler J, Volkow N, Wang G.-J, Pappas N, Logan J, MacGregor R, y cols. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996;379:733-6.

Fowler JS, Logan J, Volkow ND, Wang GJ. Translational neuroimaging: positron emission tomography studies of monoamine oxidase. *Mol Imaging Biol* 2005;7(6):377-87.

Fowler JS, Volkow ND, Logan J, Alexoff D, Telang F, Wang GJ y cols. Fast uptake and long-lasting binding of methamphetamine in the human brain: comparison with cocaine. *Neuroimage* 2008;43:756–63.

Franke P, Schwab SG, Knapp M, Gansicke M, Delmo C, Zill P, y cols. DAT1 gene polymorphism in alcoholism: a family-based association study. *Biol Psychiatry* 1999;45:652–4.

Franke P, Nöthen MM, Wang T, Neidt H, Knapp M, Lichtermann D. Human delta-opioid receptor gene and susceptibility to heroin and alcohol dependence. *American Journal of Medical Genetics* 1999b;88(5):462-4.



Franke P, Wang T, Nöthen MK, Knapp M, Neidt H, Albrecht S y cols. Non replication of association between  $\mu$ -opioid-receptor gene (OPRM1) A118G polymorphism and substance dependence. *Am J Med Genet* 2001;105:114-9.

Freeman B, Powell J, Ball D, Hill L, Craig I, Plomin R. DNA by mail: an inexpensive and noninvasive method for collecting DNA samples from widely dispersed populations. *Behav Genet* 1997;27(3):251-7.

Freeman B, Smith N, Curtis C, Hockett L, Mill J, Craig IW. DNA from buccal swabs recruited by mail: evaluation of storage effects on long-term stability and suitability for multiplex polymerase chain reaction genotyping. *Behav Genet* 2003;33(1):67-72.

Gabel S, Stadler J, Bjorn J, Shindledecker R. Homovanillic acid and dopamine-beta-hydroxylase in male youth: relationships with paternal substance abuse and antisocial behavior. *The American Journal Of Drug And Alcohol Abuse* 1995;21(3): 363-78.

Gade R, Muhleman D, Blake H, MacMurray J, Johnson P, Verde R, Saucier G, Comings DE. Correlation of length of VNTR alleles at the X-linked MAOA gene and phenotypic effect in Tourette syndrome and drug abuse. *Mol Psychiatr* 1998;3:50–60.

Gamm JL, Nussbaum RL, Biasecker BB. Genetics and alcoholism among at-risk relatives I: perceptions of cause, risk, and control. *Am J Med Genet A* 2004.;128A(2):144-50.

Garriock HA, Allen JJB, Delgado P, Nahaz Z, Kling MA, Carpenter L y cols. Lack of association of TPH2 exon XI polymorphisms with major depression and treatment resistance. *Molec Psychiat* 2005; 10:976-7.

Gassó P, Bernardo M, Mas S, Crescenti A, Garcia C, Parellada E, Lafuente A. Association of A/G polymorphism in intron 13 of the monoamine oxidase B gene with schizophrenia in a Spanish population. *Neuropsychobiology* 2008;58(2):65-70.

Geijer T, Neiman J, Rydberg U, Gyllander A, Jonsson E, Sedvall G, y cols. Dopamine D2-receptor gene polymorphisms in Scandinavian chronic alcoholics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994;244:26–32.

Geijer T, Jonsson E, Neiman J, Persson ML, Brene S, Gyllander A, y cols. Tyrosine hydroxylase and dopamine D4 receptor allelic distribution in Scandinavian chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:35–9.

## **Bibliografía**

Gelernter J, O'Malley S, Risch N, Kranzler HR, Krystal J, Merikangas K, y cols. No association between an allele at the D2 dopamine receptor gene (DRD2) and alcoholism. *JAMA*. 1991 Oct 2;266(13):1801-7.

Gelernter J, Kennedy JL, van Tol HH, Civelli O, Kidd KK. The D4 dopamine receptor (DRD4) maps to distal 11p close to HRAS. *Genomics* 1992;13:208-10.

Gelernter J, Kranzler HR, Satel SL, Rao PA. Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine-induced paranoia. *Neuropsychopharmacology* 1994;11(3):195-200.

Gelernter J, Pakstis AJ, Kidd KK. Linkage mapping of serotonin transporter protein gene SLC6A4 on chromosome 17. *Hum Genet* 1995;95:677-80.

Gelernter J, Kranzler H, Cubells J. Genetics of two mu opioid receptor gene (OPRM1) exon I polymorphisms: population studies, and allele frequencies in alcohol- and drug-dependent subjects. *Mol Psychiatry* 1999;4:476-83.

Gelernter J, Kranzler H, Satel SL. No association between D2 dopamine receptor (DRD2) alleles or haplotypes and cocaine dependence or severity of cocaine dependence in European- and African-Americans. *Biol Psychiatry* 1999b;45(3):340-5.

Gelernter J, Panhuysen C, Weiss R, Brady K, Hesselbrock V, Rounsaville B, y cols. Genomewide linkage scan for cocaine dependence and related traits: significant linkages for a cocaine-related trait and cocaine-induced paranoia. *American Journal of Medical Genetics Neuropsychiat Genet* 2005;36:45-52.

Gelernter J, Gueorguieva R, Kranzler HR, Zhang H, Cramer J, Rosenheck R, y cols. Opioid receptor gene (OPRM1, OPRK1, and OPRD1) variants and response to naltrexone treatment for alcohol dependence: results from the VA Cooperative Study. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:555-63.

Gelernter J, Kranzler HR, Panhuysen C, Weiss RD, Brady K, Poling J, y cols. Dense Genomewide Linkage Scan for Alcohol Dependence in African Americans: Significant Linkage on Chromosome 10. *Biol Psychiatry* 2009;65:111-5.

Gerra G, Garofano L, Santoro G, Bosari S, Pellegrini C, Zaimovic A. Association between low-activity serotonin transporter genotype and heroin dependence: behavioral and personality correlates. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;126B(1):37-42.

Gerra G, Garofano L, Bosari S, Pellegrini C, Zaimovic A, Moi G, y cols. Analysis of monoamine oxidase A (MAO-A) promoter polymorphism in male heroin-dependent subjects: behavioural and personality correlates. *J Neural Transm* 2004b;111(5):611-21.

Gerra G, Leonardi C, Cortese E, D'Amore A, Lucchini A, Strepparola G, y cols. Human kappa opioid receptor gene (OPRK1) polymorphism is associated with opiate addiction. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B(6):771-5.

Gfroerer J. Correlation between drug use by teenagers and drug use by older family members. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1987;13(1-2):95-108.

Goedde HW, Agarwal DP, Fritze G, Meier-Tackmann D, Singh S, Beckmann G, y cols. Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes in different populations. *Hum Genet* 1992;88:344-6.

Goldberg TE, Egan M F, Gscheidle T, Coppola R, Weickert T, Kolachana BS, y cols. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:889-96.

Goldman D, Dean M, Brown GL, Bolos AM, Tokola R, Virkkunen M, y cols. D2 dopamine receptor genotype and cerebrospinal fluid homovanillic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in alcoholics in Finland and the United States. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:351-7.

Goldman D., Oroszi G., Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet* 2005;6:521-32.

Goodman A. Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochem Pharmacol* 2008;75:266-322.

González MP, Sáiz PA, Bousoño M, Bobes J. Evaluación de la gravedad de la conducta alcohólica. *Psiqui Biol* 1998;5(1):40-3.

Goodwin DW, Schulsinger F, Hermansen L, Guze SB, Winokur G. Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:238-43.

## ***Bibliografía***

Gorwood P, Aissi F, Batel P, Ades J, Cohen-Salmon C, Hamon M, y cols. Reappraisal of the serotonin 5HT(1B) receptor gene in alcoholism: of mice and men. *Brain Res Bull* 2002;57:103–7.

Gorwood P, Limosin F, Batel P, Hamon M, Ades J, Boni C. The A9 allele of the dopamine transporter gene is associated with delirium tremens and alcohol-withdrawal seizure. *Biol Psychiatry* 2003;53:85–92.

Gossop M, Marsden J, Stewart D, Lehmann P, Edwards C, Wilson A, Segar G. Substance use, health and social problems of service users at 54 drug treatment agencies. Intake data from the National Treatment Outcome Research Study. *Br J Psychiatry* 1998;173:166-71.

Grandy DK, Litt M, Allen L, Bunzow JR, Marchionni M, Makam H, y cols. The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. *Am J Hum Genet* 1989;45:778–8.

Grandy DK, Zhang Y, Bouvier C, Zhou QY, Johnson RA, Allen L y cols. Multiple human D5 dopamine receptor genes: a functional receptor and two pseudogenes. *Proc Nat Acad Sci* 1991;88:9175-9.

Grant B. F., Stinson F. S., Dawson D. A., Chou S. P., Dufour M. C., Compton W. y cols. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:807–16.

Grant B. F., Stinson F. S., Dawson D. A., Chou S. P., Ruan W. J., Pickering R. P. Co-occurrence of 12-month alcohol and drug use disorders and personality disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004b;61:361–8.

Grima B, Lamouroux A, Boni C, Julien JF, Javoy-Agid F, Mallet J. A single human gene encoding multiple tyrosine hydroxylases with different predicted functional characteristics. *Nature* 1987;326(6114):707-11.

Grimsby J, Chen K, Wang LJ, Lan NC, Shih JC. Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. *Proc Nat Acad Sci* 1991;88:3637-41.

Grobin AC, Matthews DB, Devaud LL, Morrow AL. The role of GABAA receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology* 1998;139:2–19.

Grossman MH, Emanuel BS, Budarf ML. Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1-q11.2. *Genomics* 1992;12:822–5.

Guindalini C, Scivoletto S, Ferreira RG, Breen G, Zilberman M, Peluso MA, y cols. Association of genetic variants in alcohol dehydrogenase 4 with alcohol dependence in Brazilian patients. *Am J Psychiatry* 2005;162:1005–7.

Guindalini C, Scivoletto S, Ferreira RG, Nishimura A, Zilberman ML, Peluso MM, Zatz M. Association of MAOA A polymorphism and alcoholism in Brazilian females. *Psychiatr Genet* 2005b;15:141–4.

Guindalini C, Howard M, Haddley K, Laranjeira R, Collier D, Ammar N, y cols. A dopamine transporter gene functional variant associated with cocaine abuse in a Brazilian sample. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(12):4552-7.

Guindalini C, Laranjeira R, Collier D, Messas G, Vallada H, Breen G. Dopamine-beta hydroxylase polymorphism and cocaine addiction. *Behav Brain Funct* 2008;4:1.

Guo G, Ou XM, Roettger M, Shih JC. The VNTR 2 repeat in MAOA and delinquent behavior in adolescence and young adulthood: associations and MAOA promoter activity. *Europ J Hum Genet* 2008;16:626-34.

