



RESUMEN CIENTÍFICO-TÉCNICO FINAL PROYECTO INVESTIGACIÓN

EXPEDIENTE: PNSD2018/044

TÍTULO DEL PROYECTO: BIOMARCADORES CIRCULANTES DE COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA EN EL TRASTORNO POR USO DE DROGAS: COMPARACIÓN CON BIOMARCADORES DE TRASTORNO DEPRESIVO Y TRASTORNO PSICÓTICO

INVESTIGADOR PRINCIPAL: FERNANDO RODRÍGUEZ DE FONSECA

EQUIPO DE INVESTIGACIÓN (nombre y apellidos del resto del equipo de investigación):

JUAN SUAREZ PEREZ,

ELENA BAIXERAS

LAURA SANCHEZ MARIN,

PABLO ROMERO-SANCHIZ,

FERMIN MAYORAL CLERIES

ENTIDAD BENEFICIARIA Y CENTRO DE INVESTIGACIÓN:

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MALAGA-IBIMA / FUNDACIÓN FIMABIS

HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MALAGA

RESUMEN (1) (2):

Los trastornos por uso de alcohol (TUA) y cocaína (TUC) constituyen un problema de salud pública de primer nivel, no sólo por su prevalencia y su complicado abordaje, sino por la falta de herramientas diagnósticas y terapéuticas que permitan abordar correctamente su atención sanitaria. Una fracción muy relevante de los pacientes de TUA y TUC presentan un segundo diagnóstico psiquiátrico (Destacando por su dificultad terapéutica los trastornos depresivos y psicóticos) que dificulta aún más la respuesta de los diagnóstico y seguimiento, en especial biomarcadores, que permitan estratificar a los pacientes, seguir su respuesta a tratamiento y optimizarlo. Estos biomarcadores, además permitirían ahondar en mecanismos patogénicos de las acciones de las drogas y diferenciar los trastornos psiquiátricos inducidos por las drogas de los presentes de manera primaria por los pacientes. La presente propuesta es continuación de proyectos anteriores financiados por esta convocatoria en los que se han podido identificar diversos biomarcadores circulantes asociados a TUA y a TUC y a sus comorbilidades. Estos biomarcadores pertenecen a la familia de las a) citoquinas pro y anti-inflamatorias, b) quimioquinas pro y anti-inflamatorias, c) aciletanolamidas y acil gliceroles, incluyendo endocannabinoides, d) Lisofosfolípidos y e) factores de crecimiento circulantes. Sin embargo dichos estudios fueron exploratorios y no se pudo diferenciar si estos biomarcadores también estaban presentes en los trastornos psiquiátricos primarios, ni su relación patogénica con los inducidos. En la presente propuesta se pretende dar respuesta a estas cuestiones gracias a la disponibilidad de muestras suficientes de pacientes de TUA y TUC recogidas en el proyecto anterior y a las recogidas de pacientes de trastorno psicótico y trastorno depresivo mayor



por el investigador principal y su equipo. Con este fin, se plantea un estudio con un enfoque traslacional con los siguientes objetivos:

- Completar el reclutamiento de 300 pacientes que demandan tratamiento por TUA y 300 pacientes por TUC, fenotipándolos con el instrumento PRISM-DSMV y obteniendo muestras de plasma.
- Completar el reclutamiento de 100 pacientes con depresión primaria en Atención Primaria y de 100 pacientes con trastorno psicótico primario de una unidad de agudos hospitalaria, fenotipándolos clínicamente (DSMV) y obteniendo muestras de plasma.
- Medir en el plasma biomarcadores (a) citoquinas, b) quimioquinas, c) aciletanolamidas y acil gliceroles, d) Lisofosfolípidos y e) factores de crecimiento circulantes.
- Realizar un estudio de validación comparativa de dichos biomarcadores y seleccionar una propuesta de un panel con validez diagnóstica, pronóstica y terapéutica en pacientes con TUA o TUC que presenten comorbilidad psiquiátrica.
- Realizar este análisis desde la perspectiva de género

ABSTRACT (English):

Alcohol use disorders (AUD) and cocaine use disorders (CUD) are priority public health problems because of its prevalence and the complicated therapeutics. In addition, we lack accurate diagnosis and treatment protocols that might facilitate effective outcomes, avoiding chronicity and multimorbidity complications. Specifically, psychiatric co-morbidities are very frequent in both AUD and CUD patients. The presence of a second psychiatric diagnosis complicates enormously both, pharmacological interventions and the follow up of patients. The absence of biomarkers that might help in patient stratification and follow up (i.e. response biomarkers) makes very difficult the optimization of therapeutic outcomes. The present projects centers in the exploration of these biomarkers that might help to understand also the etiology of addictive disorders, and the differential mechanisms with respect to major psychiatric disorders. In addition, these biomarkers would help to differentiate primary co-morbid disorders from drug-induced psychiatric co-morbidity, which have different therapeutic response to current therapies. The present project is a continuation of previous projects supported by this research call. In the previous studies we were able of identifying plasma biomarkers associated to either AUD or CUD. These biomarkers belong to different biochemical families: a) anti- and pro-inflammatory cytokines, b) anti- and pro-inflammatory chemokines, c) acylethanolamides and acyl-glycerols, including endocannabinoids, d) Lysophospholipids and e) trophic/growth factors. Those were exploratory studies where primary psychiatric disorder patients were not included, and drug-induced psychiatric disorders not differentiated from primary co-morbid ones. The present proposal intends to answer these scientific queries through the analysis of the samples of the cohorts of AUD, CUD, primary depressive and primary psychotic patients recruited by the research team in previous projects. The main objectives of the present proposal are:

