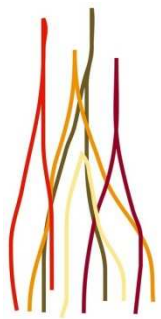


IMPACTE CLÍNIC DE LA INTERACCIÓ GENÈTICA-AMBIENT EN DONES AMB PSICOSI



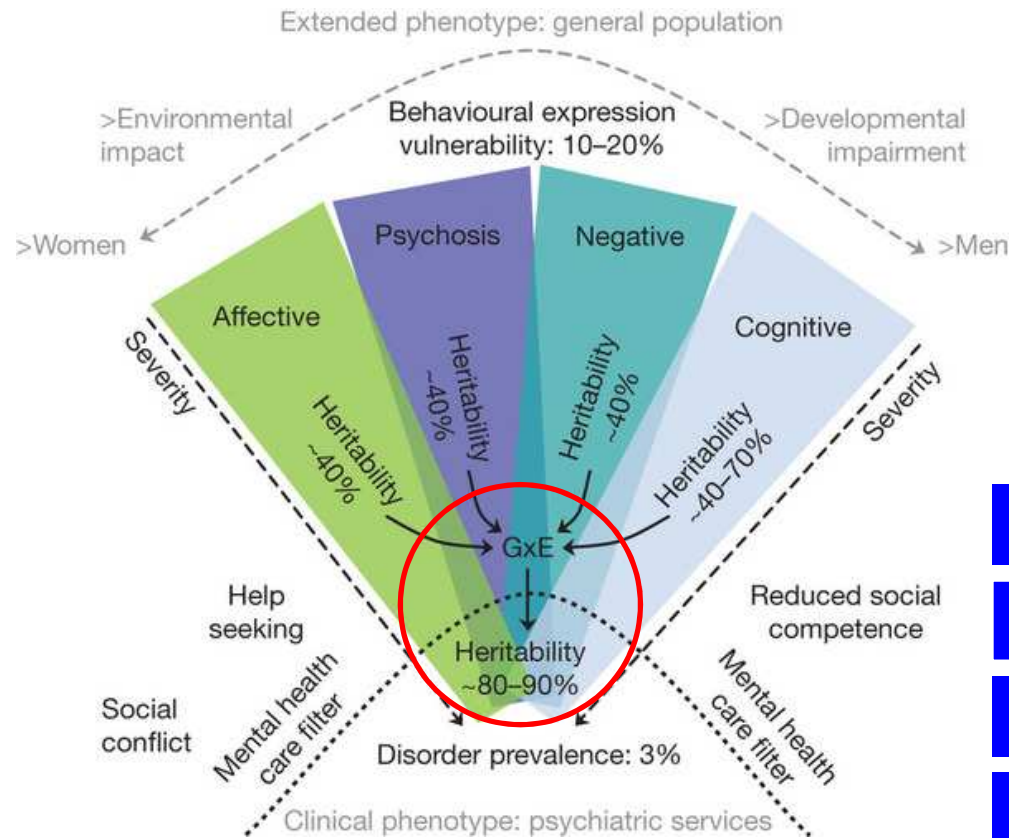
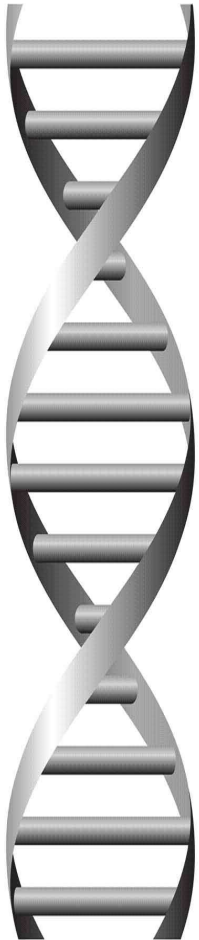
**INSTITUT
PERE MATA**
Àrea de Recerca

Javier Labad Arias

Programa de Psicosis Incipient i Àrea de Recerca
HPU Institut Pere Mata, IISPV, Universitat Rovira i Virgili
Reus

INTERACCIÓ GENÈTICA-AMBIENT EN PSICOSIS

Vulnerabilitat genètica



Ambient (estressant)