Gurevich I, Tamir H, Arango V, Dwork AJ, Mann JJ, Schmauss C. Altered editing of serotonin 2C receptor pre-mRNA in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Neuron* 2002;34:349-356.

Guze SB, Cloninger CR, Martin R, Clayton PJ. Alcoholism as a medical disorder. *Compr Psychiatry* 1986;27:501-10.

Hallikainen T, Lachman H, Saito T, Volavka J, Kauhanen J, Salonen JT, y cols. Lack of association between the functional variant of the catechol-o-methyltransferase(COMT) gene and early-onset alcoholism associated with severe antisocial behavior. *Am J Med Genet* 2000;96:348–52.

## **Bibliografía**

Hamblin MW, Metcalf MA, McGuffin RW, Karpells S. Molecular cloning and functional characterization of a human 5-HT(1B) serotonin receptor: a homologue of the rat 5-HT(1B) receptor with 5-HT(1D)-like pharmacological specificity. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;184:752-9.

Handelsman L, Branchey MH, Buydens-Branchey L, Gribomont B, Holloway K, Silverman J. Morbidity risk for alcoholism and drug abuse in relatives of cocaine addicts. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1993;19(3):347-57.

Harada S, Agarwal DP, Goedde HW, Tagaki S, Ishikawa B. Possible protective role against alcoholism for aldehyde dehydrogenase isozyme deficiency in Japan. *Lancet* 1982;2:827.

Haro G, Prades I, Benito A, Mateu C. Genética. En: Pérez de los Cobos JC, Valderrama J, Cervera G, Rubio G (eds). *Tratado SET de Trastornos Adictivos*. Tomo I. Panamericana (ed). Madrid, 2006. pp. 19-22.

Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N y cols. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Molec Psychiat* 2002;7:18-25.

Heath AC, Bucholz KK, Madden PA, Dinwiddie SH, Slutske WS, Bierut LJ, Statham DJ, Dunne MP, Whitfield JB, Martin NG. Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: Consistency of findings in women and men. *Psychol Med* 1997;27:1381-96.

Heil SH, Badger GJ, Higgins ST. Alcohol dependence among cocaine-dependent outpatients: demographics, drug use, treatment outcome and other characteristics. *J Stud Alcohol* 2001;62(1):14-22.

Heinz A, Goldman D, Jones DW, Palmour R, Hommer D, Gorey JG, y cols. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2000;22(2):133-9.

Hejjas K, Vas J, Kubinyi E, Sasvari-Szekely M, Miklosi A, Ronai Z. Novel repeat polymorphisms of the dopaminergic neurotransmitter genes among dogs and wolves. *Mammalian Genome* 2007;18:871-9.

Herman AI, Balogh KN. Polymorphisms of the serotonin transporter and receptor genes: susceptibility to substance abuse. *Subst Abuse Rehabil* 2012;3(1):49-57

Hibino H, Tochigi M, Otowa T, Kato N, Sasaki T. No association of DRD2, DRD3, and tyrosine hydroxylase gene polymorphisms with personality traits in the Japanese population. *Behavioral And Brain Functions* 2006;2:32.

Hietala J, Pohjalainen T, Heikkila-Kallio U, West C, Salaspuro M, Syvalahti E. Allelic association between D2 but not D1 dopamine receptor gene and alcoholism in Finland. *Psychiatr Genet* 1997;7:19–25.

Higgins ST, Rush CR, Bickel WK, Hughes JR, Lynn M, Capeless MA. Acute behavioral and cardiac effects of cocaine and alcohol combinations in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;111(3):285-94.

Higuchi S. Polymorphisms of ethanol metabolizing enzyme genes and alcoholism. *Alcohol Alcohol Suppl* 1994;2:29–34.

Hill EM, Stoltenberg SF, Bullard KH, Li S, Zucker RA, Burmeister M. Antisocial alcoholism and serotonin-related polymorphisms: association tests. *Psychiatr Genet* 2002;12(3):143-53.

Hill SY, Shen S, Lowers L, Locke-Wellman J, Matthews AG, McDermott M. Psychopathology in offspring from multiplex alcohol dependence families with and without parental alcohol dependence: a prospective study during childhood and adolescence. *Psychiatry Res* 2008;160:155–166.

Himei A, Kono Y, Yoneda H, Sakai T, Koh J, Sakai J, y cols. An association study between alcoholism and the serotonergic receptor genes. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24(3):341-2.

Hoehe MR, Kopke K, Wendel B, Rohde K, Flachmeier C, Kidd KK y cols. Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: association of mu opioid receptor gene variation with substance dependence. *Hum Mol Genet* 2000;9:2895-908.

Holmes RS. Alcohol dehydrogenases: a family of isozymes with differential functions. *Alcohol Alcohol Suppl* 1994;2:127-30.

## **Bibliografia**

Holmes C, Arranz MJ, Powell JF, Collier DA, Lovestone S. 5-HT-2A and 5-HT-2C receptor polymorphisms and psychopathology in late onset Alzheimer's disease. *Hum Molec Genet* 1998;7:1507-9.

Hong CJ, Cheng CY, Shu LR, Yang CY, Tsai SJ. Association study of the dopamine and serotonin transporter genetic polymorphisms and methamphetamine abuse in Chinese males. *Neural Transm* 2003;110(4):345-51.

Hope BT, Crombag HS, Jedynek JP. Neuroadaptations of total levels of adenylate cyclase, protein kinase A, tyrosine hydroxylase, cdk5 and neurofilaments in the nucleus accumbens and ventral tegmental area do not correlate with expression of sensitized or tolerant locomotor responses to cocaine. *J Neurochem* 2005;92:536-45.

Hopfer CJ, Stallings MC, Hewitt JK. Common genetic and environmental vulnerability for alcohol and tobacco use in a volunteer sample of older female twins: *J Stud Alcohol* 2001;62:717-23.

Horowitz R, Kotler M, Shufman E, Aharoni S, Kremer I, Cohen H, Ebstein RP. Confirmation of an excess of the high enzyme activity COMT val allele in heroin addicts in a family based haplotype relative risk study. *American Journal of Medical Genetics* 2000;96:599-603.

Hou QF, Li SB. Potential association of DRD2 and DAT1 genetic variation with heroin dependence. *Neurosci Lett*. 2009;464(2):127-30.

Hou H, Qing Z, Jia S, Zhang X, Hu S, Hu J. Influence of brain-derived neurotrophic factor (val66met) genetic polymorphism on the ages of onset for heroin abuse in males. *Brain Res*. 2010;1353:245-8.

Hsu YP, Tai JJ, Seow SV, Chen CC, Yu JM, Cheng AT. Allelic association of tryptophan hydroxylase with alcoholism in five Taiwanese ethnic groups. *Mol Psychiatry* 1998;3(3):213-4.

Hu J, Henry S, Gallezot JD, Ropchan J, Neumaier JF, Potenza MN, y cols. Serotonin 1B receptor imaging in alcohol dependence. *Biol Psychiatry* 2010;67(9):800-3.



Huang YY, Grailhe R, Arango V, Hen R, Mann JJ. Relationship of psychopathology to the human serotonin1B genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(2):238-46.

Huang J, Young B, Pletcher MT, Heilig M, Wahlestedt C. Association between the nociceptin receptor gene (OPRL1) single nucleotide polymorphisms and alcohol dependence. *Addict Biol* 2008;13(1):88-94.

Hutchison KE, McGeary J, Smolen A, Bryan A, Swift RM. The DRD4 VNTR polymorphism moderates craving after alcohol consumption. *Health Psychol* 2002;21(2):139-46.

Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:565–98.

Hyman SE. Introduction to the complex genetics of mental disorders. *Biol Psychiatry* 1999;45(5):518-21.

International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature*. 2005;437:1299-320.

International HapMap Consortium, Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, Hinds DA, Stuve LL y cols. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*. 2007; 449, 851-61.

International HapMap 3 Consortium, Altshuler DM, Gibbs RA, Peltonen L, Altshuler DM, Gibbs RA y cols. Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations. *Nature* 2010;467:52–8.

Ishiguro H, Arinami T, Saito T, Akazawa S, Enomoto M, Mitushio H, y cols. Systematic search for variations in the tyrosine hydroxylase gene and their associations with schizophrenia, affective disorders, and alcoholism. *Am J Med Genet* 1998;81(5):388-96.

Ishiguro H, Haruo-Shibuya T, Toru M, Saito T, Arinami T. Association study between high and low activity polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcoholism. *Psychiatr Genet* 1999;9:135–8.

Ishiguro H, Saito T, Shibuya H, Toru M, Arinami T. The 5' region of the tryptophan hydroxylase gene: mutation search and association study with alcoholism. *J Neural Transm* 1999b;106(9-10):1017-25.

## **Bibliografía**

Jin H, Oksenberg D, Ashkenazi A, Peroutka SJ, Duncan AMV, Rozmahel R, y cols. Characterization of the human 5-hydroxytryptamine(1B) receptor. *J Biol Chem* 1992;267:5735-8.

Johann M, Bobbe G, Putzhammer A, Wodarz N. Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit hyperactivity disorder: differences in phenotype with increased severity of the substance disorder, but not in genotype (serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine-2c receptor). *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(10):1527-34.

Johnson EO, Van Den Bree MB, Pickens RW. Subtypes of alcohol-dependent men: A typology based on relative genetic and environmental loading. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1996;20:1472-80.

Jones M, Palmour R, Zwaigenbaum L, Szatmari P. Modifier effects in autism at the MAO-A and DBH loci. *American Journal Of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics* 2004;126B(1):58-65.

Kalayasiri R, Sughondhabirom A, Gueorguieva R, Coric V, Lynch WJ, Lappalainen J, y cols. Dopamine beta-hydroxylase gene (DbetaH) \_1021C-T influences self-reported paranoia during cocaine self-administration. *Biol Psychiatry* 2007;61(11):1310-3.

Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* 2005;162:1403-13.

Karkowski LM, Prescott CA, Kendler KS. Multivariate assessment of factors influencing illicit substance use in twins from female-female pairs. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 2000;96:665-70.

Karoum F, Chrapusta SJ, Egan MF. 3-Methoxytyramine Is the Major Metabolite of Released Dopamine in the Rat Frontal Cortex: Reassessment of the Effects of Antipsychotics on the Dynamics of Dopamine Release and Metabolism in the Frontal Cortex, Nucleus Accumbens, and Striatum by a Simple Two Pool Model. *Journal of Neurochemistry* 1994;63:972-9.

Katsidoni V, Apazoglou K, Panagis G. Role of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors on brain stimulation reward and the reward-facilitating effect of cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;213(2-3):337-54.

Kaufman S, Friedman S. Dopamine-beta-hydroxylase. *Pharmacol Rev* 1965;17:71-100.

Kauhanen J, Hallikainen T, Tuomainen TP, Koulu M, Karvonen MK, Salonen JT, y cols. Association between the functional polymorphism of catechol-Omethyltransferase gene and alcohol consumption among social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:135–9.