- Complete the recruitment of 300 patients demanding treatment for AUD or CUD, with clinical phenotyping using the PRISM-DSMV instrument and with plasma sample obtention.
- Complete the recruitment of a 100 patients with primary depression (primary outpatient settings) and a 100 patients primary psychotic disorders (Acute hospitalary settings) with clinical phenotyping using the DSMV instruments (CIDI) and with plasma sample obtention.
- Plasma measurement of selected biomarkers (a) cytokines, b) chemokines, c) acylethanolamides and acyl-glycerols, d) Lysophospholipids and e) growth/trophic factors
- Comparative study of biomarkers for proposing a panel of biomarkers with diagnosis and prognosis accuracy in AUD/CUD patients with psychiatric co-morbidity
- Gender analysis of the data obtained

PALABRAS CLAVE (3):



Biomarcadores, adicción, comorbilidad psiquiátrica, alcohol, cocaína, citoquinas, endocannabinoides, factores tróficos

KEY WORDS (English):

Biomarkers, Addiction, alcohol, cocaine, psychiatric co-morbidity, cytokines, endocannabinoids, growth factors

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y OBJETIVOS:

En la actualidad, las unidades y centros de tratamiento de adicciones y drogodependencias se enfrentan a una serie de limitaciones para desarrollar sus programas de tratamiento de forma adecuada:

- Pobre estratificación y fenotipado de pacientes con trastorno por uso de sustancia
- Elevada prevalencia de comorbilidad psiquiátrica, la cual comparte en muchas ocasiones sintomatología y etiología con los trastornos por uso de sustancias, complicando el tratamiento y la resolución del problema. No hay elementos objetivos más allá del criterio de temporalidad que permitan diferenciar una psicosis o una depresión primaria de una inducida por el consumo de alcohol o de cocaína.
- Elevada prevalencia de policonsumo, con una alta vulnerabilidad a la recaída que facilita el abandono terapéutico y acaba generando marginación creciente de los afectados.
- Ausencia de terapias eficaces o biomarcadores fiables de adicción que actúen como una herramienta complementaria para las entrevistas y guías diagnósticas. La identificación de biomarcadores de adicción podrían ayudar a predecir el curso clínico y la gravedad del consumo y/o complicaciones de los pacientes adictos.

Los resultados de este proyecto podrían aplicarse al ámbito diagnóstico, mejorando los procedimientos disponibles y consiguiendo una mejoría en la estratificación de los pacientes. Poniendo como ejemplo el TUA, la identificación de una disminución del factor de crecimiento BDNF como biomarcador de deterioro cognitivo nos puede permitir hacer intervenciones de rehabilitación cognitiva complementaria al tratamiento del TUA, separando estos pacientes como una subclase específica. En el ámbito pronóstico la presencia de un biomarcador puede determinar el grado de gravedad de estos pacientes, como hemos visto en TUA con los niveles de IL8 o en TUC con los de fractalkina en estudios previos. En el ámbito terapéutico el seguimiento de la eficacia de una terapia podría basarse no sólo en la mejoría clínica en base a los datos de los instrumentos estructurados de las entrevistas, sino a una prueba objetiva, un biomarcador de respuesta, que indicase que la terapia está siendo efectiva, como ocurre en la diabetes con la hemoglobina glicosilada.

Aplicabilidad en investigación.

El descubrimiento de un biomarcador de enfermedad, en este caso trastorno por uso de sustancias y comorbilidad psiquiátrica, podría estar relacionado con los mecanismos patogénicos. Así, el estudio de Araos et al. *Addict Biol.* 2015 Jul;20(4):756-72 nos ha permitido identificar a la Fractalkina, la quimioquina CX3CL1, como un factor de gravedad de la adicción, y su estudio nos ha llevado a identificarla como un factor necesario para la consolidación de las memorias asociadas a cocaína y por tanto a la patogenia de las recaídas. Por tanto, este proyecto podría generar nuevas hipótesis patogénicas e incluso terapéuticas de las adicciones, los trastornos psicóticos, la depresión y su asociación entre sí, facilitando el avance científico en un área donde apenas se han producido mejoras asistenciales por la ausencia de nueva hipótesis con las que diseñar intervenciones. La identificación de una nueva diana con potencial terapéutico en comorbilidad psiquiátrica en adicciones daría nueva esperanza a muchos pacientes y profesionales que no encuentran en los actuales recursos opciones eficaces y satisfactorias.

Los objetivos propuestos son:

- 1) Completar el reclutamiento de 300 pacientes que demandan tratamiento por TUA y 300 pacientes por TUC, fenotipándolos con el instrumento PRISM- DSMV y obteniendo muestras de plasma.



- 2) Completar el reclutamiento de 100 pacientes con depresión primaria en Atención Primaria y de 100 pacientes con trastorno psicótico primario de una unidad de agudos hospitalaria, fenotipándolos clínicamente (DSMV) y obteniendo muestras de plasma.
- 3) Medir en el plasma biomarcadores (a) citoquinas, b) quimioquinas, c) aciletanolamidas y acil gliceroles, d) Lisosfosfolípidos y e) factores de crecimiento circulantes
- 4) Realizar un estudio de validación comparativa de dichos biomarcadores y seleccionar una propuesta de un panel con validez diagnóstica, pronóstica y terapéutica en pacientes con TUA o TUC que presenten comorbilidad psiquiátrica.
- 5) Realizar este análisis desde la perspectiva de género

METODOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PROYECTO. ANALISIS ESTADÍSTICO:

El estudio propuesto se realizará complementado la muestra de cuatro proyectos ya aprobados por el comité ético de de investigación clínica del Hospital Regional de Malaga: a) Estudio de cohorte de pacientes con trastorno por Uso de Alcohol, b) Estudio de Cohorte de pacientes con trastorno por uso de cocaína, c) Estudio de pacientes depresivos que acuden a atención primaria y d) Estudio de pacientes psicóticos ingresados en la Unidad de Agudos de Málaga. Se dispone de una muestra de 150 controles sanos.

-Evaluación clínica: Mediante los instrumentos PRISM-DSMV (TUC y TUA), y CIDI, Inventario de Beck y BPRS (Si Trastorno Depresivo o Trastorno Psicótico).