Estrès perinatal

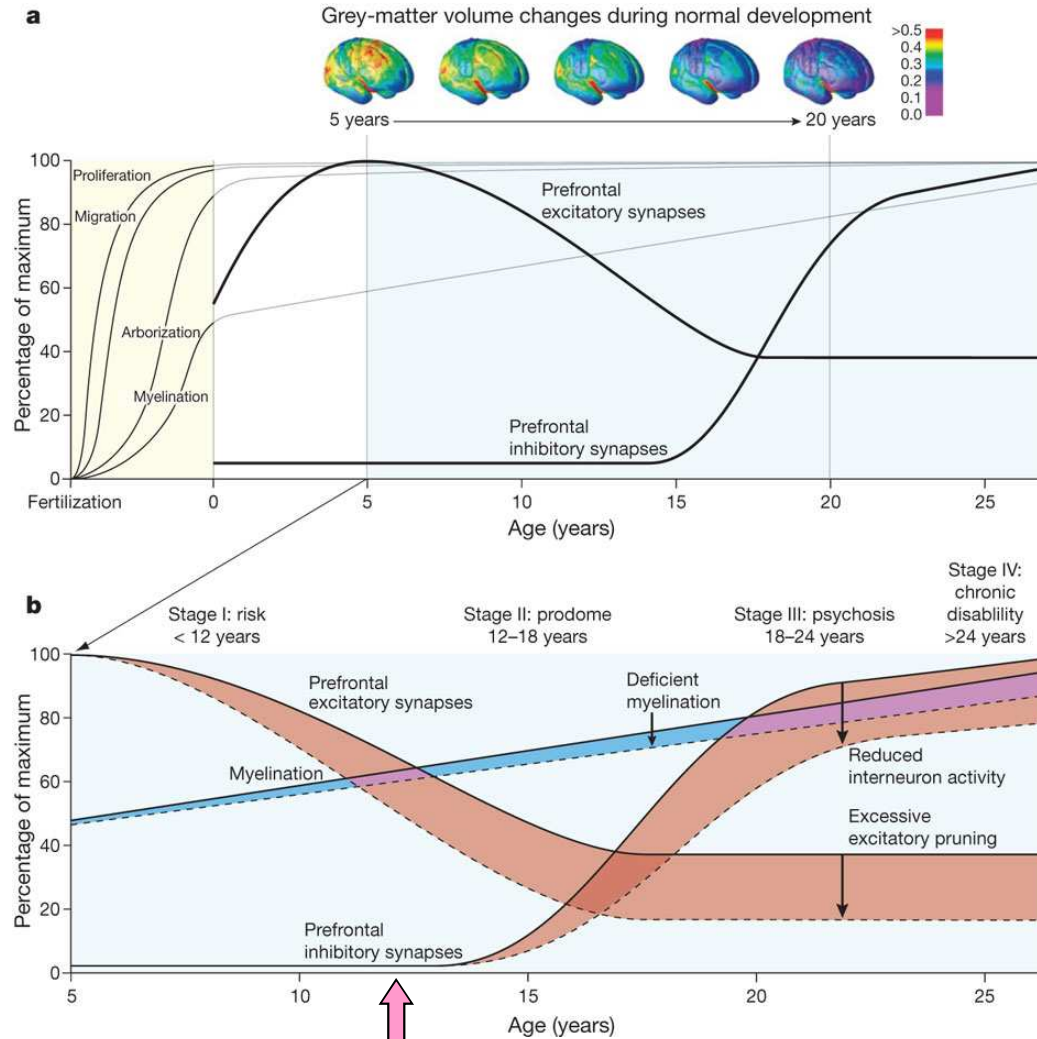
Maltractament infantil

Grups minoritaris

Urbanicitat

Cannabis

MODEL DEL DESENVOLUPAMENT EN PSICOSI



Insel, 2010

Menàrquia i fluctuació estrògens



**Edat inici més tardana:
hipòtesi estrogènica**

**Millor funcionament
premorbid**

Major adaptació social

**Major resiliència: més
events estressants per
desenvolupar una psicosi**

Ochoa et al, 2012



EXISTEIXEN DIFERÈNCIES DE SEXE EN LA INTERACCIÓ GENÈTICO-AMBIENTAL EN LES PSICOSIS?



Majoria d'estudis no analitzen la interacció genètico-ambiental des d'una perspectiva de gènere

