

# ASSOCIATION OF GENE-ENVIRONMENT AND AGE OF PRE-ONSET CANNABIS USE WITH AGE AT ONSET OF PSYCHOSIS IN FRIST-EPISEOD PATIENTS

E.M. Valdzian<sup>1,2,6</sup>, R. Pérez-Iglesias<sup>4,6</sup>, I. Mata<sup>4,6</sup>, T. Moreno<sup>4,6</sup>, J. M. Pelayo Terán<sup>4,6</sup>, V. Vargas<sup>1,2,6</sup>, M. B. Sanchez<sup>1,5</sup>, A. Pazos<sup>1,2,6</sup> and B. Crespo-Facorro<sup>3,4,6</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Cantabria. <sup>2</sup>Instituto de Biomedicina y Biotecnología IBBTEC, UC-CSIC-IDICAN. <sup>3</sup>Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Cantabria, <sup>4</sup>Servicio de Psiquiatría y <sup>5</sup>Farmacología Clínica, Hospital Universitario Hospital Marqués de Valdecilla, <sup>6</sup>CIBERSAM, Instituto de Salud Carlos III; Santander, Cantabria.



## Introducción

Es conocida la influencia negativa del uso de cannabis sobre el curso y pronóstico de la esquizofrenia. El cannabis es, además, la sustancia de abuso más utilizada en pacientes con esquizofrenia (15%-65%). Sin embargo sólo una pequeña proporción de consumidores de cannabis desarrollan psicosis.

Varios estudios han demostrado que el uso de cannabis precede al debut de la psicosis en varios años (entre 4 y 5). El inicio precoz del consumo de cannabis en la adolescencia, puede por tanto, estar asociado a un debut precoz de la psicosis, con el consiguiente pronóstico negativo de la enfermedad.

Varios polimorfismos de nucleótido único (SNPs) del gen que codifica el receptor CB<sub>1</sub> (CNR1; rs806379, rs1535255, rs2023239 y rs1049353) han sido asociados al consumo de drogas o alcohol (Zhang et al., Molecular Psychiatry, 9, 916-931. 2004, Schmidt et al., 2002 Drug and Alcohol Dependence, 65, 221-224)

Variaciones en el gen de la triptófano hidroxilasa se han asociado con un mayor riesgo de psicosis (Li D, He L: Hum Genet 2006). Finalmente, algunos de los SNPs en los receptores de la serotonina se han asociado con diversos trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia o la depresión, sin embargo, los resultados de estos estudios de asociación genética han mostrado resultados conflictivos.

### El objetivo de este estudio ha sido

- 1.- analizar si existe una asociación entre el inicio precoz del consumo de cannabis y los polimorfismos del gen del receptor CB<sub>1</sub> (rs1049353, rs806379, rs1535255 y rs2023239) de las enzimas triptófano hidroxilasa, TPH (rs4448731 y rs17110451); monoamino oxidasa MAO-A (rs1137070), MAO-B (rs1799836) y de los receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub> (rs6295); 5-HT<sub>2A</sub> (rs6314) y 5-HT<sub>2C</sub> (rs3813929, rs6318).
- 2.- analizar si estos polimorfismos influyen en el inicio precoz de la psicosis (edad de debut) en los consumidores de cannabis