-Extracción de 20 mL de sangre y obtención de plasma (2200 xG durante 15 min a 4°C)

-Determinación de aciletanolamidas, acilgliceroles y especies de ácido lisofosfatídico por espectrometría de masas acoplado a cromatografía líquida (LC-MS)

-Determinación proteica (ELISAs multiplex) de a) citoquinas (IL-1b, IL4, IL6, IL11 y TNF γ) quimioquinas (CX3CL1, CXCL8, CXCL12, CCL2, CCL3, y CCL11), b) factores tróficos BDNF, IGF-1, TGFb y GCSF, y c) lipopolisacárido bacteriano y proteína de daño celular HMGB1

-Análisis estadísticos: se realizarán mediante el programa SPSS versión 22 (IBM, Amonk, NY, EE.UU Los análisis incluirán:

Análisis y distribución de medias; Análisis de correlaciones; Análisis de regresión logística y curvas ROC; Análisis de covarianza (ANCOVA) y análisis factorial y de componentes principales.

PRINCIPALES RESULTADOS:

Los principales objetivos alcanzados son:

- 1 Se han reclutado 100 pacientes adicionales con trastornos por uso de sustancias
2. Se han reclutado 69 pacientes de atención primaria con depresión, y 118 psicóticos en urgencias hospitalarias y primeros episodios, así como 47 controles.
3. Se han medido aciletanolamidas en los pacientes con TUS y Depresión, y sus respectivos controles. Se ha hecho un estudio con depresivos primarios y otro con depresivos duales midiendo aciletanolamidas, quimioquinas, citokinas, ácido lisofosfatídico y otros marcadores de inflamación incluyendo 3-nitrotirosina y peroxidación lipídica. Se han publicado estos estudios, así como otro general de la Cohorte de Alcohol, y otro de factores de crecimiento circulantes en depresión, deterioro cognitivo y trastorno dual, publicándose la asociación BDNF-Deterioro Cognitivo y Abuso de Alcohol. Se ha puesto a punto la técnica de medición de especies de lisofosfatídico y se ha publicado un estudio en pacientes con trastorno por uso de alcohol y se ha enviado a publicar los de trastorno por uso de cocaína. Se están haciendo los estudios de expresión de genes de estos biomarcadores en células circulantes de enfermos depresivos puros y depresivos comórbidos y psicóticos puros. Se ha identificado un potencial biomarcador, el GCSF, que vincularía alcohol, depresión y sexo femenino. Se ha identificado el VEGFA circulante como factor asociado a deterioro cognitivo.
4. Se están finalizando los análisis de depresión dual y psicosis dual (inducida por alcohol o cocaína) versus depresión/psicosis primaria. Se han puesto a punto técnicas de medición de citoquinas y



quimioquinas en sangre entera (eritocitos hemolizados) de pacientes psicóticos.

5. Se han publicado tres estudios de diferencias de género en la cohorte de alcohol en relación con la comorbilidad psiquiátrica. Se ha publicado una revisión/artículo de perspectivas sobre diferencias de género.

6.- Se han publicado dos estudios básicos sobre el efecto del tratamiento con antidepresivos durante la abstinencia alcohólica en la recaída posterior en el consumo. Estos estudios ayudarán a identificar el tipo de tratamiento más adecuado para abordar la depresión asociada a abstinencia alcohólica.

Los resultados principales han sido los siguientes:

- Desde la perspectiva de la identificación de biomarcadores específicos, el proyecto parte del estudio (publicado en asociación con el grupo de la Dra. Marta Torrens del IMIM-Barcelona) de que los pacientes con patología psiquiátrica inducida por drogas no se diferencian con los actuales diagnósticos de los pacientes con patología primaria (Ver publicación nº 7 de la lista, Alias-Ferri et al.) Este hecho clínico nos ha permitido ahondar en la búsqueda de biomarcadores específicos de patologías comórbidas. En éste proyecto hemos podido identificar:
 - la asociación de depresión con marcadores como el GCSF (Galvan et al, publicación nº 22), diferenciándose la inducida por cocaína de la primaria utilizando las concentraciones plasmáticas de las quimioquinas CCL11 y CXCL12.
 - La asociación de alcohol con enfermedad hepática o pancreática utilizando las citocinas IL6 e IL-1^a
 - La asociación de factores como las aciletanolamidas, las especies de ácido lisofosfatídico y los factores tróficos/de crecimiento circulantes, fundamentalmente BDNF, con el deterioro cognitivo en los pacientes con trastorno por uso de alcohol (Artículos nº 21 (Silva-Peña y col.) y nº 4 (Requena-Ocaña y col). Es especialmente relevante como estos factores se asocian también con variables educativas (cuando se abandonan los estudios) para predecir la gravedad del deterioro
- Respecto a biomarcadores de tratamiento o de respuesta a tratamiento, son destacables los estudios realizados con antidepresivos (Publicados) y con antipsicóticos (por publicar). Estos estudios demuestran que los marcadores anteriores pueden estar sujetos a variaciones en función del tratamiento con antidepresivos (Publicación nº 3 Romero Sanchiz y col), en el que vimos cómo estos tratamientos influyen sobre los niveles de oleoiletanolamida, una aciletanolamida con propiedades saciantes, analgésicas y antidepresivas. Curiosamente, el abandono de estos antidepresivos y la caída en los niveles de estos productos se asocia a una recaída muy fuerte en modelos preclínicos de alcoholismo (estudios nº 9 y 11 de la lista de publicaciones).
- Sorprendentemente, las intervenciones psicológicas breves, tipo cognitivo-conductual o CBT, que pueden mejorar la sintomatología depresiva en casos moderados, son también muy efectivas en la mejora de biomarcadores de depresión como las quimioquinas. (Estudio nº 5 Romero-Sanchiz y col.). Sería muy interesante confirmar si estos patrones de respuesta aparecen en la depresión dual que es resistente a los antidepresivos.
- Por último, se ha hecho un esfuerzo importante en analizar todos estos marcadores biológicos, así como los sociales, en función del género de los pacientes. Hemos desarrollado estudios específicos que claramente muestran la necesidad de estudiar hombres y mujeres de modo diferencial (Ver estudios en la cohorte CohRTA y en los pacientes duales recogidos en las publicaciones número 1,2,7,10,12,17,18,20,219