Gen BDNF



BDNF I ESQUIZOFRÈNIA: HIPÒTESI NEUROTRÒFICA

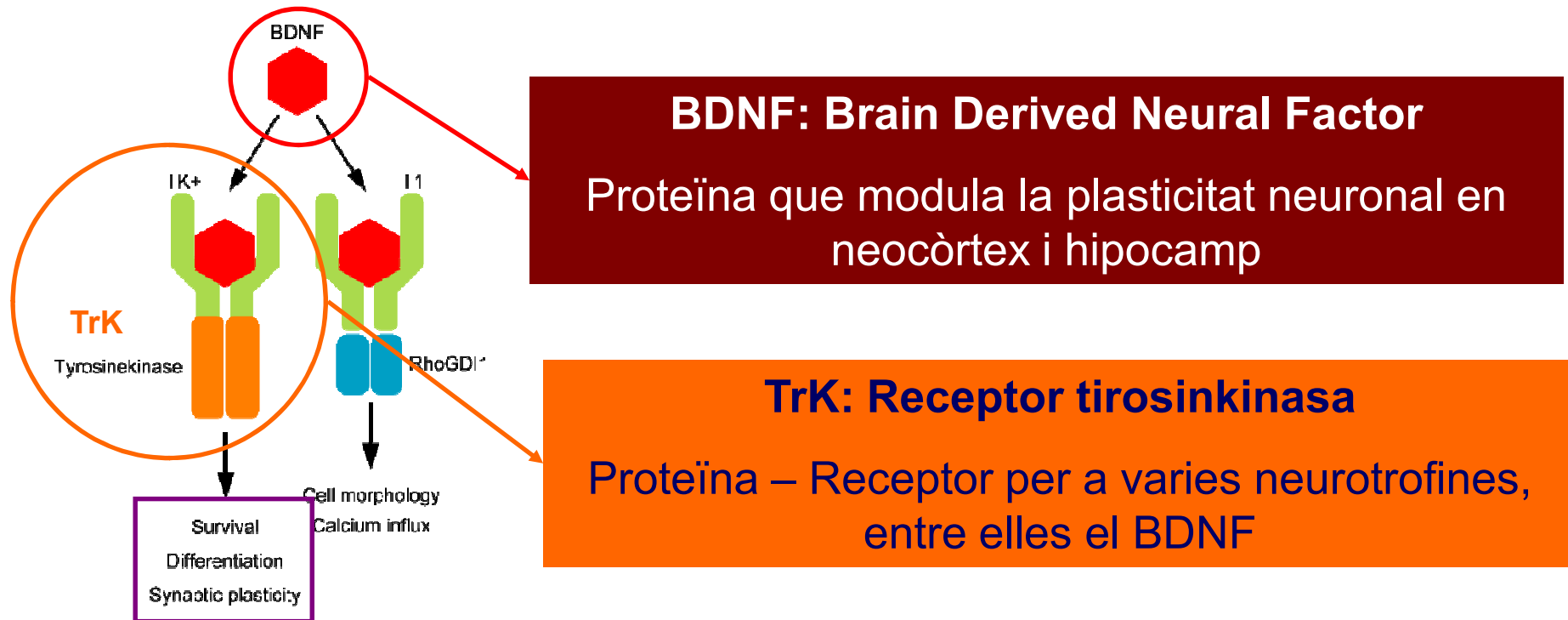
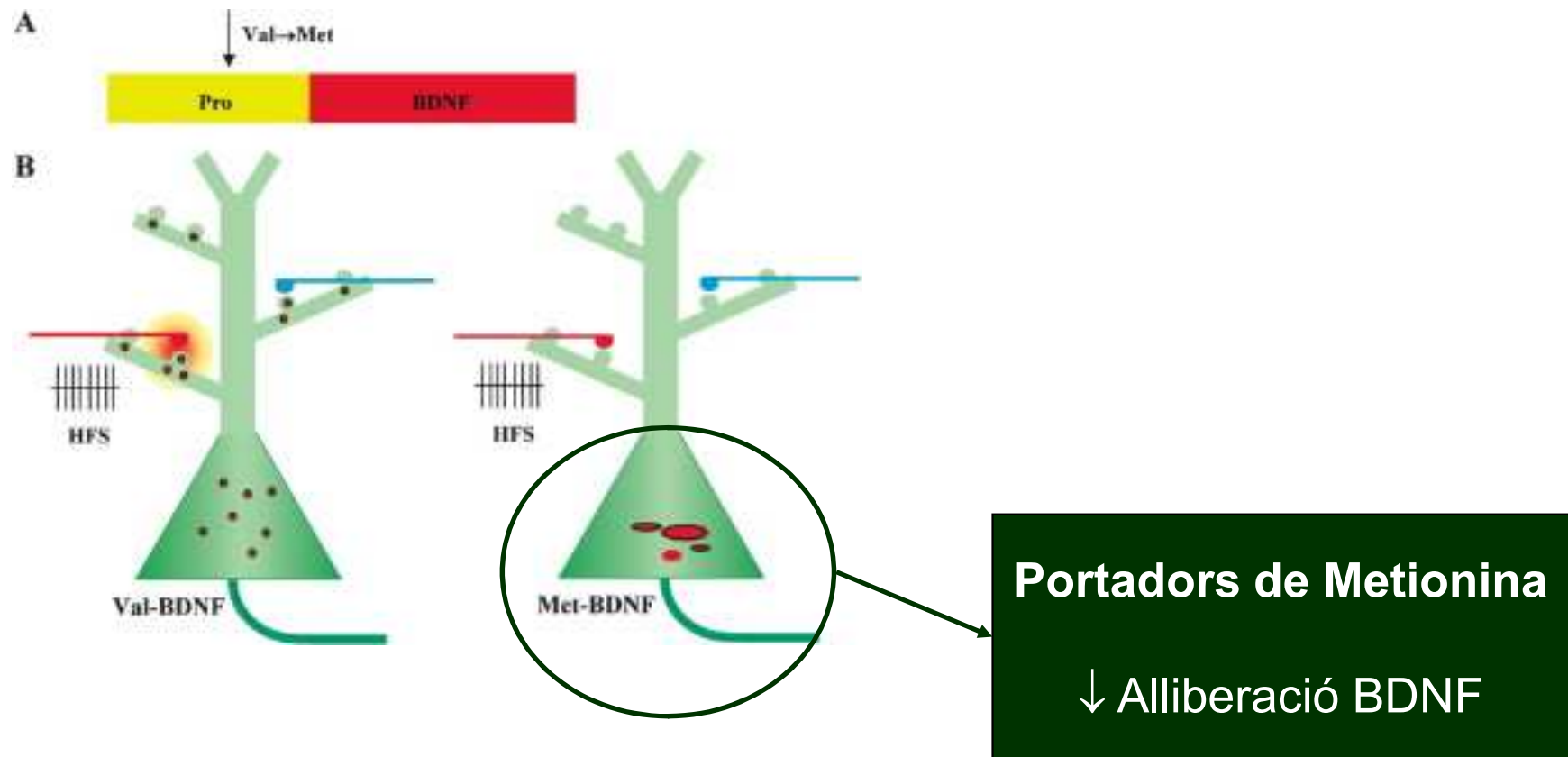