Kauhanen J, Karvonen MK, Pesonen U, Koulu M, Tuomainen TP, Uusitupa MI, y cols. Neuropeptide Y polymorphism and alcohol consumption in middle-aged men. *Am J Med Genet* 2000b;93:117–21.

Kebir O, Joobor R. Neuropsychological endophenotypes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of genetic association studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261(8):583-94.

Kedia S, Sell MA, Relyea G. Mono- versus polydrug abuse patterns among publicly funded clients. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2007;2:33.

Kendler KS, Prescott CA. Cannabis use, abuse and dependence in a population-based sample of female twins. *Am J Psychiatry* 1998;155:1016-22.

Kendler KS, Prescott CA. Cocaine use, abuse and dependence in a population-based sample of female twins. *Br J Psychiatry* 1998b;173:345-50.

Kendler KS, Neale MC, Sullivan P, Corey LA, Gardner CO, Prescott CA. A population-based twin study in women of smoking initiation and nicotine dependence. *Psychol Med* 1999;29(2):299-308.

Kendler KS, Karkowski L, Prescott CA. Hallucinogen, opiate, sedative and stimulant use and abuse in a population-based sample of female twins. *Acta Psychiatr Scand* 1999b;99:368-76..

Kendler KS, Karkowski L, Neale MC, Prescott CA. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US populationbased sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:261-9.

Kendler KS, Prescott CA, Myers J, Neale MC. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatry and substance use disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:929-37.

## **Bibliografía**

Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA, Neale MC. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *Am J Psychiatry* 2003b;160:687-95.

Kendler KS, Myers J, Prescott CA. Specificity of Genetic and Environmental Risk Factors for Symptoms of Cannabis, Cocaine, Alcohol, Caffeine, and Nicotine Dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(11):1313-20.

Kendler KS, Sundquist K, Ohlsson H, Palmér K, Maes H, Winkleby MA, Sundquist J. Genetic and Familial Environmental Influences on the Risk for Drug Abuse: A National Swedish Adoption Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(7):690-7.

Khoury MJ, Beaty, T.H., Cohen, B.H. *Fundamentals of genetic epidemiology*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1993.

Kim S, Namkoong K, Kang J, Kim C. Association of a 5-HT1D $\beta$  Receptor Gene Polymorphism with Obsessive-Compulsive Disorder in Korean Male Subjects. *Neuropsychobiology* 2009;59(2):96-9.

Kimura M, Higuchi S. Genetics of alcohol dependence. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011;65(3):213-25.

King SM, Keyes M, Malone SM, Elkins I, Legrand LN, Iacono WG, McGue M. Parental alcohol dependence and the transmission of adolescent behavioral disinhibition: a study of adoptive and non-adoptive families. *Addiction*. 2009;104(4):578-86.

Kish SJ, Kalasinsky KS, Derkach P, Schmunk GA, Guttman M, Ang L, y cols. Striatal dopaminergic and serotonergic markers in human heroin users. *Neuropsychopharmacology* 2001;24(5):561-7.

Koehnke MD, Schick S, Lutz U, Willecke M, Koehnke AM, Kolb W, y cols. Severity of Alcohol Withdrawal Symptoms and the T1128C Polymorphism of the Neuropeptide Y Gene. *J Neural Transm* 2002;109:1423–9.

Köhnke MD, Zabetian CP, Anderson GM, Kolb W, Gaertner I, Buchkremer G, y cols. A genotype-controlled analysis of plasma dopamine beta-hydroxylase in healthy and alcoholic subjects: evidence for alcohol-related differences in noradrenergic function. *Biol Psychiatry* 2002;52:1151–8.

Köhnke MD, Wiatr G, Kolb W, Köhnke AM, Schick S, Lutz U, y cols. Plasma homovanillic acid: a significant association with alcoholism is independent of a functional polymorphism of the human catecholomethyltransferase gene. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1004–10.

Köhnke MD, Batra A, Kolb W, Köhnke AM, Lutz U, Schick S, y cols. Association of the dopamine transporter gene with alcoholism. *Alcohol Alcohol* 2005;40:339–42.

Köhnke MD, Kolb W, Köhnke AM, Lutz U, Schick S, Batra A. DBH\*444G/A polymorphism of the dopamine-beta-hydroxylase gene is associated with alcoholism but not with severe alcohol withdrawal symptoms. *J Neural Transm* 2006;113:869–76.

Köhnke MD, Lutz U, Kolb W, Maurer S, Wiatr G, Batra A. Allele distribution of a monoamine oxidase A gene promoter polymorphism in German alcoholics and in subgroups with severe forms of alcohol withdrawal and its influence on plasma homovanillic acid. *Psychiatr Genet* 2006b;16:237–8.

Köhnke M, Schick S, Lutz U, Köhnke A, Vonthein R, Kolb W, y cols. The polymorphism GABABR1 T1974C[rs29230] of the GABAB receptor gene is not associated with the diagnosis of alcoholism or alcohol withdrawal seizures. *Addict Biol* 2006c;11:152–6.

Köhnke MD, Kolb W, Lutz U, Maurer S, Batra A. The serotonin transporter promoter polymorphism 5-HTTLPR is not associated with alcoholism or severe forms of alcohol withdrawal in a German sample. *Psychiatr Genet* 2006d;16:227–8.

Köhnke MD. Approach to the genetics of alcoholism: A review based on pathophysiology. *Biochemical Pharmacology* 2008; 75(1):160-77.

Kokkevi A, Hartgers C. EuropASI: European Adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *Eur Addict Res* 1995;1:208-10.

Koob GF, Le Moal M. What is addiction?. En *Neurobiology of Addiction*. Elsevier Academic Press (Ed) 2006: London.

Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropharmacology Reviews* 2010;35:217-238.

## ***Bibliografía***

Kranzler HR, Anton RF. Implications of recent neuropsychopharmacologic research for understanding the etiology and development of alcoholism. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:1116–26.

Kranzler HR, Gelernter J, O'Malley S, Hernandez-Avila CA, Kaufman D. Association of alcohol or other drug dependence with alleles of the mu opioid receptor gene (OPRM1). *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1359–62.

Kranzler HR, Hernandez-Avila CA, Gelernter J. Polymorphism of the 5-HT1B receptor gene (HTR1B): strong within-locus linkage disequilibrium without association to antisocial substance dependence. *Neuropsychopharmacology* 2002;26(1):115-22.

Kreek MJ, LaForge KS, Butelman E. Pharmacotherapy of addictions. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:710–26.

Kreek MJ, Bart G, Lilly C, LaForge KS, Nielsen DA. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol Rev* 2005;57:1–26.

Kunugi H, Ishida S, Kato T, Sakai T, Tatsumi M, Hirose T, Nanko S. No evidence for an association of polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene with affective disorders or attempted suicide among Japanese patients. *Am J Psychiatry* 1999;156(5):774-6.

Kustanovich V, Ishii J, Crawford L, Yang M, McGough JJ, McCracken JT y cols. Transmission disequilibrium testing of dopamine-related candidate gene polymorphisms in ADHD: confirmation of association of ADHD with DRD4 and DRD5. *Molec Psychiat* 2004;9:711-7.

Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol Omethyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996;6:243–50.

Lachman HM. An overview of the genetics of substance use disorders. *Current Psychiatry* 2006; 8:133-43.

Lachman HM, Fann CS, Bartzis M, Evgrafov OV, Rosenthal RN, Nunes EV, y cols. Genowide suggestive linkage of opioid dependence to chromosome 14q. *Hum Mol Genet* 2007;16(11):1327-34.

La Grange L, Jones TD, Erb L, Reyes E. Alcohol consumption: biochemical and personality correlates in a college student population. *Addict Behav* 1995;20:93–103.

Lan NC, Heinzmann C, Gal A, Klisak I, Orth U, Lai E y cols. Human monoamine oxidase A and B genes map to Xp 11.23 and are deleted in a patient with Norrie disease. *Genomics* 1989;4(4):552-9.

Langbehn DR, Cadoret RJ, Caspers K, Troughton EP, Yucuis R. Genetic and environmental risk factors for the onset of drug use and problems in adoptees. *Drug Alcohol Depend*. 2003;69(2):151-67.

Langley K, Turic D, Rice F, Holmans P, van den Bree M, Craddock N, y cols. Testing for gene x environment interaction effects in attention deficit hyperactivity disorder and associated antisocial behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B(1):49-53.

Lappalainen J, Zhang L, Dean M, Oz M, Ozaki N, Da-Hong Y, Virkkunen M, Weight F, Linnoila M, Goldman D. Identification, expression and pharmacology of a cys23-ser23 substitution in the human 5-HT<sub>2c</sub> receptor gene (HTR<sub>2C</sub>). *Genomics* 1995;27:274–9.

Lappalainen J, Dean M, Charbonneau L, Linnoila M, Goldman D. Mapping of the serotonin 5-HT<sub>1D</sub> autoreceptor gene on chromosome 6 and direct analysis for sequence variants. *Am J Med Genet* 1995b;60:157–61.

Lappalainen J, Long JC, Eggert M, Ozaki N, Robin RW, Brown GL y cols. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT<sub>1B</sub> receptor gene in 2 populations. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(11):989-94.

Lappalainen J, Kranzler HR, Malison R, Price LH, Van Dyck C, Rosenheck RA, y cols. A functional neuropeptide Y Leu7Pro polymorphism associated with alcohol dependence in a large population sample from the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:825–31.

Lappalainen J, Krupitsky E, Remizov M, Pchelina S, Taraskina A, Zvartau E, y cols. Association between alcoholism and gamma-amino butyric acid alpha<sub>2</sub> receptor subtype in a Russian population. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:493–8.

Laucht M, Becker K, Blomeyer D, Schmidt MH. Novelty seeking involved in mediating the association between the dopamine D<sub>4</sub> receptor gene exon III polymorphism and heavy drinking in male adolescents: results from a high-risk community sample. *Biol Psychiatry* 2007;61(1):87-92.

## ***Bibliografía***

Lawford BR, Young RM, Rowell JA, Gibson JN, Feeney GF, Ritchie TL, y cols. Association of the D2 dopamine receptor A1 allele with alcoholism: medical severity of alcoholism and type of controls. *Biol Psychiatry* 1997;41:386–93.

Lea RA, Dohy A, Jordan K, Quinlan S, Brimage PJ, Griffiths LR. Evidence for allelic association of the dopamine beta-hydroxylase gene (DBH) with susceptibility to typical migraine. *Neurogenetics* 2000;3:35-40.

Lee HC, Lee HS, Jung SH, Yi SY, Jung HK, Yoon JH, y cols. Association between polymorphisms of ethanolmetabolizing enzymes and susceptibility to alcoholic cirrhosis in a Korean male population. *J Korean Med Sci* 2001;16:745–50.