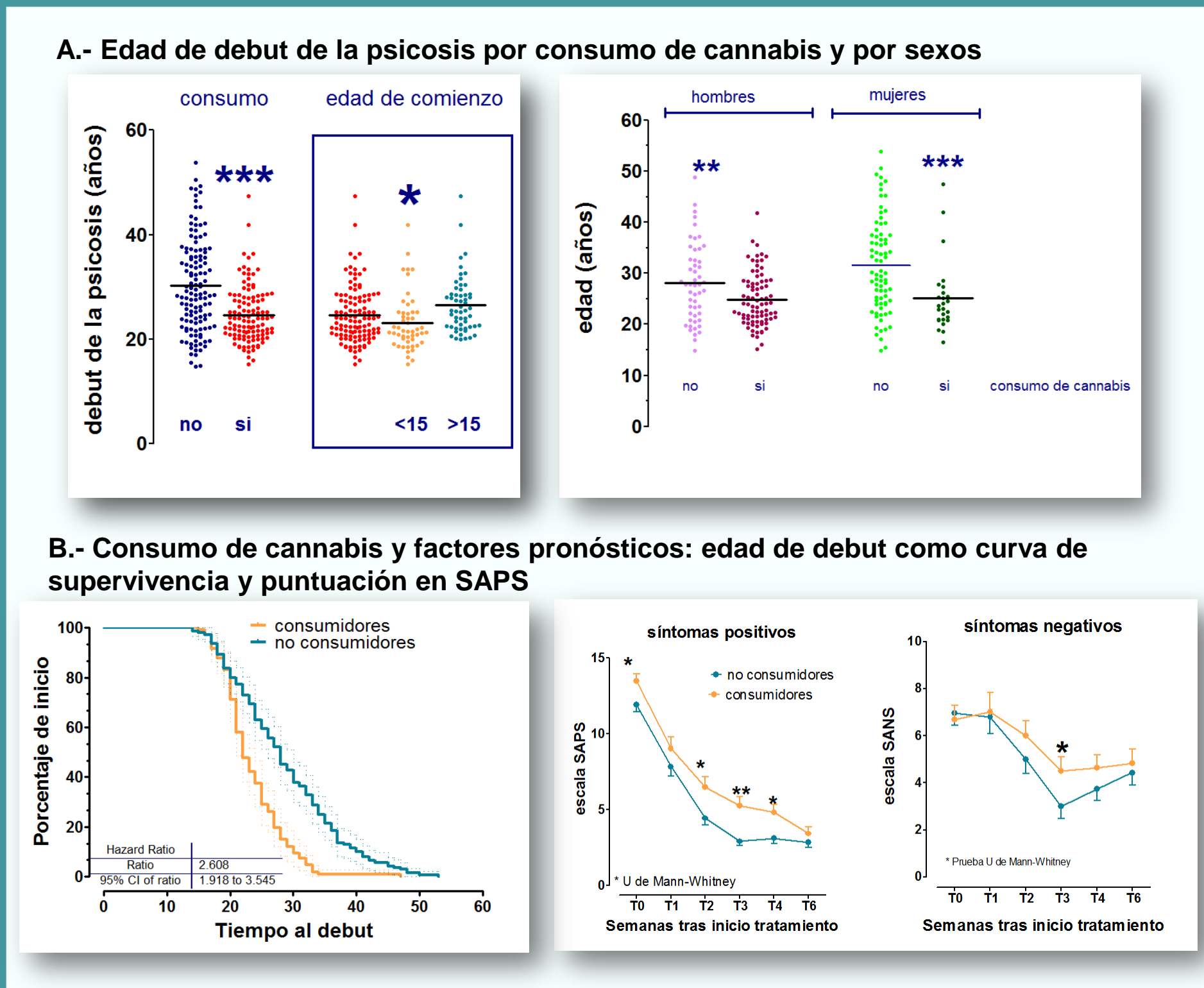
## Métodos

Participantes: pacientes con un primer episodio psicótico remitidos desde Febrero 2001 hasta Julio de 2007 al Programa de Fases Iniciales de Psicosis (PAFIP) del hospital universitario Marqués de Valdecilla. Los criterios de inclusión fueron:  
 -Edad entre 15-60 años.  
 -Diagnóstico principal DSM-IV: esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico no especificado.  
 -No tratados previamente o bien, tratados por un periodo máximo de 6 semanas.  
 -Residencia habitual en Cantabria  
 Fueron excluidos aquellos pacientes con retraso mental y con antecedentes de enfermedad neurológica grave o daño cerebral. El diagnóstico se confirmó a los 6 meses mediante la entrevista estructurada SCID (Structured Clinical Interview) del DSM-IV.  
 La evaluación psicopatológica se realizó con las escalas SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) y SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms). La edad de inicio de psicosis fue definida como la edad a la que aparece el primer síntoma psicótico o desorganizado de forma mantenida.  
 Para los estudios genéticos, el ADN fue aislado de muestras de sangre total y el genotipado se realizaron usando las plataformas MassARRAY iPLEX (Sequenom Inc., San Diego, USA) y SNPlex Multiplex Genotyping Systems (Applied Biosystem, Foster City, USA).  
 El estudio fue aprobado por el Comité de ética del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado aceptando su participación en el estudio.  
**ANÁLISIS DE LOS DATOS**  
 La influencia del uso precoz de cannabis (edad de inicio del consumo) sobre la edad de debut de la psicosis en función del sexo se realizó mediante la t de Student o ANOVA. La influencia del uso precoz de cannabis sobre los síntomas positivos y negativos de la enfermedad se realizó mediante el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. El análisis de asociación entre los SNP con el uso de cannabis se realizó con el software SNPStats (Sole X, Guino E, Valls J, Iniesta R, and Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies Bioinformatics 2006 22: 1928-1929).  
 El análisis de la influencia conjunta del inicio precoz del consumo de cannabis y los condicionantes genéticos sobre la edad de debut de la psicosis se realizó mediante regresión lineal con los procedimientos del SPSS backward (introducción inicial de las variables y retirada de las variables no significativas).