Table 1 BDNF in schizophrenia and in animal models

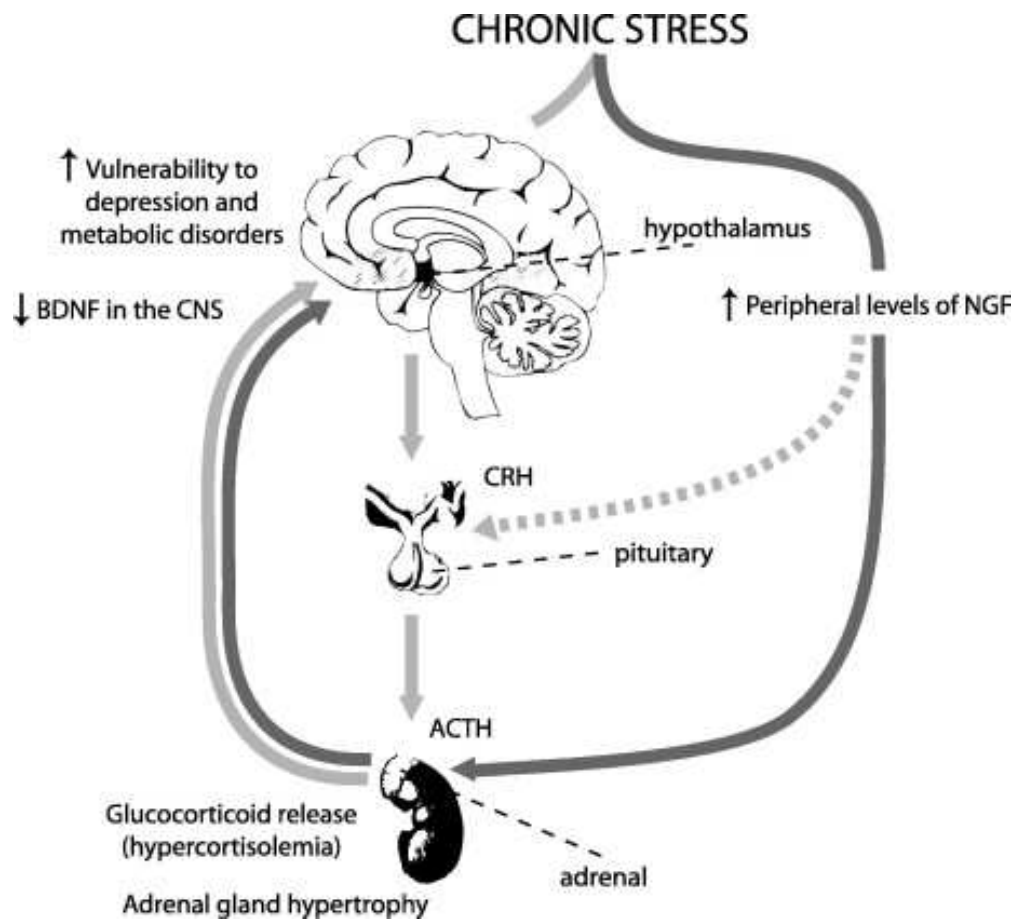
<i>Human</i>	Decreased BDNF concentrations in cortical areas and hippocampus of schizophrenic patients ⁴ Reduction of TrkB and BDNF-positive neurons in CNS ⁵ and BDNF in the serum ⁶ of schizophrenics Polymorphisms of BDNF gene associated with schizophrenia ⁷⁻⁹
<i>Animal models</i>	Reduced BDNF mRNA in the prefrontal cortex and hippocampus in animals with neonatal ibotenic acid lesions of the ventral hippocampus ^{10,11} Administration of the NMDA receptor antagonist MK-801 reduces the hippocampal expression of BDNF ¹² Rats prenatally exposed to antiproliferative agent MAM show behavioral deficits associated with significant decreases in BDNF in the hippocampus ¹³ Mice with knockout of the trkB receptor present behavioral symptoms similar to those of mouse models of schizophrenic-like disorder ¹⁴

GEN BDNF: Val66Met SNP

Polimorfisme en un únic nucleòtic o SNP (rs6265, A>G), que comporta la substitució d'un aminoàcid (valina per metionina)



ESTRÈS I BDNF



Programació d'estrès precoç:

Separació materna
Inducció d'estrès



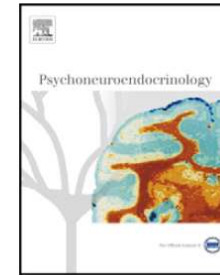
↓ BDNF cerebral
(c.prefrontal, hipocamp)
en etapa adulta



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/psyneuen



BDNF Val66Met polymorphism is associated with HPA axis reactivity to psychological stress characterized by genotype and gender interactions

Idan Shalev^a, Elad Lerer^b, Salomon Israel^c, Florina Uzefovsky^c,
Inga Gritsenko^d, David Mankuta^e, Richard P. Ebstein^{c,d,*}, Marsha Kaitz^c