DISCUSIÓN:



La asistencia a los pacientes que demandan tratamiento por los trastornos por uso de sustancias como el alcohol (TUA) y la cocaína (TUC) es complicada por la poca disponibilidad de recursos terapéuticos efectivos, casi nula en el caso de la terapéutica farmacológica del TUC. Este panorama se complica con la presencia de un trastorno psiquiátrico comórbido que está presente en un 64% de los pacientes de TUA (García-Marchena et al., Adicciones 29 (2017) 93) y en un 61.2% de TUC (J Psychoactive Drugs. 49(2017):306). La respuesta al tratamiento estándar de la patología psiquiátrica comórbida en TUC o TUA se ve seriamente comprometida por la presencia de la droga, por lo que es imprescindible intentar estratificar a los pacientes según criterios adicionales basados en biomarcadores objetivos, para enfocar su abordaje terapéutico de un modo innovador y efectivo. Estudios previos publicados por nuestro equipo de investigación han demostrado que los pacientes de TUA y TUC presentan alteraciones en una serie de moléculas plasmáticas relacionadas con los procesos inflamatorios, de reparación y tróficos como son los lípidos transmisores (lisofosfolípidos, aciletanolamidas y acilgliceroles), las citoquinas pro- y antiinflamatorias, quimioquinas, y factores. No se sabe si estas alteraciones podrían ser o no comunes con las presentadas por pacientes psiquiátricos (depresión o trastorno psicótico) sin consumo de sustancias, en los que también hay alteraciones inflamatorias y tróficas.

Los estudios desarrollados a partir de estas premisas, y que se presentan en esta memoria, demuestran que sí es posible encontrar biomarcadores específicos de trastornos duales (adicción + patología comórbida) lo que podría ayudar a mejorar el diagnóstico y las intervenciones. Es más, estos estudios demuestran que incluso las intervenciones farmacológicas (i.e. antidepresivos) y psicoterápicas (CBT) pueden generar cambios específicos que ayudan al seguimiento objetivo de estos pacientes.

De los estudios realizados puede destacarse especialmente la demostración de la relevancia de las quimioquinas como marcadores de depresión dual inducida por cocaína, así como la relevancia del descenso temprano en factores neurotróficos circulantes en el plasma de los pacientes con trastorno por uso de alcohol, que podría aparecer incluso antes de manifestar el deterioro cognitivo leve (queja subjetiva de memoria, por ejemplo). Este estudio hace necesario desarrollar una validación longitudinal (estudio de seguimiento) en estos pacientes para poder desarrollar intervenciones efectivas para preservar la cognición. Hay que recordar que el alcohol es causa contribuyente aceptada para todas las demencias conocidas, lo que aumenta el valor de un biomarcador temprano de daño cognitivo.

APLICABILIDAD E IMPACTO SOCIO-SANITARIO DEL PROYECTO:

Los datos obtenidos en el presente proyecto de investigación han permitido identificar biomarcadores selectivos de comorbilidad en pacientes con adicciones y desarrollar métodos analíticos (i.e. medición de citoquinas en eritrocitos) para facilitar la obtención de muestras susceptibles de ser usadas para monitorizar dichos biomarcadores. La utilidad clínica de los biomarcadores obtenidos puede ser muy relevante, si consideramos que, por ejemplo, la aparición de alteraciones en las concentraciones plasmáticas de ácido lisofosfatídico, GCSF, BDNF, neurofilamentos o VEGFA puede ayudar a a) predecir el ulterior desarrollo de depresión o deterioro cognitivo, b) estratificar por género a los pacientes, c) establecer pronóstico y respuesta a tratamiento. Se están desarrollando modelos traslacionales en animales para poder desarrollar y validar estos biomarcadores, por lo que se espera poder, además, avanzar en la patogenia de las comorbilidades asociadas al consumo de drogas, y desarrollar intervenciones diagnósticas y terapéuticas eficaces

SÍNTESIS DE LOS ASPECTOS MÁS RELEVANTES QUE APORTA EL ESTUDIO:

Como conclusiones principales que podemos extraer de modo sucinto de los estudios:

1. Se pueden medir marcadores específicos de patología adictiva, de patología primaria y de patología dual. Su especificidad depende del género, del tipo de droga y del tipo de trastorno psiquiátrico primario.
2. Se pueden encontrar marcadores de acción de psicofármacos así como de intervenciones terapéuticas como la terapia cognitivo conductual. Esto puede ayudar a realizar un seguimiento de respuesta terapéutica.
3. En el caso del alcohol, el deterioro cognitivo temprano puede detectarse con una combinación de estos biomarcadores y una historia que incluya la trayectoria académica del



- paciente, facilitando las intervenciones tempranas.
4. Es muy relevante introducir el factor género en estos análisis ya que la patología comórbida tiene características dependientes del sexo del individuo, los biomarcadores también son dependientes del género y la atención y los recursos asistenciales deben adecuarse a estas diferencias.
 5. Es muy importante desarrollar a partir de estas investigaciones, ensayos clínicos observacionales o de intervención para confirmar el valor clínico de estos hallazgos e incorporarlos a la práctica médica.