Lee SY, Lin WW, Huang SY, Kuo PH, Wang CL, Wu PL, y cols. The relationship between serotonin receptor 1B polymorphisms A-161T and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33(9):1589-95.

Lee SY, Hahn CY, Lee JF, Huang SY, Chen SL, Kuo PH, y cols. MAOA Interacts With the ALDH2 Gene in Anxiety Depression Alcohol Dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34(7):1212-8.

Le Foll B, Gallo A, Le Strat Y, Lu L, Gorwood P. Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review. *Behav Pharmacol* 2009;20(1):1-17.

Lehmann DJ, Refsum H, Warden DR, Medway C, Wilcock GK, Smith AD. The vitamin D receptor gene is associated with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2011;504(2):79-82.

Lerman C, Shields PG, Main D, Audrain J, Roth J, Boyd NR, Caporaso NE. Lack of association of tyrosine hydroxylase genetic polymorphism with cigarette smoking. *Pharmacogenetics* 1997;7(6):521-4.

Lesurtel M, Graf R, Aleil B, Walther DJ, Tian Y, Jochum W y cols. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science* 2006;312(5770):104-7.

Levy ER, Powell JF, Buckle VJ, Hsu YP, Breakefield XO, Craig IW. Localization of human monoamine oxidase-A gene to Xp11.23-11.4 by in situ hybridization: implications for Norrie disease. *Genomics* 1989;5(2):368-70.



Li MD. The genetics of nicotine dependence. *Curr Psychiatry Rep* 2006; 8:158-64.

Li J, Zhang X, Wang Y, Zhou R, Zhang H, Yang L, Wang B, Faraone SV. The serotonin 5-HT<sub>1D</sub> receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder in Chinese Han subjects. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B(8):874-6.

Li D, He L. Further clarification of the contribution of the tryptophan hydroxylase (TPH) gene to suicidal behavior using systematic allelic and genotypic meta-analyses. *Hum Genet* 2006b;119:233-40.

Li Y, Shao C, Zhang D, Zhao M, Lin L, Yan P, y cols. The effect of dopamine D<sub>2</sub>, D<sub>5</sub> receptor and transporter (SLC6A3) polymorphisms on the cue-elicited heroin craving in Chinese. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006c;141B(3):269-73.

Li T, Chen CK, Hu X, Ball D, Lin SK, Chen W, y cols. Association analysis of the DRD4 and COMT genes in methamphetamine abuse. *J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;129:120-4.

Li T, Liu X, Zhao J, Hu X, Ball DM, Lohel W, y cols. Allelic association analysis of the dopamine D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, and GABA(A) $\gamma$ <sub>2</sub> receptors and serotonin transporter genes with heroin abuse in Chinese subjects. *Am J Med Genet* 2002;114:329–35.

Li T, Liu X, Zhu ZH, Zhao J, Hu X, Sham PC y cols. Association analysis of polymorphism in the  $\mu$  opioid gene and heroine abuse in Chinese subjects: *Addict Biol* 2000;5:181-6.

Libert F, Passage E, Parmentier M, Simons MJ, Vassart G, Mattei MG. Chromosomal mapping of A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub> adenosine receptors, VIP receptor, and a new subtype of serotonin receptor. *Genomics* 1991;11:225-7.

Lieber CS. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clin Chim Acta*. 1997;257(1):59-84.

Lind PA, Eriksson CJ, Wilhelmsen KC. The role of aldehyde dehydrogenase-1 (ALDH1A1) polymorphisms in harmful alcohol consumption in a Finnish population. *Hum Genomics* 2008;3(1):24-35.

## ***Bibliografía***

Loh EW, Higuchi S, Matsushita S, Murray R, Chen CK, Ball D. Association analysis of the GABA(A) receptor subunit genes cluster on 5q33-34 and alcohol dependence in a Japanese population. *Mol Psychiatry* 2000;5(3):301-7.

Loh el W, Fann CS, Chang YT, Chang CJ, Cheng AT. Endogenous opioid receptor genes and alcohol dependence among Taiwanese Han. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28(1):15-9.

Lohoff FW, Weller AE, Bloch PJ, Dahl JP, Doyle GA, Ferraro TN. Association between the catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism and cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(13):3078–84.

Lohoff FW, Bloch PJ, Ferraro TN, Berrettini WH, Helen M. Association analysis between polymorphisms in the conserved dopamine neurotrophic factor (CDNF) gene and cocaine dependence. *Neurosci Lett* 2009;453(3):199–203.

Lohoff FW, Bloch PJ, Hodge R, Nall AH, Ferraro TN, Kampman KM, y cols. Association analysis between polymorphisms in the dopamine D2 receptor (DRD2) and dopamine transporter (DAT1) genes with cocaine dependence. *Neurosci Lett* 2010;473(2):87-91.

Long JC, Knowler WC, Hanson RL, Robin RW, Urbanek M, Moore E, y cols. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosomewide scan in an American Indian population. *Am J Med Genet* 1998;81:216–21.

Loranger AW, Sartorius N, Andreoli A, Berger P, Buchheim P, Channabasavanna SM y cols. The International Personality Disorder Examination. The World Health Organization/Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration international pilot study of personality disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(3):215-24.

Loukola A, Broms U, Maunu H, Widen E, Heikkila K, Siivola M, y cols. Linkage of nicotine dependence and smoking behavior on 10q, 7q and 11p in twins with homogeneous genetic background. *Pharmacogenomics J* 2008;8:209–19.

Lowe N, Kirley A, Hawi Z, Sham P, Wickham H, Kratochvil CJ y cols. Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Hum Genet* 2004;74:348-56.

Lucht MJ, Kuehn KU, Schroeder W, Armbruster J, Abraham G, Schattenberg A. Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) exon 8 genotype on efficacy of tiapride and clinical outcome of alcohol withdrawal. *Pharmacogenetics* 2001;11(8):647-53

Lull ME, Freeman WM, Vrana KE, Mash DC. Correlating human and animal studies of cocaine abuse and gene expression. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1141:58-75.

Luo X, Kranzler HR, Zhao H, Gelernter J. Haplotypes at the OPRM1 locus are associated with substance dependence in European-Americans. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;120:97-108.

Luo X, Kranzler HR, Zuo L, Yang BZ, Lappalainen J, Gelernter J. ADH4 gene variation is associated with alcohol and drug dependence: results from family controlled and population-structured association studies. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:755–68.

Luo X, Kranzler HR, Zuo L, Wang S, Blumberg HP, Gelernter J. CHRM2 gene predisposes to alcohol dependence, drug dependence and affective disorders: results from an extended case-control structured association study. *Hum Mol Genet* 2005b;14:2421–34.

Lubomirov R, Telenti A, Rotger M. Conceptos generales y métodos de estudio en farmacogenética. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26 Suppl 6:4-9.

Lykouras E, Moussas G, Markianos M. Platelet monoamine oxidase and plasma dopamine-beta-hydroxylase activities in non-abstinent chronic alcoholics. Relation to clinical parameters. *Drug Alcohol Depend* 1987;19(4):363-8.

Madden PA, Pedersen NL, Kaprio J, Konskevuo MJ, Martin NG. The epidemiology and genetics of smoking initiation and persistence: crosscultural comparisons of twin study results. *Twin Res* 2004;7:82-97.

Maewawa Y, Yamauchi M, Toda G, Suzuki H, Sakurai S. Alcohol-metabolizing enzyme polymorphisms and alcoholism in Japan. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:951–4.

Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg T, Goldman D. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry* 2002;159:652–4.

## **Bibliografía**

Manor I, Corbex M, Eisenberg J, Gritsenko I, Bachner-Melman R, Tyano S, Ebstein RP. Association of the dopamine D5 receptor with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and scores on a continuous performance test (TOVA). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;127B(1):73-7.

Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A may be associated with variability in aggression, impulsiveness, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Res* 2000;95:9–23.

Martinez D, Broft A, Foltin RW, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y y cols. Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1190–202.

Martinotti G, Carli V, Tedeschi D, Di Giannantonio M, Roy A, Janiri L, Sarchiapone M. Mono- and polysubstance dependent subjects differ on social factors, childhood trauma, personality, suicidal behaviour, and comorbid Axis I diagnoses. *Addict Behav* 2009;34(9):790-3.

Mash DC, French-Mullen J, Adi N, Qin Y, Buck A, Pablo J. Gene expression in human hippocampus from cocaine abusers identifies genes which regulate extracellular matrix remodeling. *PLoS One* 2007;2(11):e1187.

Mathews R, Hall W, Carter A. Direct-to-consumer genetic testing for addiction susceptibility: a premature commercialisation of doubtful validity and value. *Addiction* 2012;107(12):2069-74.

Matsuda M, Imaoka T, Vomachka AJ, Gudelsky GA, Hou Z, Mistry M y cols. Serotonin regulates mammary gland development via an autocrine-paracrine loop. *Dev Cell* 2004;6:193-203.

Mayer P, Höllt V. Allelic and somatic variations in the endogenous opioid system of humans. *Pharmacol Ther* 2001;91:167-77.

Mayer P, Rochlitz H, Rauch E, Rommelspacher H, Hasse HE, Schmidt S, Höllt V. Association between a delta opioid receptor gene polymorphism and heroin dependence in man. *Neuroreport* 1997;8(11):2547-50.

McCarver DG, Thomasson HR, Martier SS, Sokol RJ, Li T. Alcohol dehydrogenase-2\*3 allele protects against alcohol-related birth defects among African Americans. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:1095–101.

McClernon FJ, Kozink RV, Lutz AM, Rose JE. 24-h smoking abstinence potentiates fMRI-BOLD activation to smoking cues in cerebral cortex and dorsal striatum. *Psychopharmacology* 2009;204:25–35.

McGue M. The behavioral genetics of alcoholism. *Curr Dir Psychol Sci* 1999; 8:109-15.

McKinney EF, Walton RT, Yudkin P, Fuller A, Haldar NA, Mant D y cols. Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. *Pharmacogenetics* 2000;10:483-91.

Mellick GD, Buchanan DD, Silburn PA, Chan DK, Le Couteur DG, Law LK, y cols. The monoamine oxidase B gene GT repeat polymorphism and Parkinson's disease in a Chinese population. *J Neurol* 2000;247(1):52-5.

Mellick GD, Buchanan DD, McCann SJ, James KM, Johnson AG, Davis DR, y cols. Variations in the monoamine oxidase B (MAOB) gene are associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14(2):219-24.

Meloni R, Leboyer M, Bellivier F, Barbe B, Samolyk D, Allilaire JF, Mallet J. Association of manic-depressive illness with tyrosine hydroxylase microsatellite marker. *Lancet* 1995;345(8954):932.

Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, Goulet J, Preisig MA, Fenton B y cols. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(11):973-9.

Merikangas KR, Avenevoli S. Implications of genetic epidemiology for the prevention of substance use disorders. *Addictive Behaviors* 2000;6:807-20.