Estudiants universitaris
N= 97



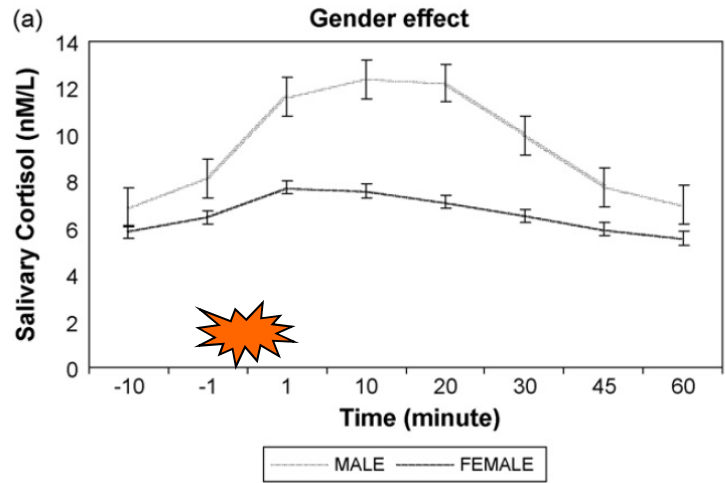
Trier Social Test



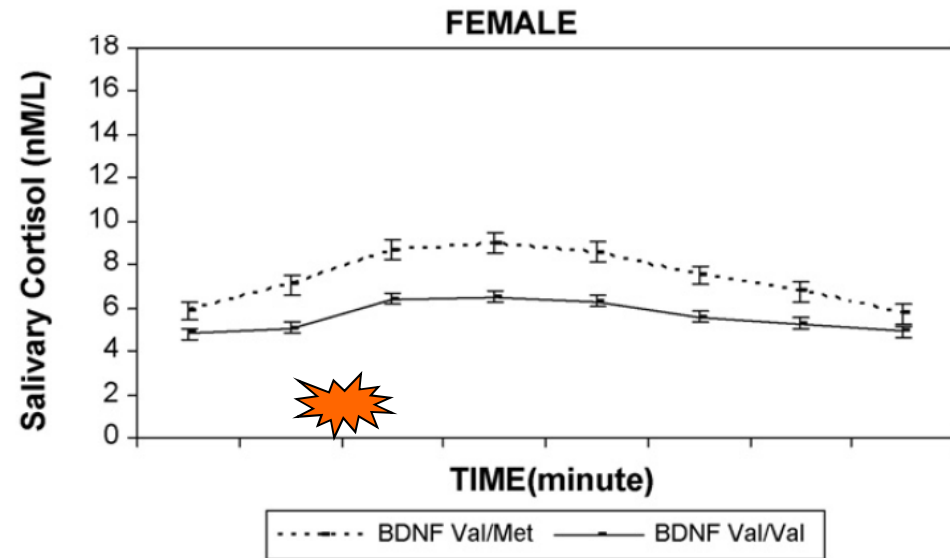
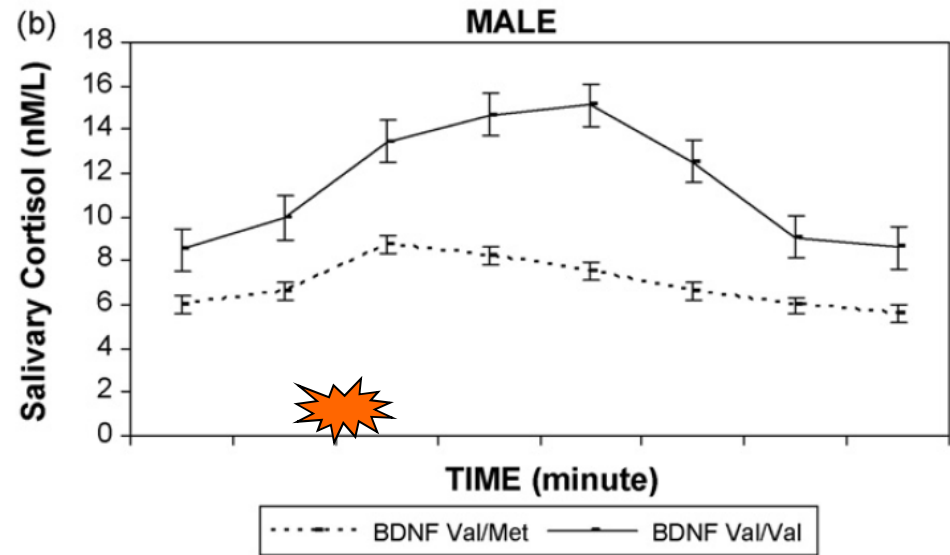
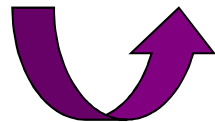
Gen BDNF
Val66Met



Cortisol (saliva)



Interacció entre
gen BDNF i gènere?