ENLACES O REFERENCIAS PARA AMPLIAR INFORMACIÓN ACERCA DEL PROYECTO (en su caso):
Ver publicaciones científicas en el apartado siguiente. Algunas son Open Access como las publicadas en Adicciones, por lo que se puede utilizar el doi adjunto como elemento de acceso directo. A continuación se adjuntan como ejemplo tres enlaces directos a publicaciones open Access destacadas del presente proyecto

1. GCSF y depresión dual.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8249412/pdf/41598_2021_Article_93075.pdf
2. Quimioquinas y depresión
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6978323/pdf/41598_2020_Article_57967.pdf
3. Factores neurotróficos y deterioro cognitivo inducido por alcohol
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8328971/pdf/41598_2021_Article_95131.pdf

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS GENERADAS (4):

1: Sanvisens A, Zuluaga P, Rubio G, Short A, Gual A, Álvarez FJ, Torrens M, Rodríguez de Fonseca F, Muga Bustamante R, Estudio CohRTA EC. DSM-5 in patients seeking their first treatment for alcohol use disorder. Sex differences in the multicenter CohRTA study. *Adicciones*. 2019 Apr 8;0(0):1177. doi: 10.20882/adicciones.1177. [Epub ahead of print] English, Spanish. PubMed PMID: 31018004.

2: García-Marchena N, Barrera M, Mestre-Pintó JI, Araos P, Serrano A, Pérez-Mañá C, Papaseit E, Fonseca F, Ruiz JJ, Rodríguez de Fonseca F, Farré M, Pavón FJ, Torrens M. Inflammatory mediators and dual depression: Potential biomarkers in plasma of primary and substance-induced major depression in cocaine and alcohol use disorders. *PLoS One*. 2019 Mar 14;14(3):e0213791. doi: 10.1371/journal.pone.0213791. eCollection 2019. PubMed PMID: 30870525; PubMed Central PMCID: PMC6417778

3: Romero-Sanchiz P, Nogueira-Arjona R, Pastor A, Araos P, Serrano A, Boronat A, García-Marchena N, Mayoral F, Bordallo A, Alén F, Suárez J, de la Torre R, Pavón FJ, Rodríguez de Fonseca F. Plasma concentrations of oleoylethanolamide in a primary care sample of depressed patients are increased in those treated with selective serotonin reuptake inhibitor-type antidepressants. *Neuropharmacology*. 2019 May 1;149:212-220. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.02.026. Epub 2019 Feb 26. PubMed PMID: 30822499

4: Silva-Peña D, García-Marchena N, Alén F, Araos P, Rivera P, Vargas A, García-Fernández MI, Martín-Velasco AI, Villanúa MÁ, Castilla-Ortega E, Santín L, Pavón FJ, Serrano A, Rubio G, Rodríguez de Fonseca F, Suárez J. Alcohol-induced cognitive deficits are associated with decreased circulating levels of the neurotrophin BDNF in humans and rats. *Addict Biol*. 2018 Sep 12. doi: 10.1111/adb.12668. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30277635

5: Pablo Romero-Sanchiz, Raquel Nogueira-Arjona, Pedro Araos, Antonia Serrano, Vicente Barrios, Jesus Argente, Nuria Garcia-Marchena, Antonio Lopez-Tellez, Silvia Moreno Rodriguez, Fermin Mayoral, Francisco J. Pavón; Fernando Rodríguez de Fonseca. Variation in chemokines plasma concentrations in primary care depressed patients associated with Internet-based cognitive-behavioral therapy. *Scientific Reports* 2020 Jan 23;10(1):1078. doi: 10.1038/s41598-020-57967-y.



6. Vidal R, García-Marchena N, O'Shea E, Requena-Ocaña N, Flores-López M, Araos P, Serrano A, Suárez J, Rubio G, Rodríguez de Fonseca F, Colado MI, Pavón FJ. Plasma tryptophan and kynurenine pathway metabolites in abstinent patients with alcohol use disorder and high prevalence of psychiatric comorbidity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Aug 30;102:109958. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109958. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32360814.
7. Alías-Ferri M, García-Marchena N, Mestre-Pintó JI, Araos P, Vergara-Moragues E, Fonseca F, González-Saiz F, Rodríguez de Fonseca F, Torrens M, Group N. Cocaine and depressive disorders: When standard clinical diagnosis is insufficient. *Adicciones*. 2020 Feb 6;0(0):1321. English, Spanish. doi: 10.20882/adicciones.1321. Epub ahead of print. PMID: 32100040.
8. Araos P, Vidal R, O'Shea E, Pedraz M, García-Marchena N, Serrano A, Suárez J, Castilla-Ortega E, Ruiz JJ, Campos-Cloute R, Santín LJ, Rodríguez de Fonseca F, Pavón FJ, Colado MI. Serotonin is the main tryptophan metabolite associated with psychiatric comorbidity in abstinent cocaine-addicted patients. *Sci Rep*. 2019 Nov 14;9(1):16842. doi: 10.1038/s41598-019-53312-0. PMID: 31727978; PMCID: PMC6856167.
9. Suárez J, Khom S, Alén F, Natividad LA, Varodayan FP, Patel RR, Kirson D, Arco R, Ballesta A, Bajo M, Rubio L, Martin-Fardon R, Rodríguez de Fonseca F, Roberto M. Cessation of fluoxetine treatment increases alcohol seeking during relapse and dysregulates endocannabinoid and glutamatergic signaling in the central amygdala. *Addict Biol*. 2019 Jul 24:e12813. doi: 10.1111/adb.12813. Epub ahead of print. PMID: 31339221.
- 10- Sanvisens A, Zuluaga P, Rubio G, Short A, Gual A, Álvarez FJ, Torrens M, Rodríguez de Fonseca F, Muga R, Estudio CohRTA -. DSM-5 in patients seeking their first treatment for alcohol use disorder. Sex differences in the multicenter CohRTA study. *Adicciones*. 2020 Apr 1;32(2):136-144. English, Spanish. doi: 10.20882/adicciones.1177. PMID: 31018004.
- 11- Ballesta A, Alen F, Orio L, Arco R, Vadas E, Decara J, Vargas A, Gómez de Heras R, Ramírez-López M, Serrano A, Pavón FJ, Suárez J, Rodríguez de Fonseca F. Abrupt cessation of reboxetine along alcohol deprivation results in alcohol intake escalation after reinstatement of drinking. *Addict Biol*. 2020 Aug 20:e12957. doi: 10.1111/adb.12957
- 12- García-Marchena N, Pizarro N, Pavón FJ, Martínez-Huélamo M, Flores-López M, Requena-Ocaña N, Araos P, Silva-Peña D, Suárez J, Santín LJ, de la Torre R, Rodríguez de Fonseca F, Serrano A. Potential association of plasma lysophosphatidic acid (LPA) species with cognitive impairment in abstinent alcohol use disorders outpatients. *Sci Rep*. 2020 Oct 13;10(1):17163. doi: 10.1038/s41598-020-74155-0. PMID: 33051508;
- 13- Alías-Ferri M, García-Marchena N, Mestre-Pintó JI, Araos P, Vergara-Moragues E, Fonseca F, González-Saiz F, Rodríguez de Fonseca F, Torrens M, Group N. Cocaine and depressive disorders: When standard clinical diagnosis is insufficient. *Adicciones*. 2020 Feb 6;0(0):1321. English, Spanish. doi: 10.20882/adicciones.1321. Epub ahead of print.
- 14- Sanvisens A, Zuluaga P, Short A, Rubio G, Gual A, Torrens M, Fuster D, Bolao F, Rodríguez de Fonseca F, Muga R; CohRTA study. Sex-specific Associations of Alcohol Withdrawal in Patients Admitted for the Treatment of Alcohol Use Disorder. *J Addict Med*. 2021 Jan-Feb 01;15(1):68-73. doi: 10.1097/ADM.0000000000000704.
- 15- García-Marchena N, Maza-Quiroga R, Serrano A, Barrios V, Requena-Ocaña N, Suárez J, Chowen JA, Argente J, Rubio G, Torrens M, López-Gallardo M, Marco EM, Castilla-Ortega E, Santín LJ, Rodríguez de Fonseca F, Pavón FJ, Araos P. Abstinent patients with alcohol use disorders show an altered plasma cytokine profile: Identification of both interleukin 6 and interleukin 17A as potential