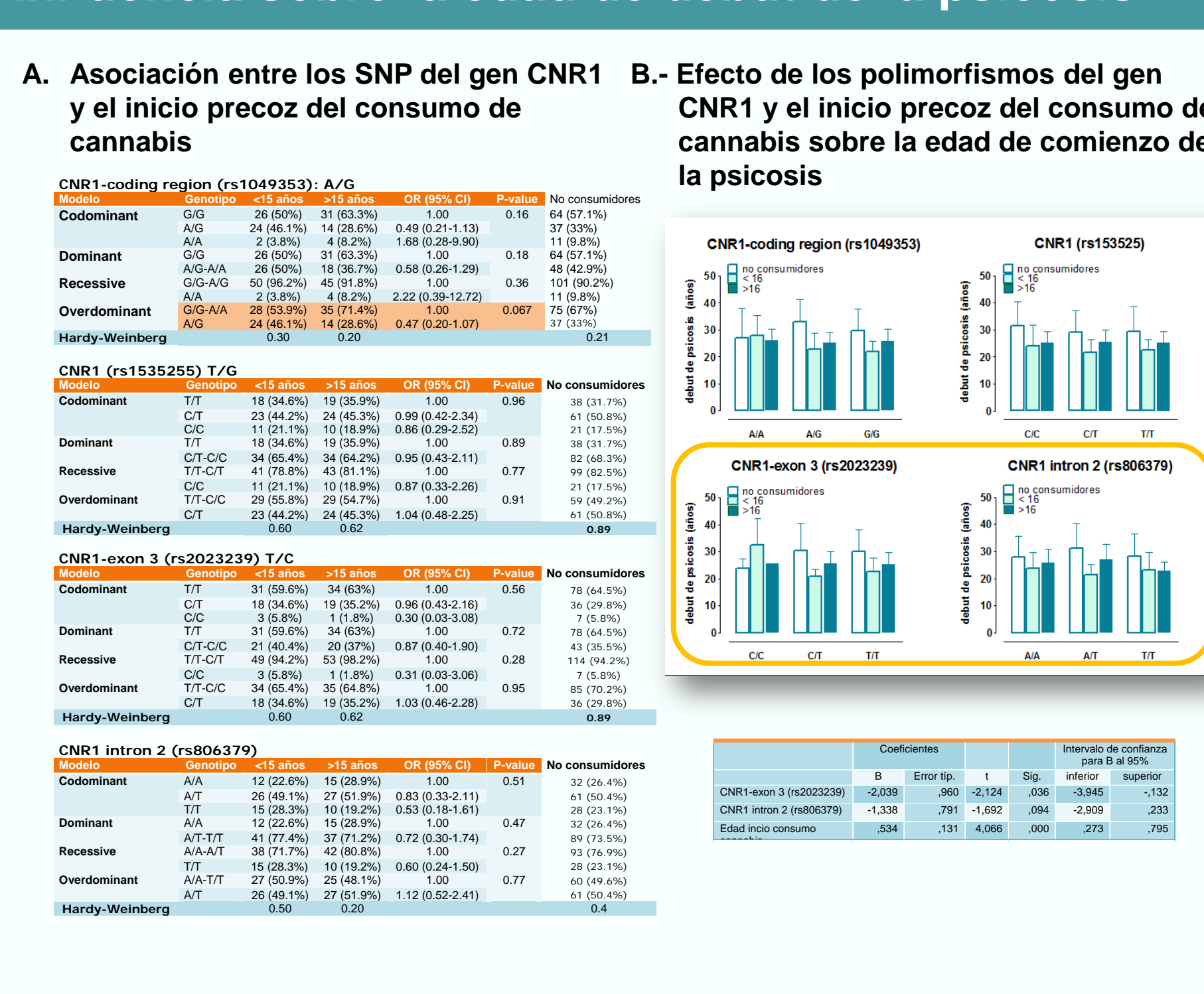
	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
Participantes	267	153 (57,4%)	111 (42,6%)
Edad (años)	29.2 ± 8.9	26.2 ± 6.5	31.4 ± 9.2
Consumidores de cannabis	118 (41%)	96 (64%)	22 (22,4%)
Edad de inicio de la psicosis	26.9 ± 7,6	25.3 ± 6,3	29.5 ± 8,3
Edad de inicio del consumo de cannabis	17.2 ± 3,0	16.9 ± 3,2	18,1 ± 5,0
Intensidad del consumo (porros/semana)	25.0±23,9	26.4±24,8	19.3±19,4