Childhood abuse, the BDNF-Val66Met polymorphism and adult psychotic-like experiences

Silvia Alemany, Bárbara Arias, Mari Aguilera, Helena Villa, Jorge Moya, Manuel I. Ibáñez, Helen Vossen, Cristobal Gastó, Generós Ortet and Lourdes Fañanás



Població general
(universitària)

N=533



Experiències de tipus
psicòtic (CAPE)



Maltractament
infantil (CTQ)



Gen BDNF
Val66Met

Table 1 Main effects of childhood abuse, childhood neglect and the BDNF-Val66Met polymorphism (*Val/Val* v. *Met* carriers) on positive and negative psychotic-like experiences, correcting for age, gender, schizotypal personality, cannabis use and trait anxiety

	Positive psychotic-like experiences ^a			Negative psychotic-like experiences ^b		
	β	s.e.	<i>P</i>	β	s.e.	<i>P</i>
<i>BDNF</i>	-0.385	0.358	0.282	0.338	0.409	0.409
Childhood abuse	0.155	0.049	0.002	0.107	0.056	0.055
Childhood neglect	-0.085	0.053	0.110	-0.032	0.060	0.591

a. $R^2=0.31$.
b. $R^2=0.32$.
Values in bold are significant.

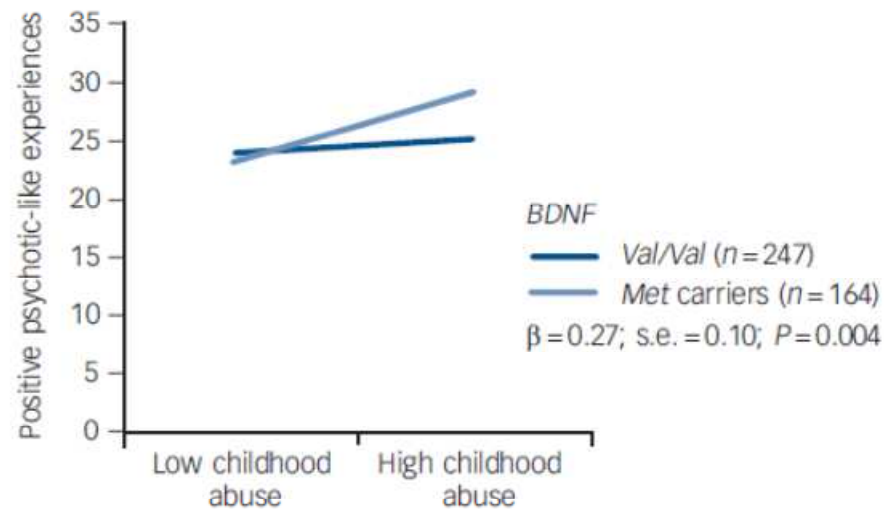


Fig. 1 Graphic representation of the interaction effect between childhood abuse and the BDNF-Val66Met polymorphism on positive psychotic-like experiences.

Corrected for age, gender, schizotypal personality, cannabis use and trait anxiety. Exposure to childhood abuse is moderated by the *BDNF* gene. *Met* carriers exposed to childhood abuse have significantly higher scores on positive psychotic-like experiences.

Age at Onset of Psychotic Disorder: Cannabis, BDNF Val66Met, and Sex-Specific Models of Gene–Environment Interaction

Jeroen Decoster,^{1,2} Jim van Os,^{2,3} Gunter Kenis,² Cecile Henquet,² Joseph Peuskens,¹ Marc De Hert,¹ and Ruud van Winkel^{1,2*}

¹University Psychiatric Centre Catholic University Leuven, Kortenberg, Belgium

²Department of Psychiatry and Neuropsychology, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, EURON, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands

³Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, London, UK

Am J Med Genet Part B 156:363–369.



Pacients psicòtics (N=585)
Edat d'inici <65 anys



Consum de Cannabis



Gen BDNF
Val66Met

TABLE III. Mean Age at Onset, Difference With Reference, Hazard Ratio, and P-Value for the Female Schizophrenia Patients Stratified for Cannabis Use and BDNF Val66Met Genotype

	Female non-users		Female users	
	BDNF Val/Val (n = 97)	BDNF Met (n = 69)	BDNF Val/Val (n = 17)	BDNF Met (n = 17)
Age at onset (years)	28.1	27.1	27.9	21.0
Difference with reference (95% CI) (years)	0.0 ^a	1.0 [-2.0-4.0]	0.2 [-4.7-4.9]	7.1 [4.3-9.8]
Hazard ratio (95% CI)	— ^a	1.11 [0.82-1.52]	1.01 [0.60-1.70]	2.39 [1.13-5.07]
P-value	— ^a	0.494	0.966	0.023*

^aReference category.

*Indicates significance, <0.05.