biomarkers of consumption and comorbid liver and pancreatic diseases. *J Psychopharmacol.* 2020 Nov;34(11):1250-1260. doi: 10.1177/0269881120928176

16- Moya M, San Felipe D, Ballesta A, Alén F, Rodríguez de Fonseca F, García-Bueno B, Marco EM, Orio L. Cerebellar and cortical TLR4 activation and behavioral impairments in Wernicke-Korsakoff Syndrome: Pharmacological effects of oleoylethanolamide. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020 Dec 1:110190. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110190

17- Rivera P, Aranda J, Alén F, Vargas A, Serrano A, Pavón FJ, Orio L, Rubio L, Moratalla R, Rodríguez de Fonseca F, Suárez J. Sex-specific behavioral and neurogenic responses to cocaine in mice lacking and blocking dopamine D1 or dopamine D2 receptors. *J Comp Neurol.* 2021 Jun;529(8):1724-1742. doi: 10.1002/cne.25052.

18- Requena-Ocaña N, Flores-Lopez M, Martín AS, García-Marchena N, Pedraz M, Ruiz JJ, Serrano A, Suarez J, Pavón FJ, de Fonseca FR, Araos P. Influence of gender and education on cocaine users in an outpatient cohort in Spain. *Sci Rep.* 2021 Oct 22;11(1):20928. doi: 10.1038/s41598-021-00472-7.

19- Flores-López M, García-Marchena N, Pavon FJ, Lara E, Porrás-Perales O, Araos P, Requena-Ocaña N, Torres-Galván S, Mañas-Padilla MC, Rubio G, Suárez J, Santín LJ, Rodríguez de Fonseca F, Castilla-Ortega E, García-Fernández MI, Serrano A. Plasma Concentrations of Lysophosphatidic Acid and Autotaxin in Abstinent Patients with Alcohol Use Disorder and Comorbid Liver Disease. *Biomedicines.* 2021 Sep 13;9(9):1207. doi: 10.3390/biomedicines9091207.

20- Torrens-Melich M, Orengo T, Rodríguez de Fonseca F, Almodóvar I, Baquero A, Benito A. Gender Perspective in Dual Diagnosis. *Brain Sci.* 2021 Aug 21;11(8):1101. doi: 10.3390/brainsci11081101.

21- Requena-Ocaña N, Araos P, Flores M, García-Marchena N, Silva-Peña D, Aranda J, Rivera P, Ruiz JJ, Serrano A, Pavón FJ, Suárez J, Rodríguez de Fonseca F. Evaluation of neurotrophic factors and education level as predictors of cognitive decline in alcohol use disorder. *Sci Rep.* 2021 Aug 2;11(1):15583. doi: 10.1038/s41598-021-95131-2.

22- Galván ST, Flores-López M, Romero-Sanchiz P, Requena-Ocaña N, Porrás-Perales O, Nogueira-Arjona R, Mayoral F, Araos P, Serrano A, Muga R, Pavón FJ, García-Marchena N, de Fonseca FR. Plasma concentrations of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with substance use disorders and comorbid major depressive disorder. *Sci Rep.* 2021 Jul 1;11(1):13629. doi: 10.1038/s41598-021-93075-1.