## Resultados

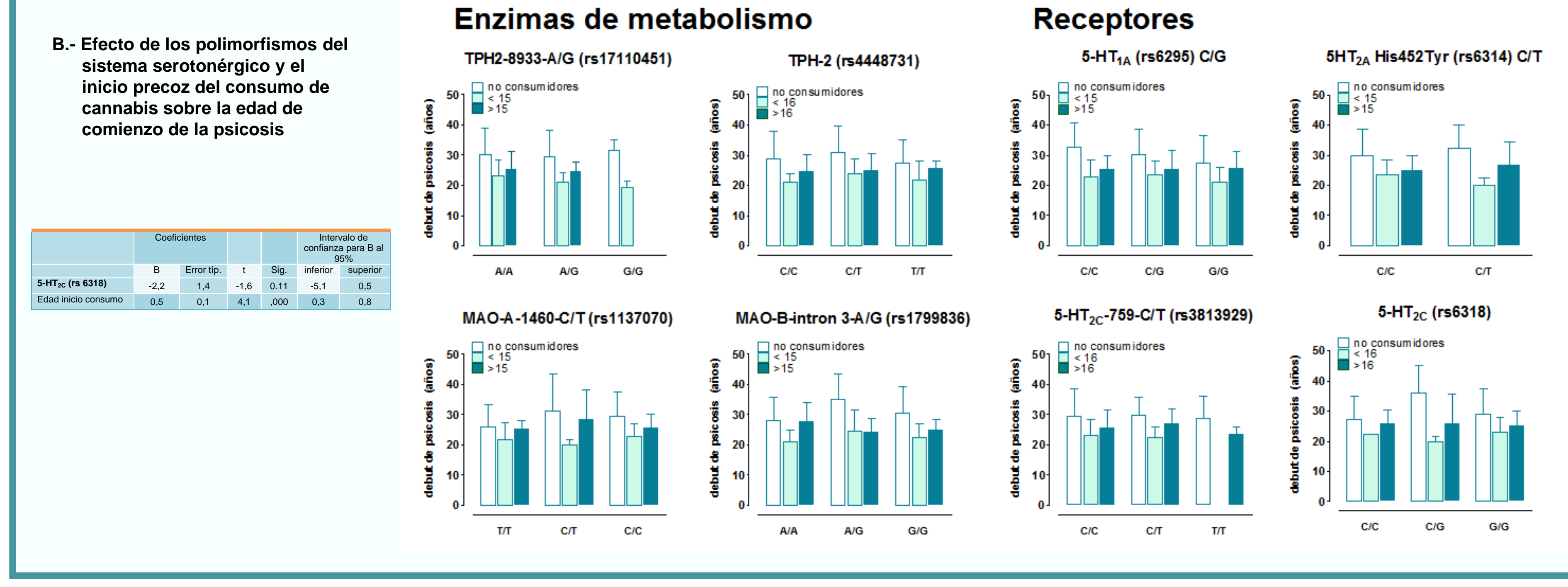
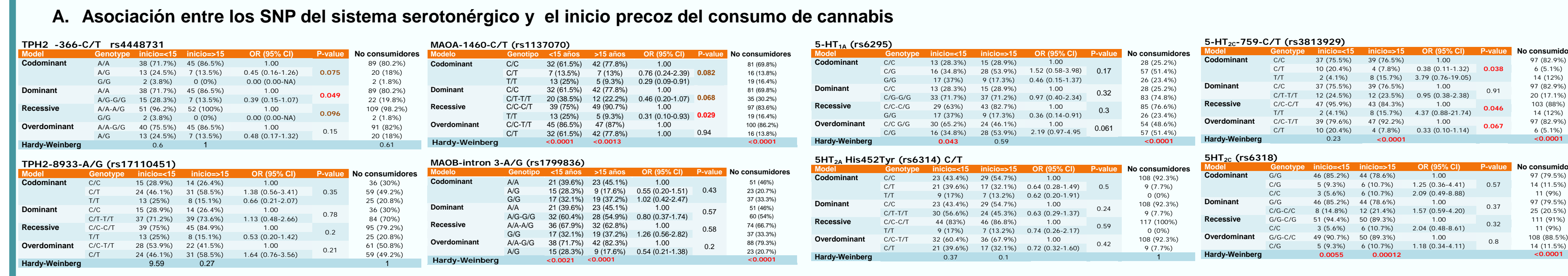
**Figura 1. Influencia del inicio precoz en el consumo de cannabis sobre la edad de debut de la psicosis**



**Figura 2. Polimorfismos del gen CNR1: asociación al inicio precoz del consumo de cannabis e influencia sobre la edad de debut de la psicosis**



**Figura 2. Polimorfismos de genes del sistema serotoninérgico: asociación al inicio precoz del consumo de cannabis e influencia sobre la edad de debut de la psicosis**



## Conclusiones

- En sujetos consumidores de cannabis, no hemos encontrado asociación entre los SNPs del receptor CB<sub>1</sub> estudiados y el inicio precoz del consumo de cannabis.
- Los polimorfismos en el intrón 2 y en el exón 3 del receptor CB<sub>1</sub> (rs806379 y rs2023239) en los sujetos consumidores de cannabis, se correlacionan con una menor edad en el inicio de la psicosis.
- El polimorfismo del receptor 5-HT<sub>2C</sub> (rs 153813929) en los sujetos consumidores de cannabis, se asocia de forma significativa al inicio precoz del consumo.