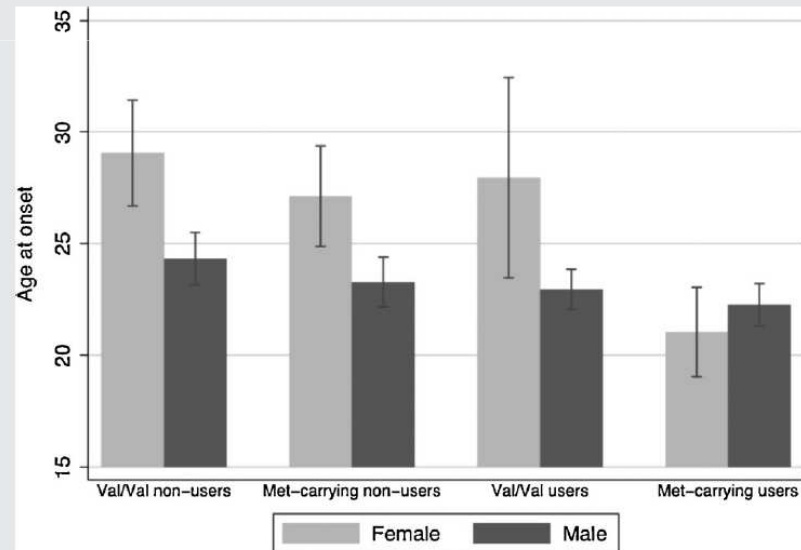
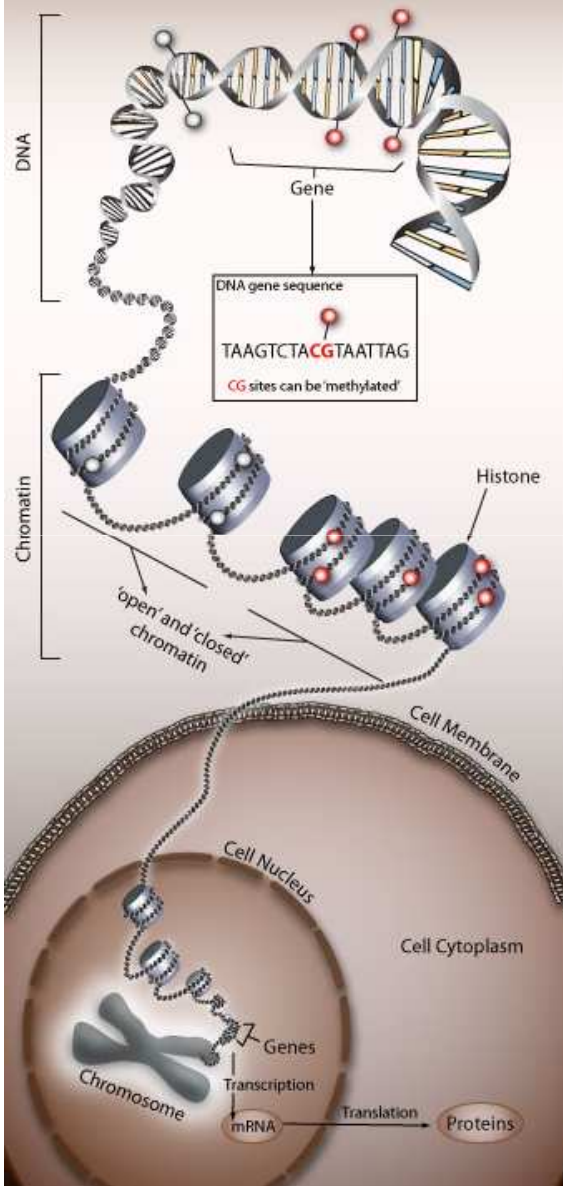


FIG. 2. Diagram with mean age at onset for the different patient groups, stratified by sex, cannabis use, and BDNF Val66Met genotype. 95% confidence intervals are indicated.

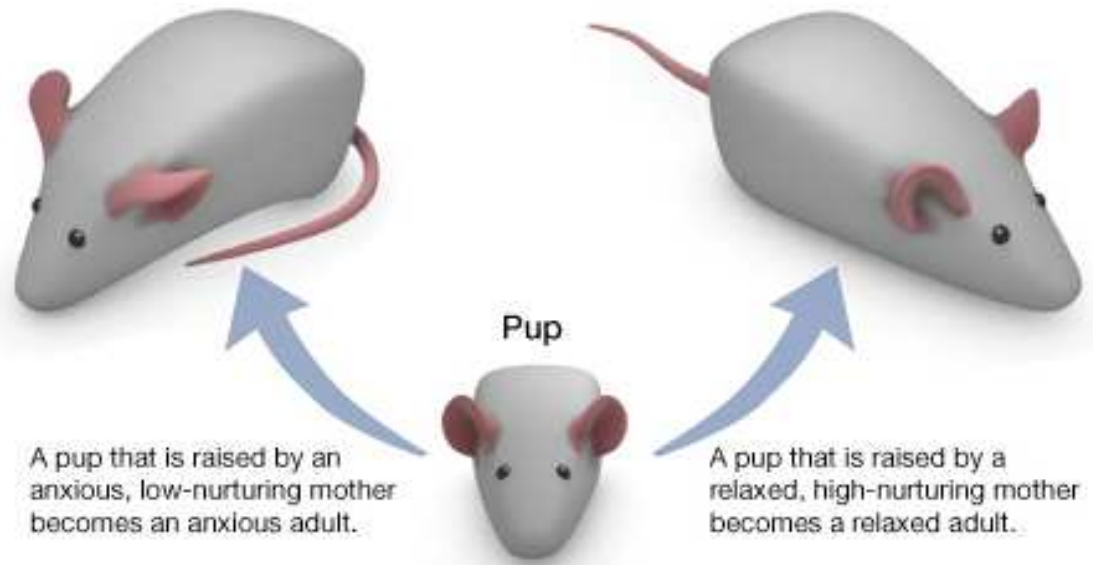
Epigenetic modifications can affect both chromatin and DNA