23- Pallardo-Fernández I, García-Marchena N, Rodríguez-Rivera C, Pavón FJ, González-Martín C, Rodríguez de Fonseca F, Alguacil LF. Plasma midkine levels in patients with cocaine use disorder during abstinence. *Adicciones.* 2021 Mar 11;0(0):1498. English, Spanish. doi: 10.20882/adicciones.1498. Epub ahead of print.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS (CONGRESOS, JORNADAS Y ACTIVIDADES DE DISEMINACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA):

Durante 2019 Se ha participado presencialmente en Socidrogalcohol en Málaga, y en las jornadas de Patología Dual de Madrid En 2021 se participó en Socidrogalcohol en Barcelona, para difundir resultados preliminares de estos estudios. Las acciones de difusión nacionales e internacionales presenciales proyectadas para 2020 se han cancelado a raíz del Estado de Alarma decretado por el Gobierno por la pandemia COVID-19

En 2020 Se ha difundido el trabajo realizado en el congreso de SOCIDROGALCOHOL, realizado telemáticamente, y en la Jornada de Diferencias de Género en Patología Dual también realizadas



telemáticamente. de Castellón

Se ha realizado un conjunto de reuniones y conferencias con AL-ANON, la asociación de familiares de pacientes con trastorno por uso de Alcohol de Málaga para difundir este proceso.

<http://convencionesyeventos.com/el-alcoholismo-una-enfermedad-de-contagio-familiar-ponencia-a-cargo-de-d-fernando-rodriguez-de-fonseca/>

Se ha difundido a la sociedad el proyecto a través de medios de comunicación y acciones de difusión desde la Consejería de Salud de Andalucía. Por ejemplo:

https://www.consalud.es/pacientes/ibima-investigara-como-el-alcohol-o-la-cocaina-influyen-en-los-trastornos-psiquiatricos_62388_102.html

https://www.cope.es/actualidad/espana/noticias/investigadores-relacionan-nivel-educativo-inicio-del-consumo-alcohol-con-deterioro-cognitivo-20211007_1544776

<https://www.europapress.es/andalucia/malaga/noticia-investigadores-ibima-identifican-mecanismos-neuroquimicos-claves-regulan-tipo-respuesta-estres-20210307175539.html>

Se han realizado numerosas actividades de comunicación a la ciudadanía a través de los medios de comunicación y de asociaciones de, coincidiendo con la publicación de artículos relevantes dentro del proyecto. A continuación se listan algunas de las acciones mas recientes y relevantes, además de las expuestas en los párrafos anteriores:

<https://www.laopiniondemalaga.es/malaga/2020/12/12/descubren-biomarcador-alerta-danos-abuso-27338190.html>

<https://www.cibercv.es/noticias/el-triptofano-se-metaboliza-de-manera-diferente-en-hombres-y-mujeres-con-trastorno-por-consumo-de-alcohol>

<https://www.diariosur.es/malaga-capital/investigadores-malaguenos-trabajan-20200627163642-nt.html>

https://sevilla.abc.es/andalucia/malaga/sevi-prueban-nivel-educativo-actua-como-protector-frente-deterioro-cognitivo-causa-alcohol-202110072140_noticia.html

PATENTES Y MODELOS DE UTILIDAD (en su caso):

No se han generado patentes en relación con los hallazgos del presente proyecto. Sin embargo

BIBLIOGRAFÍA (4):

1: Moreno-Fernández RD, Nieto-Quero A, Gómez-Salas FJ, Chun J, Estivill-Torrús G, Rodríguez de Fonseca F, Santín LJ, Pérez-Martín M, Pedraza C. Effects of genetic deletion versus pharmacological blockade of the LPA(1) receptor on depressionlike behaviour and related brain functional activity. *Dis Model Mech*. 2018 Sep 10;11(9). pii: dmm035519

2: Alen F, Decara J, Brunori G, You ZB, Bühler KM, López-Moreno JA, Cippitelli A, Pavon FJ, Suárez J, Gardner EL, de la Torre R, Ciccocioppo R, Serrano A, Rodríguez de Fonseca F. PPAR γ /CB1 receptor dual ligands as a novel therapy for alcohol use disorder: Evaluation of a novel oleic acid conjugate in preclinical rat models. *Biochem Pharmacol*. 2018 Sep 6. pii: S0006-2952(18)30390-3.

3: Sánchez-Marín L, Ladrón de Guevara-Miranda D, Mañas-Padilla MC, Alén F, Moreno-Fernández RD, Diaz-Navarro C, Pérez-Del Palacio J, García-Fernández M, Pedraza C, Pavón FJ, Rodríguez de Fonseca F, Santín LJ, Serrano A, Castilla-Ortega E. Systemic blockade of LPA(1/3) lysophosphatidic acid receptors by ki16425 modulates the effects of ethanol on the brain and behavior. *Neuropharmacology*. 2018 May 1;133:189-201. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.033. Epub 2018 Jan 31. PubMed PMID: 29378212.

4: Serrano A, Pavon FJ, Buczynski MW, Schlosburg J, Natividad LA, Polis IY, Stouffer DG, Zorrilla EP, Roberto M, Cravatt BF, Martin-Fardon R, Rodriguez de Fonseca F, Parsons LH. Deficient endocannabinoid signaling in the central amígdala contributes to alcohol dependence-related anxiety-like behavior and excessive alcohol intake. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Apr 5. doi: 10.1038/s41386-018-0055-3. [Epub ahead of print]

5: Antón M, Rodríguez-González A, Rodríguez-Rojo IC, Pastor A, Correas Á, Serrano A, Ballesta A, Alén F, Gómez de Heras R, de la Torre R, Rodríguez de Fonseca F, Orío L. Increased plasma oleoylethanolamide and palmitoleoylethanolamide levels correlate with inflammatory changes in alcohol binge drinkers: the case of HMGB1 in women. *Addict Biol*. 2017 Nov 27. doi: 10.1111/adb.12580. [Epub ahead of print]

6: García-Marchena N, Silva-Peña D, Martín-Velasco AI, Villanúa MÁ, Araos P, Pedraz M, Maza-Quiroga R, Romero-Sanchiz P, Rubio G, Castilla-Ortega E, Suárez J, Rodríguez de Fonseca F, Serrano A, Pavón FJ. Decreased plasma concentrations of BDNF and IGF-1 in abstinent patients with alcohol use disorders. *PLoS One*. 2017 Nov 6;12(11):e0187634.



doi: 10.1371 /journal.pone.0187634. eCollection 2017.