Milatovich A, Hsieh CL, Bonaminio G, Tecott L, Julius D, Francke U. Serotonin receptor 1c gene assigned to X chromosome in human (band q24) and mouse (bands D-F4). *Hum Molec Genet* 1992;1:681-4.

Milberger S, Faraone SV, Biederman J, Chu MP, Feighner JA. Substance use disorders in high-risk adolescent offspring. *Am J Addict* 1999;8(3):211-9.

## **Bibliografía**

Miller DD, Ellingrod V L, Holman TL, Buckley PF, Arndt S. Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT<sub>2C</sub> receptor -759C/T polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;133B:97-100.

Mokrović G, Matosić A, Hranilović D, Stefulj J, Novokmet M, Oresković D y cols. Alcohol dependence and polymorphisms of serotonin-related genes: association studies. *Coll Antropol* 2008;32 Suppl 1:127-31.

Mottagui-Tabar S, McCarthy S, Reinemund J, Andersson B, Wahlestedt C, Heilig M. Analysis of 5-hydroxytryptamine 2c receptor gene promoter variants as alcohol-dependence risk factors. *Alcohol Alcohol* 2004;39(5):380-5.

Moussas G, Christodoulou C, Douzenis A. A short review on the aetiology and pathophysiology of alcoholism. *Annals of General Psychiatry* 2009; 8:10.

Muramatsu T, Wang ZC, Fang YR, Hu KB, Yan H, Yamada K, y cols. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior of Chinese living in Shanghai. *Hum Genet* 1995;96:151-4.

Muramatsu T, Higuchi S. Dopamine transporter gene polymorphism and alcoholism. *Biochem Biophys Res Commun* 1995b;211:28-32.

Murchison CF, Zhang,XY, Zhang WP, Ouyang M, Lee A, Thomas SA. A distinct role for norepinephrine in memory retrieval. *Cell* 2004;117(1):131-43.

Nagatsu T, Levitt M, Udenfriend S. Tyrosine hydroxylase. the initial step in norepinephrine biosynthesis. *J Biol Chem* 1964;239:2910-7.

Nagatsu T. The human tyrosine hydroxylase gene. *Cell Mol Neurobiol* 1989;9(3):313-21.

Nagatsu T. Tyrosine hydroxylase: human isoforms, structure and regulation in physiology and pathology. *Essays Biochem* 1995;30:15-35.

Nagy LE. Molecular aspects of alcohol metabolism: transcription factors involved in early ethanol-induced liver injury. *Annual Review of Nutrition* 2004; 24:55-78.

Nakamura K, Iwahashi K, Matsuo Y, Miyatake R, Ichikawa Y, Suwaki H. Characteristics of Japanese alcoholics with the atypical aldehyde dehydrogenase 2\*2. I. A comparison of the genotypes of ALDH2, ADH2, ADH3, and cytochrome P-4502E1 between alcoholics and nonalcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:52–5.

Nash MW, Sugden K, Huezio-Diaz P, Williamson R, Sterne A, Purcell S y cols. Association analysis of monoamine genes with measures of depression and anxiety in a selected community sample of siblings. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;135B(1):33-7.

Neiswanger K, Kaplan BB, Hill SY. What can the DRD2/ alcoholism story teach us about association studies in psychiatric genetics? *Am J Med Genet* 1995;60:272–5.

Nelson RJ, Trainor BC. Neural mechanisms of aggression. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:536–46.

Nesler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction?. *Nat Neurosci* 2005;8:1445-9.

Neumark YD, Friedlander Y, Thomasson HR, Li TK. Association of the ADH2\*2 allele with reduced ethanol consumption in Jewish men in Israel: a pilot study. *J Stud Alcohol* 1998;59:133–9.

Neumark Y, Friedlander Y, Bar-Hamburger R. Family history and other characteristics of heroin-dependent Jewish males in Israel: results of a case-control study. *Isr Med Assoc J* 2002;4(10):766-71.

Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat* 2004;23:540–5.

New A, Gelernter J, Goodman M, Mitropoulou V, Koenigsberg H, Silverman J y cols. Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype. *Biological Psychiatry* 2001;50(1):62-5.

Newton-Cheh C, Hirschhorn JN. Genetic association studies of complex traits: design and analysis issues. *Mutat Res* 2005;573(1-2):54-69.

Ni X, Chan D, Chan K, McMMain S, Kennedy J. Serotonin genes and gene-gene interactions in borderline personality disorder in a matched case-control study. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2009;33(1):128-33.

## **Bibliografía**

Nielsen D, Virkkunen M, Lappalainen J, Eggert M, Brown G, Long J, y cols. A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Archives Of General Psychiatry* 1998;55(7):593-602.

Nielsen DA, Barral S, Proudnikov D, Kellogg S, Ho A, Ott J, Kreek MJ. TPH2 and TPH1: association of variants and interactions with heroin addiction. *Behav Genet* 2008;38(2):133-50.

Nilsson KW, Sjöberg RL, Wargelius HL, Leppert J, Lindström L, Orelund L. The monoamine oxidase A (MAO-A) gene, family function and maltreatment as predictors of destructive behaviour during male adolescent alcohol consumption. *Addiction* 2007;102:389–98.

Nilsson KW, Wargelius H-L, Sjöberg RL, Leppert J, Orelund L. The MAO-A gene, platelet MAO-B activity and psychosocial environment in adolescent female alcohol-related problem behaviour. *Drug Alcohol Depen* 2007b;93:51–62.

Nitsche JF, Schuller AG, Kink MA, Sengh M, Pasternak GW, Pintat JE. Genetic dissociation of opiate tolerance and physical dependence in  $\delta$ -opioid receptor-1 and preproenkephalin knock-out mice. *The Journal of Neuroscience* 2002;22:10906-13.

Noble EP, Syndulko K, Fitch RJ, Ritchie T, Bohlman MC, Guth P, y cols. D2 dopamine receptor TaqI A alleles in medically ill alcoholic and nonalcoholic patients. *Alcohol Alcohol* 1994;29:729–44.

Noble EP, Zhang X, Ritchie T, Lawford BR, Grosser SC, Young RM, y cols. D2 dopamine receptor and GABA(A) receptor beta3 subunit genes and alcoholism. *Psychiatry Res* 1998;81:133–47.

Noble EP. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *Eur Psychiatry* 2000;15:79–89.

Novo FJ. *Genética Humana. Conceptos, mecanismos y aplicaciones de la genética en el campo de la biomedicina*. Ed: Pearson Educación. Madrid 2007.

Nurnberger JI Jr, Wiegand R, Bucholz K, O'Connor S, Meyer ET, Reich T, y cols. A family study of alcohol dependence: coaggregation of multiple disorders in relatives of alcohol-dependent probands. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(12):1246-56.



Olsson C, Anney R, Forrest S, Patton G, Coffey C, Cameron T, y cols. Association between dependent smoking and a polymorphism in the tyrosine hydroxylase gene in a prospective population-based study of adolescent health. *Behav Genet* 2004;34(1):85-91.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Guía de bolsillo de la clasificación CIE-10. Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento (CIE-10). Madrid: Ed. Médica Panamericana;2000.

Osler M, Holst C, Prescott E, Sørensen TI. Influence of genes and family environment on adult smoking behavior assessed in an adoption study. *Genet Epidemiol* 2001;21(3):193-200.

O'Reilly RL, Davis BA. Phenylethylamine and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18:63-75.

Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, Pettinati H, Gelernter J, Volpicelli JR, y cols. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1546-52.

Pandey GN, Fawcett J, Gibbons R, Clark DC, David, JM. Platelet monoamine oxidase in alcoholism. *Biological Psychiatry* 1988;24:15-24.

Panhuysen C, Kranzler HR, Yu Y, Weiss RD, Brady K, Poling J, Farrer LA, Gelernter J. Confirmation and Generalization of an Alcohol Dependence Locus on Chromosome 10q. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(6):325-32.

Paoloni-Giacobino A, Mouthon D, Lambercy C, Vessaz M, Coutant-Zimmerli S, Rudolph W, y cols. Identification and analysis of new sequence variants in the human tryptophan hydroxylase (Tph) gene. *Mol Psychiatry* 2000;5(1):49-55.

Parsian A, Todd RD, Devor EJ, O'Malley KL, Suarez BK, Reich T, y cols. Alcoholism and alleles of the human D2 dopamine receptor locus. Studies of association and linkage. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:655-63.

Parsian A, Suarez BK, Tabakoff B, Hoffman P, Ovchinnikova L, Fisher L, y cols. Monoamine oxidases and alcoholism. I. Studies in unrelated alcoholics and normal controls. *Am J Med Genet* 1995;60:409-16.

Parsian A. Sequence analysis of Exon 8 of MAO-A gen in alcoholics with antisocial personality and normal controls. *Genomics* 1998;55:290-5.

## ***Bibliografía***

Parsian A, Zhang ZH. Human chromosomes 11p15 and 4p12 and alcohol dependence: possible association with the GABRB1 gene. *Am J Med Genet* 1999;88:533–8.

Parsian A, Cloninger CR. Serotonergic pathway genes and subtypes of alcoholism: association studies. *Psychiatr Genet* 2001;11:89–94.

Parsian A, Cloninger CR, Sinha R, Zhang ZH. Functional variation in promoter region of monoamine oxidase A and subtypes of alcoholism: haplotype analysis. *Am J Med Genet B* 2003;117:46–50.

Patkar AA, Berrettini WH, Hoehe M, Hill KP, Gottheil E, Thornton CC, Weinstein SP. No association between polymorphisms in the serotonin transporter gene and susceptibility to cocaine dependence among African-American individuals. *Psychiatr Genet* 2002;12(3):161-4.

Pennings EJ, Leccese AP, Wolff FA. Effects of concurrent use of alcohol and cocaine. *Addiction* 2002;97(7):773-83.

Pentkowski NS, Acosta JI, Browning JR, Hamilton EC, Neisewander JL. Stimulation of 5-HT(1B) receptors enhances cocaine reinforcement yet reduces cocaine-seeking behavior. *Addict Biol* 2009;14(4):419-30.

Peris J, Eppler B, Hu M, Walker DW, Hunter BE, Mason K, y cols. Effects of chronic ethanol exposure on GABA receptors and GABAB receptor modulation of 3H-GABA release in the hippocampus. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:1047–52.

Persico AM, Bird G, Gabbay FH, Uhl GR. D2 dopamine receptor gene TaqI A1 and B1 restriction fragment length polymorphisms: enhanced frequencies in psychostimulant-preferring polysubstance abusers. *Biol Psychiatry* 1996;40(8):776-84.

Peters HC, Kammer G, Volz A, Kaupmann K, Ziegler A, Bettler B, y cols. Mapping, genomic structure, and polymorphisms of the human GABAB1 receptor gene: evaluation of its involvement in idiopathic generalized epilepsy. *Neurogenetics* 1998;2:47–54.