EPIGENÈTICA

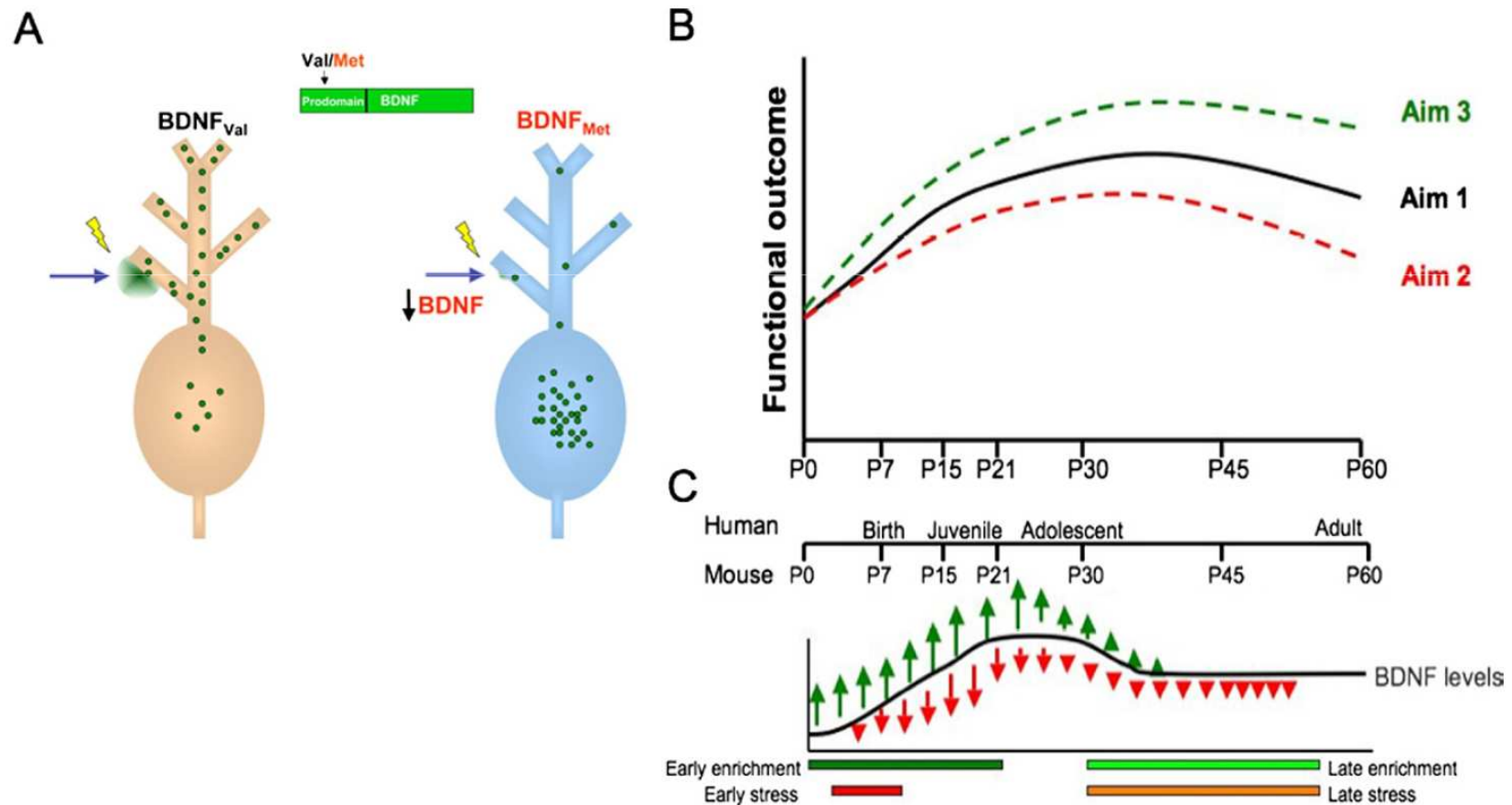
L'estrès pot regular l'expressió gènica mitjançant mecanismes epigenètics

Canvis epigenètics en DNA o cromatina que influencien l'expressió gènica sense canviar la composició genètica



MODEL EVOLUTIU DE LA INTERACCIÓ GENÈTICA-AMBIENT RESPECTE AL GEN BDNF

Major afectació de l'estrès precoç en nivells de BDNF



CONCLUSIONS

Pocs estudis han avaluat la interacció genètica-ambiental en les psicosis des d'una perspectiva de gènere

Evidència més clara respecte al Gen BDNF (Val66Met SNP)

Interacció genètica-ambiental entre maltractament infantil i símptomes psicòtics

Dones portadores de metionina presenten una major resposta a l'estrès i edat d'inici més precoç si consum de cannabis

Mecanismes epigenètics podrien modular la relació entre l'estrès precoç i els nivells de neurotrofines cerebrals

Moltes gràcies per la vostra atenció



GENETICS
This is how it works