7: Maza-Quiroga R, García-Marchena N, Romero-Sanchiz P, Barrios V, Pedraz M, Serrano A, Nogueira-Arjona R, Ruiz JJ, Soria M, Campos R, Chowen JA, Argente J, Torrens M, López-Gallardo M, Marco EM, Rodríguez de Fonseca F, Pavón FJ, Araos P. Evaluation of plasma cytokines in patients with cocaine use disorders in abstinence identifies transforming growth factor alpha (TGF α) as a potential biomarker of consumption and dual diagnosis. *PeerJ*. 2017 Oct 12;5:e3926

8: García-Marchena N, Pavón FJ, Pastor A, Araos P, Pedraz M, Romero-Sanchiz P, Calado M, Suarez J, Castilla-Ortega E, Orio L, Boronat A, Torrens M, Rubio G, de la Torre R, Rodríguez de Fonseca F, Serrano A. Plasma concentrations of oleylethanolamide and other acylethanolamides are altered in alcohol-dependent patients: effect of length of abstinence. *Addict Biol*. 2017 Sep;22(5):1366-1377.

9: García-Marchena N, Araos PF, Barrios V, Sánchez-Marín L, Chowen JA, Pedraz M, Castilla-Ortega E, Romero-Sanchiz P, Ponce G, Gavito AL, Decara J, Silva D, Torrens M, Argente J, Rubio G, Serrano A, de Fonseca FR, Pavón FJ. Plasma Chemokines in Patients with Alcohol Use Disorders: Association of CCL11 (Eotaxin-1) with Psychiatric Comorbidity. *Front Psychiatry*. 2017 Jan 18;7:214.

10: Araos P, Pedraz M, Serrano A, Lucena M, Barrios V, García-Marchena N, Campos-Cloute R, Ruiz JJ, Romero P, Suárez J, Baixeras E, de la Torre R, Montesinos J, Guerri C, Rodríguez-Arias M, Miñarro J, Martínez-Riera R, Torrens M, Chowen JA, Argente J, Mason BJ, Pavón FJ, Rodríguez de Fonseca F. Plasma profile of pro-inflammatory cytokines and chemokines in cocaine users under outpatient treatment: influence of cocaine symptom severity and psychiatric co-morbidity. *Addict Biol*. 2015 Jul;20(4):756-72.

11: Pedraz M, Martín-Velasco AI, García-Marchena N, Araos P, Serrano A, Romero-Sanchiz P, Suárez J, Castilla-Ortega E, Barrios V, Campos-Cloute R, Ruiz JJ, Torrens M, Chowen JA, Argente J, de la Torre R, Santín LJ, Villanúa MÁ, Rodríguez de Fonseca F, Pavón FJ. Plasma concentrations of BDNF and IGF-1 in abstinent cocaine users with high prevalence of Substance use disorders: relationship to psychiatric comorbidity. *PLoS One*. 2015 Mar 3;10(3):e0118610.

12: Pedraz M, Araos P, García-Marchena N, Serrano A, Romero-Sanchiz P, Suárez J, Castilla-Ortega E, Mayoral-Cleries F, Ruiz JJ, Pastor A, Barrios V, Chowen JA, Argente J, Torrens M, de la Torre R, Rodríguez De Fonseca F, Pavón FJ. Sex differences in psychiatric comorbidity and plasma biomarkers for cocaine addiction in abstinent cocaine-addicted subjects in outpatient settings. *Front Psychiatry*. 2015 Feb 16;6:17. doi: 10.3389/fpsy.2015.00017. eCollection 2015.

13: Pavón FJ, Araos P, Pastor A, Calado M, Pedraz M, Campos-Cloute R, Ruiz JJ, Serrano A, Blanco E, Rivera P, Suárez J, Romero-Cuevas M, Pujadas M, Vergara-Moragues E, Gornemann I, Torrens M, de la Torre R, Rodríguez de Fonseca F. Evaluation of plasma-free endocannabinoids and their congeners in abstinent cocaine addicts seeking outpatient treatment: impact of psychiatric co-morbidity. *Addict Biol*. 2013 Nov;18(6):955-69

COFINANCIACIÓN (APARTE DE LA DELGACIÓN DEL GOBIERNO PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS), en su caso:

No ha habido cofinanciación para el presente estudio. Sin embargo, se ha aprovechado la temática del proyecto para desarrollar colaboraciones con grupos de investigación del IMIM-Hospital del Mar y Hospital Germans Trias y Pujol (Barcelona); Hospital Niño Jesús y Hospital 12 de Octubre (Madrid), Instituto Cajal-CSIC (Madrid), y Universidad San Pablo CEU (Madrid).

AGRADECIMIENTOS:

El presente estudio ha sido posible gracias a la Financiación del Plan Nacional Sobre Drogas (Proyecto PNSD 2018/044). Los investigadores del presente proyecto quieren agradecer al Centro Provincial de Drogodependencias de Málaga, al Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional de Málaga y al Servicio de Psiquiatría del Hospital 12 de Octubre y a sus profesionales, por facilitar el acceso a los pacientes objeto de estudio del presente proyecto.

CONTACTO (dirección de correo electrónico para consultas al equipo de investigación):

**fernando.rodriguez@ibima.eu
frdefonseca@gmail.com**

NOTAS:



(1): Este resumen está dirigido a dar a conocer los aspectos sustanciales de los proyectos financiados por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas tanto a la población general como a profesionales, a través de su publicación en la página web del Ministerio de Sanidad. Procure ser conciso en las exposiciones. Incluya las gráficas y tablas que considere oportunas. En el caso de precisar otro tipo de información (audiovisuales, archivos de datos, etc.), consulte con el órgano instructor para valorar procedimiento de difusión.

(2): Máximo 500 palabras.

(3): Utilice como fuente el Medical Subjects Headings, MeSH, del Index Medicus.

(4) Se recomienda seguir los Requisitos de Uniformidad del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas conforme a las normas de la US National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/?amp=&depth=2>).