Phillips TJ, Brown KJ, Burkhart-Kasch S, Wenger CD, Kelly MA, Rubinstein M, y cols. Alcohol preference and sensitivity are markedly reduced in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nat Neurosci* 1998;1:610–5.

Pickens RW, Svikis DS, McGue M, LaBuda MC. Common genetic mechanisms in alcohol, drug and mental disorder comorbidity. *Drug and Alcohol Depend* 1995;39:129-38.

Polymeropoulos MH, Xiao H, Merrill CR. The human D5 dopamine receptor (DRD5) maps on chromosome 4. *Genomics* 1991;11(3):777-8.

Polymeropoulos MH, Xiao H, Rath DS, Merrill CR. Tetranucleotide repeat polymorphism at the human tyrosine hydroxylase gene (TH). *Nucleic Acids Res.* 1991b;19(13):3753.

Pombo S, Levy P, Bicho M, Ismail F, Cardoso JM. Neuropsychological function and platelet monoamine oxidase activity levels in type I alcoholic patients. *Alcohol Alcohol* 2008;43(4):423-30.

Prasant MP, Mattoo SK, Basu D. Substance use and other psychiatric disorders in first-degree relatives of opioid-dependent males: a case-controlled study from India. *Addiction.* 2006;101(3):413-9.

Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *Am J Psychiatry* 1999;156:34-40.

Prescott CA, Sullivan PF, Kuo PH, Webb BT, Vittum J, Patterson DG, y cols. Genomewide linkage study in the Irish affected sib pair study of alcohol dependence: evidence for a susceptibility region for symptoms of alcohol dependence on chromosome 4. *Mol Psychiatry* 2006;11:603–11.

Prichard Z, Jorm A, Mackinnon A, Eastaig S. Association analysis of 15 polymorphisms within 10 candidate genes for antisocial behavioural traits. *Psychiatric Genetics* 2007;17(5):299-303.

Proudnikov D, LaForge KS, Hofflich H, Levenstien M, Gordon D, Barral S, Ott J, Kreek MJ. Association analysis of polymorphisms in serotonin 1B receptor (HTR1B) gene with heroin addiction: a comparison of molecular and statistically estimated haplotypes. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16(1):25-36.

Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R y cols. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Molec Psychiat* 2003;8:98-102.

## **Bibliografía**

Racz I, Schürmann B, Karpushova A, Reuter M, Cichon S, Montag C, y cols. The opioid peptides enkephalin and beta-endorphin in alcohol dependence. *Biol Psychiatry* 2008;64(11):989-97.

Ramírez L, Egaña B. Guía de conceptos de genética cuantitativa. Departamento de Producción Agraria, Universidad Pública de Navarra. Edición 2003.

Reich W, Earls F, Frankel O, Shayka JJ. Psychopathology in children of alcoholics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:995-1002.

Reich T, Edenberg HJ, Goate A, Williams JT, Rice JP, Van Eerdewegh P, y cols. Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *Am J Med Genet* 1998;81:207-15.

Reuter M, Hennig J. Pleiotropic effect of the TPH A779C polymorphism on nicotine dependence and personality. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*: 2005;134B(1):20-4.

Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002;359:2086-7.

Rhee SH, Hewitt JK, Young SE, Corley RP, Crowley TJ, Neale MC y cols. Comorbidity between alcohol dependence and illicit drug dependence in adolescents with antisocial behavior and matched controls. *Drug and Alcohol Depend* 2006;84:85-92.

Robertson D, Goldberg MR, Hollister AS, Onrot J, Wiley R, Thompson JG, Robertson RM. Isolated failure of autonomic noradrenergic neurotransmission: evidence for impaired beta-hydroxylation of dopamine. *N Engl J Med* 1986;314:1494-7.

Rodríguez de Fonseca F. Neuroanatomía funcional. En: Pérez de los Cobos JC, Valderrama JC, Cervera G, Rubio G (Eds). *Tratado Sociedad Española de Toxicomanías (SET) de Trastornos Adictivos*. Editorial Médica Panamericana, 2006.

Rogers RD, Everitt BJ, Baldacchino A, Blackshaw AJ, Swainson R, Wynne K, y cols. Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 1999;20(4):322-39.

Rounsaville BJ, Kosten TR, Weissman MM, Prusoff B, Pauls D, Anton SF, Merikangas K. Psychiatric disorders in relatives of probands with opiate addiction. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(1):33-42.

Rubio G, Manzanares J, Jiménez M, Rodríguez-Jiménez R, Martínez I, Iribarren MM, y cols. Use of cocaine by heavy drinkers increases vulnerability to developing alcohol dependence: a 4-year follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2008;69(4):563-70.

Ruchkin VV, Kuposov RA, af Klinteberg B, Orelan L, Grigorenko EL. Platelet MAO-B, personality, and psychopathology. *J Abnorm Psychol* 2005;114:477–82.

Ruf BM, Bhagwagar Z. The 5-HT1B receptor: a novel target for the pathophysiology of depression. *Curr Drug Targets*. 2009;10(11):1118-38.

Rujescu D, Giegling I, Sato T, Möller HJ. Lack of association between serotonin 5-HT1B receptor gene polymorphism and suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003;116B(1):69-71.

Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet* 1998;103(3):273-9.

Saito T, Lachman HM, Diaz L, Hallikainen T, Kauhanen J, Salonen JT, y cols. Analysis of monoamine oxidase A (MAOA) promoter polymorphism in Finnish male alcoholics. *Psychiatry Res* 2002;109:113–9.

Salokangas RK, Vilkmán H, Ilonen T, Taiminen T, Bergman J, Haaparanta M y cols. High levels of dopamine activity in the basal ganglia of cigarette smokers. *Am J Psychiatr*. 2000;157(4):632-4.

Samochowicz J, Lesch KP, Rottmann M, Smolka M, Sygailo YV, Okladnova O, y cols. Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism. *Psychiatry Res* 1999;86:67–72.

Samochowicz J, Smolka M, Winterer G, Rommelspacher H, Schmidt LG, Sander T. Association analysis between a Cys23Ser substitution polymorphism of the human 5-HT2c receptor gene and neuronal hyperexcitability. *Am J Med Genet* 1999b;88(2):126-30.

## **Bibliografía**

Samochowiec J, Ladehoff M, Pelz J, Smolka M, Schmidt LG, Rommelspacher H, Finckh U. Predominant influence of the 3'-region of dopamine D2 receptor gene (DRD2) on the clinical phenotype in German alcoholics. *Pharmacogenetics* 2000;10(5):471–5.

Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Grzywacz A, Jablonski M, Rommelspacher H, Samochowiec A, y cols. Family-based and case-control study of DRD2, DAT, 5HTT, COMT genes polymorphisms in alcohol dependence. *Neurosci Lett* 2006;410:1–5.

Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Grzywacz A, Pelka-Wysiecka J, Mak M, Samochowiec A, Bienkowski P. Genetics of Lesch's typology of alcoholism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(2):423-7.

Sánchez-Elvira A, Amor PJ, Fernández E, Olmedo M. *Introducción al estudio de las diferencias individuales* 2ª Ed. Madrid: Sanz y Torres;2005.

Sand PG. Comments on the paper by D. Li and L. He: meta-analysis showed association between the tryptophan hydroxylase (TPH) gene and schizophrenia. *Hum Genet* 2007;122:409-11.

Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A, y cols. Dopamine D1, D2 and D3 receptor genes in alcohol dependence. *Psychiatr Genet* 1995;5:171–6.

Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A, y cols. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. *Biol Psychiatry* 1997;41:299–304.

Sander T, Harms H, Rommelspacher H, Hoehe M, Schmidt LG . Possible allelic association of a tyrosine hydroxylase polymorphism with vulnerability to alcohol-withdrawal delirium. *Psychiatr Genet* 1998;8:13-7.

Sander T, Samochowiec J, Ladehoff M, Smolka M, Peters C, Riess O, y cols. Association analysis of exonic variants of the gene encoding the GABAB receptor and alcohol dependence. *Psychiatr Genet* 1999;9:69–73.

Sander T, Ostapowicz A, Samochowiec J, Smolka M, Winterer G, Schmidt LG. Genetic variation of the glutamate transporter EAAT2 gene and vulnerability to alcohol dependence. *Psychiatr Genet* 2000;10:103–7.

Saxon AJ, Oreskovich MR, Brkanac Z. Genetic determinants of addiction to opioids and cocaine. *Harv Rev Psychiatry* 2005;13(4):218-32.

Schmitz JM, Bordnick PS, Kearney ML, Fuller SM, Breckenridge JK. Treatment outcome of cocaine-alcohol dependent patients. *Drug Alcohol Depend* 1997;47(1):55-61.

Schmidt LG, Harms H, Kuhn S, Rommelspacher H, Sander T. Modification of alcohol withdrawal by the A9 allele of the dopamine transporter gene. *Am J Psychiatry* 1998;155:474–8.

Schuckit MA, Danko GP, Smith TL, Bierut LJ, Bucholz KK, Edenberg HJ, y cols. The prognostic implications of DSM-IV abuse criteria in drinking adolescents. *Drug Alcohol Depend* 2008;97:94–104.

Schumann G, Rujescu D, Szegedi A, Singer P, Wiemann S, Wellek S, y cols. No association of alcohol dependence with a NMDA-receptor 2B gene variant. *Mol Psychiatry* 2003;8:11–2.

Schumann G, Rujescu D, Kissling C, Soyka M, Dahmen N, Preuss UW, y cols. Analysis of genetic variations of protein tyrosine kinase fyn and their association with alcohol dependence in two independent cohorts. *Biol Psychiatry* 2003b;54:1422–6.

Schumann G, Saam C, Heinz A, Mann K, Treutlein J. The NMDA receptor system: genetic risk factor for alcoholism. *Nervenarzt* 2005;76:1355–62.

Sevilla SD. Metodología de los estudios de asociación genética. *Rev Insuf Cardíaca* 2007;2(3):111-4.

Sharma P, Hingorani A, Jia H, Ashby M, Hopper R, Clayton D, Brown MJ. Positive association of tyrosine hydroxylase microsatellite marker to essential hypertension. *Hypertension* 1998;32(4):676-82.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E y cols. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33.

Shen YC, Fan JH, Edenberg HJ, Li TK, Cui YH, Wang YF, y cols. Polymorphism of ADH and ALDH genes among four ethnic groups in China and effects upon the risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:1272–7.

Sher K. J., Bartholow B. D., Wood M. D. Personality and substance use disorders: a prospective study. *J Consult Clin Psychol* 2000;68: 818–29.

## **Bibliografía**

Shih JC. Molecular basis of human MAO A and B. *Neuropsychopharmacology* 1991;4(1):1–7.

Simonin F, Gavériaux-Ruff C, Befort K, Matthes H, Lannes B, Micheletti G y cols. Kappa-Opioid receptor in humans: cDNA and genomic cloning, chromosomal assignment, functional expression, pharmacology, and expression pattern in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(15):7006-10.

Sinha R, Cloninger CR, Parsian A. Linkage disequilibrium and haplotype analysis between serotonin receptor 1B gene variations and subtypes of alcoholism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;121B(1):83-8.

Sjöberg R, Ducci F, Barr C, Newman T, Dell'osso L, Virkkunen M, y cols. A non-additive interaction of a functional MAO-A VNTR and testosterone predicts antisocial behavior. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(2):425-30.

Smith L, Watson M, Gates S, Ball D, Foxcroft D. Meta-analysis of the association of the Taq1A polymorphism with the risk of alcohol dependency: a HuGE gene-disease association review. *Am J Epidemiol* 2008;167(2):125-38.

Smoller JW, Biederman J, Arbeitman L, Doyle AE, Fagerness J, Perlis RH y cols. Association between the 5HT1B receptor gene (HTR1B) and the inattentive subtype of ADHD. *Biol Psychiat* 2006;59:460-7.

Song J, Koller DL, Foroud T, Carr K, Zhao J, Rice J, y cols. Association of GABA(A) receptors and alcohol dependence and the effects of genetic imprinting. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;117:39–45.

Soyka M, Preuss UW, Koller G, Zill P, Bondy B. Dopamine D4 receptor gene polymorphism and extraversion revisited: results from the Munich gene bank project for alcoholism. *J Psychiatr Res* 2002;36:429–35.

Soyka M, Preuss UW, Koller G, Zill P, Bondy B. Association of 5-HT1B receptor gene and antisocial behavior in alcoholism. *J Neural Transm* 2004;111(1):101-9.

Spence JP, Liang T, Eriksson CJ, Taylor RE, Wall TL, Ehlers CL, Carr LG. Evaluation of aldehyde dehydrogenase 1 promoter polymorphisms identified in human populations. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(9):1389-94.



Stefulj J, Kubat M, Bališa M, Jernej B. TPH gene polymorphism and aging: indication of combined effect on the predisposition to violent suicide. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B(2):139-41.

Stinson FS, Grant BF, Dawson DA, Ruan WJ, Huang B, Saha T. Comorbidity between DSM-IV alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend* 2005;80(1):105-16.

Strobel A, Lesch KP, Hohenberger K, Jatzke S, Gutzeit HO, Anacker K, Brocke B. No association between dopamine D4 receptor gene exon III and -521C/T polymorphism and novelty seeking. *Mol Psychiatry* 2002;7(6):537-8.

Sullivan JL, Baenziger JC, Wagner DL, Rauscher FP, Nurnberger JI Jr, Holmes JS. Platelet MAO in subtypes of alcoholism. *Biological Psychiatry* 1990; 27:911-22.

Sullivan PF, Neale MC, Silverman MA, Harris-Kerr C, Myakishev MV, Wormley B, y cols. An association study of DRD5 with smoking initiation and progression to nicotine dependence. *Am J Med Genet* 2001;105(3):259-65.

Sun HF, Chang YT, Fann CS, Chang CJ, Cehen YH, Hsu YP, y cols. Association study of novel human serotonin 5-HT (1B) polymorphisms with alcohol dependence in Taiwanese Han. *Biol Psychiatry* 2002;51:896-901.

Sunahara RK, Guan HC, O'Dowd BF, Seeman P, Laurier LG, Ng G, y cols. Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1. *Nature* 1991;350(6319):614-9.

Suzuki A, Fukasawa T, Shiraishi H, Ishii G, Oshino S, Aoshima T, y cols. No association between the TPH A218C polymorphism and personality traits in Japanese healthy subjects. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007;31(2):395-8.

Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I, Flajolet M, Zhang X, El Yacoubi M y cols. Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states. *Science* 2006;311:77-80.

Swan GE, Carmelli D, Cardon LR. Heavy consumption of cigarettes, alcohol and coffee in male twins. *J Stud Alcohol* 1997;58:182-90.

## ***Bibliografia***

Szeto CY, Tang NL, Lee DT, Stadlin A. Association between mu opioid receptor gene polymorphism and Chinese heroin addicts. *Neuroreport* 2001;12:1103-6.

Tammimäki AE, Männistö PT. Are genetic variants of COMT associated with addiction?. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20(12):717-41.

Tan EC, Yeo BK, Ho BK, Tay AH, Tan CH. Evidence for an association between heroin dependence and a VNTR polymorphism at the serotonin transporter locus. *Molecular Psychiatry* 1999;4(3):215-7.

Tan EC, Tan CH, Karupathivan U, Yap EP. Mu opioid receptor gene polymorphism and heroin dependence in Asia populations. *Neuroreport* 2003;14:569-72.

Tang WX, Fasulo WH, Mash DC, Hemby SE. Molecular profiling of midbrain dopamine regions in cocaine overdose victims. *J Neurochem* 2003;85:911-24.

Tang Y, Anderson GM, Zabetian CP, Köhnke MD, Cubells JF. Haplotype-controlled analysis of the association of a non-synonymous single nucleotide polymorphism at DBH (+ 1603C --> T) with plasma dopamine beta-hydroxylase activity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;139B(1):88-90.

Thomasson HR, Edenberg HJ, Crabb DW, Mai XL, Jerome RE, Li TK, y cols. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. *Am J Hum Genet* 1991;48:677-81.

Thomasson HR, Crabb DW, Edenberg HJ, Li TK, Hwu HG, Chen CC, y cols. Low frequency of the ADH2\*2 allele among Atayal natives of Taiwan with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:640-3.

Tiihonen J, Hallikainen T, Lachman H, Saito T, Volavka J, Kauhanen J, y cols. Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Mol Psychiatry* 1999;4:286-9.

Tikkanen R, Sjöberg RL, Ducci F, Goldman D, Holi M, Tiihonen J, Virkkunen M. Effects of MAOA-genotype, alcohol consumption, and aging on violent behavior. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33(3):428-34.

Tochigi M, Otowa T, Hibino H, Kato C, Otani T, Umekage T, y cols. Combined analysis of association between personality traits and three functional polymorphisms in the tyrosine hydroxylase, monoamine oxidase A, and catechol-O-methyltransferase genes. *Neuroscience Research* 2006;54(3):180-5

Ton TG, Rossing MA, Bowen DJ, Srinouanprachan S, Wicklund K, Farin FM. Genetic polymorphisms in dopamine-related genes and smoking cessation in women: a prospective cohort study. *Behav Brain Funct* 2007;3:22.

Toskulkao T, Pornchai R, Akkarapatumwong V, Vatanatunyakum S, Govitrapong P. Alteration of lymphocyte opioid receptors in methadone maintenance subjects. *Neurochem Int* 2010;56(2):285-90

Treutlein, J, Cicho S, Ridinge M, Wodar N, Soyka M, Zill P. Genome-wide Association Study of Alcohol Dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):773-84.

True WR, Xian H, Scherrer JF, Madden PA, Bucholz KK, Heath AC y cols. Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:655-61.

Tsuang MT, Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, True W, Lin N, y cols. Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics)* 1996;67:473-77.

Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM, Doyle T, Eisen SA, Goldberg J, True W, Lin N, Toomey R, Eaves L. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: The role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:967-72.

Tsuang MT, Bar JL, Harley RM, Lyons MJ. The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned. *Harv Rev Psychiatry* 2001; 9:267-79.

Tyrfingsson T, Thorgeirsson TE, Geller F, Runarsdóttir V, Hansdóttir I, Bjornsdottir G y cols. Addictions and their familiarity in Iceland. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1187:208-17.

## **Bibliografía**

Uhl GR, Liu QR, Walther D, Hess J, Naiman D. Polysubstance abuse-vulnerability genes: genome scans for association, using 1,004 subjects and 1,494 single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet* 2001; 69:1290–1300.

Uhl GR, Liu QR, Naiman D. Substance abuse vulnerability loci: converging genome scanning data. *Trends Genet.* 2002;18(8):420-5

Ujike H, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y y cols. Nine or fewer repeat alleles in VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene is a strong risk factor for prolonged methamphetamine psychosis. *Pharmacogenomics J* 2003;3:242-7.

Ujike H, Kishimoto M, Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, y cols. Association Between 5HT1b Receptor Gene and Methamphetamine Dependence. *Curr Neuropharmacol* 2011;9(1):163-8.

van der Zwaluw CS, Engels RC, Buitelaar J, Verkes RJ, Franke B, Scholte RH. Polymorphisms in the dopamine transporter gene (SLC6A3/DAT1) and alcohol dependence in humans: a systematic review. *Pharmacogenomics* 2009;10(5):853-66.

van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, y cols. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991;350:610–4.

Vandenbergh DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, y cols. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics* 1992;14:1104–6.

Vandenbergh DJ, Rodriguez LA, Miller IT, Uhl GR, Lachman HM. High-activity catechol-O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers. *Am J Med Genet* 1997;74:439–42.

Vanyukov MM, Moss HB, Gioio AE, Hughes HB, Kaplan BB, Tarter RE. An association between a microsatellite polymorphism at the DRD5 gene and the liability to substance abuse: pilot study. *Behav Genet* 1998;28(2):75-82.

Vanyukov MM, Maher BS, Devlin B, Kirillova GP, Kirisci L, Yu L, Ferrell RE. The MAOA promoter polymorphism, disruptive behavior disorders, and early onset substance use disorder: gene– environment interaction. *Psychiatr Genet* 2007;17:323–332.

Vaughn MG, Beaver KM, DeLisi M, Howard MO, Perron BE. Dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism associated with binge drinking attitudinal phenotype. *Alcohol* 2009;43(3):179-84.

Viel K, Charlesworth J, Tejero E, Dyer T, Cole S, Haack K, y cols. A linkage analysis of cigarette and alcohol consumption in an unselected Mexican American population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:983-6.

Viljoen DL, Carr LG, Foroud TM, Brooke L, Ramsay M, Li TK. Alcohol dehydrogenase-2\*2 allele is associated with decreased prevalence of fetal alcohol syndrome in the mixed-ancestry population of the Western Cape Province, South Africa. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1719-22.

Vink JM, Willemsen G, Boomsma DI. Heritability of smoking initiation and nicotine dependence. *Behav Genet* 2005;35:397-406.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R y cols. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 1997;386:830-3.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Hitzemann R, Gatley SJ, Dewey SS y cols. Enhanced sensitivity to benzodiazepines in active cocaine-abusing subjects: a PET study. *Am J Psychiatry* 1998;155:200-6.

Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, Fowler JS, Zhu W, Maynard L y cols. Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci* 2003;23:11461-8.

Volkow ND, Li TK. Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nat Rev Neurosci* 2004;5(12):963-70.

Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Jayne M y cols. Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement. *J Neurosci* 2007;27:12700-6.

Vollenweider FX, Liechti ME, Gamma A, Greer G, Geyer M. Acute psychological and neurophysiological effects of MDMA in humans. *J Psychoactive Drugs* 2002;34(2):171-84.

von Knorring AL, Bohman M, von Knorring L, Orelund L. Platelet MAO activity as a biological marker in subgroups of alcoholism. *Acta Psychiatr Scand* 1985;72(1):51-8.

## ***Bibliografía***

Vythilingum B, Hugo CJ, Maritz JS, Pienaar W, Stein DJ. Pharmacological challenge with a serotonin 1D agonist in alcohol dependence. *BMC Psychiatry* 2005;5:31.

Walden B, Iacono WG, McGue M. Trajectories of change in adolescent substance use and symptomatology: impact of paternal and maternal substance use disorders. *Psychol Addict Behav* 2007;21(1):35-43.

Walitza S, Renner TJ, Dempfle A, Konrad K, Wewetzer C, Halbach A y cols. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Molec Psychiat* 2005;10:1126-32.

Wall TL: Genetic associations of alcohol and aldehyde dehydrogenase with alcohol dependence and their mechanism of action. *The Drug Monit* 2005; 27(6):700-3.

Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hortnagl H, Voits M, Fink H, y cols. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003;299(5603):76.

Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Abumrad NN, Hitzemann RJ y cols. Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1997;16:174–82.

Wang T, Franke P, Neidt H, Cichon S, Knapp M, Lichtermann D, y cols. Association study of the low-activity allele of catechol-O-methyltransferase and alcoholism using a family-based approach. *Mol Psychiatry* 2001;6:109–11.

Wang JC, Hinrichs AL, Stock H, Budde J, Allen R, Bertelsen S, y cols. Evidence of common and specific genetic effects: association of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2) gene with alcohol dependence and major depressive syndrome. *Hum Mol Genet* 2004;13:1903–11.

Wei J, Ramchand CN, Hemmings GP. Association of polymorphic VNTR region in the first intron of the human TH gene with disturbances of the catecholamine pathway in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1995;5(2):83-8.

Wei J, Xu HM, Ramchand CN, Hemmings GP. Is the polymorphic microsatellite repeat of the dopamine beta-hydroxylase gene associated with biochemical variability of the catecholamine pathway in schizophrenia?. *Biol Psychiatry* 1997;41(7):762-7.

Wei SG, Zhu YS, Lai JH, Xue HX, Chai ZQ, Li SB. Association between heroin dependence and prodynorphin gene polymorphisms. *Brain Res Bull* 2011;85(3-4):238-42.

Weinshank RL, Zgombick JM, Macchi MJ, Branchek TA, Hartig PR. Human serotonin 1D receptor is encoded by a subfamily of two distinct genes: 5-HT(1D-alpha) and 5-HT(1D-beta). *Proc Nat Acad Sci* 1992;89:3630-4.

Weinshenker D, Miller NS, Blizinsky K, Laughlin ML, Palmiter RD. Mice with chronic norepinephrine deficiency resemble amphetamine-sensitized animals. *Proc Nat Acad Sci* 2002;99:13873-7.

Wernicke C, Smolka M, Gallinat J, Winterer G, Schmidt LG, Rommelspacher H. Evidence for the importance of the human dopamine transporter gene for withdrawal symptomatology of alcoholics in a German population. *Neurosci Lett* 2002;333:45-8.

Wernicke C, Samochowiec J, Schmidt LG, Winterer G, Smolka M, Kucharska-Mazur J, y cols. Polymorphisms in the N-methyl-D-aspartate receptor 1 and 2B subunits are associated with alcoholism-related traits. *Biol Psychiatry* 2003;54:922-8.

West MO, Prinz RJ. Parental alcoholism and childhood psychopathology. *Psychological Bulletin* 1987;102:204-18.

Whitfield JB, Nightingale BN, Bucholz KK, Madden PA, Heath AC, Martin NG. ADH genotypes and alcohol use and dependence in Europeans. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1463-9.

Whitfield JB, Pang D, Bucholz KK, Madden PA, Heath AC, Statham DJ, Martin NG. Monoamine oxidase: associations with alcohol dependence, smoking and other measures of psychopathology. *Psychol Med* 2000;30(2):443-54.

Wilhelm LA, Bergen A, Robin RW, Goldman D, Long JC. No linkage or association between tyrosine hydroxylase and alcoholism, depression or related phenotypes in an American Indian population. *Alcohol Clin Exp Res Suppl* 1998;22:98A.

## ***Bibliografía***

Williams TJ, LaForge KS, Gordon D, Bart G, Kellogg S, Ott J, Kreek MJ. Prodynorphin gene promoter repeat associated with cocaine/alcohol codependence. *Addict Biol* 2007;12:496–502.

Wise RA. Addiction becomes a brain disease. *Neuron* 2000;26:27-33.

Wolf ME. Addiction: making the connection between behavioral changes neuronal plasticity in specific pathways. *Mol Intervent* 2002;2:146–57.

Wood PL, Altar CA. Dopamine release in vivo from nigrostriatal, mesolimbic, and mesocortical neurons: utility of 3-methoxytyramine measurements. *Pharmacol Rev* 1988;40:163–7.

Wu RM, Cheng CW, Chen KH, Lu SL, Shan DE, Ho YFy cols. The COMT L allele modifies the association between MAOB polymorphism and PD in Taiwanese. *Neurology* 2001;56:375-82.

Wyatt RJ, Murphy DL, Belmaker R, Cohen S, Donnelly CH, Pollin W. Reduced monoamine oxidase activity in platelets: a possible genetic marker for vulnerability to schizophrenia. *Science* 1973;179:916-8.

Xiao Q, Weiner H, Crabb DW. The mutation in the mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) gene responsible for alcohol-induced flushing increases turnover of the enzyme tetramers in a dominant fashion. *J Clin Invest* 1996;98:2027–32

Xie E, Zhu L, Zhao L, Chang LS. The human serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor: Complete cDNA, genomic structure, and alternatively spliced variant. *Genomics* 1996;35(3):551-61.

Xu K, Liu XH, Nagarajan S, Gu XY, Goldman D. Relationship of the delta-opioid receptor gene to heroine abuse in a large Chinese case/control sample. *American Journal of Medical Genetics* 2002;110:45-50.

Xu K, Lichtermann D, Lipsky RH Franke P, Liu X, Hu Y, y cols. Association of specific haplotypes of D2 dopamine receptor gene with vulnerability to heroin dependence in 2 distinct populations. *Archives of General Psychiatry* 2004;61:597-606.

Xuei X, Dick D, Flury-Wetherill L, Tian HJ, Agrawal A, Bierut L, y cols. Association of the kappa-opioid system with alcohol dependence. *Mol Psychiatry* 2006;11:1016–24.



Xuei X, Flury-Wetherill L, Bierut L, Dick D, Nurnberger J Jr, Foroud T, Edenberg HJ. The opioid system in alcohol and drug dependence: family-based association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B(7):877-84.

Yadav VK, Ryu JH, Suda N, Tanaka KF, Gingrich JA, Schutz G y cols. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell* 2008;135:825-837.

Yan J, Aliev F, Webb BT, Kendler KS, Williamson VS, Edenberg HJ. Using genetic information from candidate gene and genome-wide association studies in risk prediction for alcohol dependence. *Addict Biol* 2013, en prensa.

Yang J, Lee S, Ryu S, Lee B, Kim S, Joe S, y cols. Association between monoamine oxidase A polymorphisms and anger-related personality traits in Korean women. *Neuropsychobiology* 2007;56(1):19-23.

Yang BZ, Han S, Kranzler HR, Farrer LA, Elston RC, Gelernter J. Autosomal linkage scan for loci predisposing to comorbid dependence on multiple substances. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2012;159B(4):361-9.

Young-Wolff KC, Enoch MA, Prescott CA. The influence of gene-environment interactions on alcohol consumption and alcohol use disorders: a comprehensive review. *Clin Psychol Rev* 2011;31(5):800-16.

Yuan X, Yamada K, Ishiyama-Shigemoto S, Koyama W, Nonaka K. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43(3):373-6.

Yuferov V, Fussell D, LaForge KS, Nielsen DA, Gordon D, Ho A y cols. Redefinition of the human kappa opioid receptor gene (OPRK1) structure and association of haplotypes with opiate addiction. *Pharmacogenetics* 2004;14:793–804.

Yuferov V, Ji F, Nielsen DA, Levran O, Ho A, Morgello S y cols. A functional haplotype implicated in vulnerability to develop cocaine dependence is associated with reduced PDYN expression in human brain. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(5):1185–97.

## **Bibliografía**

Yuferov V, Levran O, Proudnikov D, Nielsen DA, Kreek MJ. Search for genetic markers and functional variants involved in the development of opiate and cocaine addiction and treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010;1187:184-207.

Zabetian CP, Anderson GA, Buxbaum SG, Elston RC, Ichinose H, Nagatsu T, y cols. A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine beta-hydroxylase activity: evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus. *Am J Hum Genet* 2001;68:515–22.

Zaboli G, Gizatullin R, Nilsonne A, Wilczek A, Jönsson E, Ahnemark E, y cols. Tryptophan hydroxylase-1 gene variants associate with a group of suicidal borderline women. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(9):1982-90.

Zhang C, Cawley S, Liu G, Cao M, Gorrell H, Kennedy GC. A genomewide linkage analysis of alcoholism on microsatellite and single-nucleotide polymorphism data, using alcohol dependence phenotypes and electroencephalogram measures. *BMC Genet* 2005;6(Suppl 1):S17.

Zhang H, Wang Y, Li J, Wang B, Yang L. Association between dopamine beta hydroxylase gene and attention deficit hyperactivity disorder complicated with disruptive behavior disorder. *Zhonghua Er Ke Za Zhi. Chinese Journal Of Pediatrics* 2005b;43(1):26-30.

Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu JM, Sotnikova TD, Burch LH, Williams RB y cols. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron* 2005c;45:11-6.

Zhang H, Kranzler HR, Yang BZ, Luo X, Gelernter J. The OPRD1 and OPRK1 loci in alcohol or drug dependence: OPRD1 variation modulates substance dependence risk. *Mol Psychiatry* 2008;13(5):531-43.

Zimmermann P, Wittchen H. U, Hofler M, Pfister H, Kessler R. C, Lieb R. Primary anxiety disorders and the development of subsequent alcohol use disorders: a 4-year community study of adolescents and young adults. *Psychol Med* 2003;33:1211–22.

Zimprich A, Kraus J, Wöltje M, Mayer P, Rauch E, Höllt V. An allelic variation in the human prodynorphin gene promoter alters stimulus-induced expression. *Journal of Neurochemistry* 2000;74(2):472-7.

## ***Bibliografia***

Zubieta J, Gorelick DA, Stauffer R, Ravert HT, Dannals RF, Frost JJ. Increased mu opioid receptor binding detected by PET in cocaine-dependent men is associated with cocaine craving. *Nat Med* 1996;2:1225-9.

