

1- Título:

Marcas epigenéticas asociadas a fases iniciales de psicosis en adolescentes con estados mentales de alto riesgo. Estudio de seguimiento a 2 años.

2- Autores

Pablo Navalón Rodríguez, María Antonia Barberá Fons, Milagros Fuentes Albero, Nuria Yáñez Ferrer, Cristina Zapata de Miguel, M^a Dolores Moltó Ruiz.

3- Introducción/antecedentes sobre el tema (max 1 pg.)

Los trastornos psicóticos son un grupo de síndromes graves muy prevalentes, ya que lo sufren el 3% de la población¹, y altamente invalidantes, siendo la octava causa de discapacidad en el mundo². Significativamente, estos cuadros clínicos se inician en la adolescencia en más del 25% de los casos^{3,4}, asociándose a un grave impacto en el funcionamiento global, autonomía y perspectivas de futuro de los jóvenes, generando un gran coste socio-familiar, sanitario y educativo. Además, su pronóstico es más grave cuanto más joven es el paciente que lo sufre y cuanto más tarde comienza el tratamiento^{5,6}

Con el objetivo de prevenir y de detectar precozmente sobre estos trastornos, se conceptualizaron los Estados Mentales de Alto Riesgo para el desarrollo de psicosis (EMAR)⁷. Los EMAR se basan en criterios operativos que definen una situación clínica que aglomera rasgos y factores de riesgo predisponentes para el desarrollo de psicosis (i.e. síntomas atenuados, breves e intermitentes, o antecedentes familiares y deterioro funcional)⁸. Las tasas de trastornos psicóticos en pacientes EMAR en los 2 primeros años tras su detección alcanza el 29%, multiplicando por 460 el riesgo de la población general⁹. Sin embargo, los EMAR todavía suponen un problema conceptual, dado que: i) los instrumentos empleados en su valoración son imprecisos y subjetivos^{10,11}, ii) las tasas de conversión reportadas son muy variables¹² y iii) dos terceras partes de los EMAR no desarrollarán psicosis, presentando implicaciones éticas y iatrogénicas¹³. Estos problemas se magnifican en adolescentes, dado que i) la psicopatología juvenil es más inespecífica, dificultando la valoración de riesgo de psicosis¹⁴, ii) las tasas de conversión son más bajas¹⁵, y iii) el potencial riesgo iatrogénico es mayor debido a la vulnerabilidad del colectivo¹⁶. Por ello, es preciso identificar estos

biomarcadores y otros factores de riesgo asociados a la psicosis en población EMAR adolescente para mejorar nuestra capacidad predictiva y mejorar el pronóstico.

La adolescencia es una ventana de vulnerabilidad para que los factores de riesgo actúen como eventos de diátesis en el inicio de la psicosis^{17,18}. Algunos de estos factores de riesgo son el consumo de tóxicos¹⁹, los problemas familiares²⁰, factores sociales como la migración o desocupación²¹, el estrés, muchas veces relacionado con el aumento de responsabilidades y la transición de roles propia de la etapa^{22,23}, o eventos traumáticos juveniles como el acoso escolar²¹. Todos estos factores son frecuentes en la adolescencia y están asociados al desarrollo de psicosis. Los mecanismos por los que estos factores de riesgo producen síntomas psicóticos están por definir. En este sentido, los mecanismos que relacionan factores ambientales y genéticos, como los mecanismos epigenéticos, son una prometedora línea de investigación para dilucidar las causas de psicosis^{24,25}.

La regulación epigenética puede mediar interacciones dinámicas entre genes y el ambiente mediante modulación de la expresión de fenotipos relacionados con la psicosis²⁶. Dentro de los mecanismos epigenéticos que regulan la expresión génica, la metilación del ADN es el más más estudiado²⁷. La metilación del ADN consiste en la adición de grupos metilo en la posición 5' de nucleótidos de citosina, generando islas CpG. Estas islas de metilación, presentes en la región promotora de genes, modifican su función, generalmente reprimiendo la transcripción. Estudios previos han encontrado diferencias en los patrones de metilación, tanto en tejido cerebral post-mortem, como en tejido periférico (fundamentalmente sangre y saliva)²⁴. Se han hallado patrones de metilación alterados en regiones promotoras de genes implicados en la neurotransmisión y el neurodesarrollo²⁶ (e.g. BDNF, COMT, RELN, HTR2A, OXTR). Sin embargo, la excesiva variabilidad de resultados dificulta su interpretación²⁶. Esto es debido, en parte, a limitaciones como que la mayoría de los estudios emplean un diseño transversal, lo que impide extraer relaciones causales, o a que las poblaciones estudiadas son demasiado heterogéneas.

4- Resumen: objetivos y metodología del proyecto (max 350-400 palabras).

Los adolescentes con Estados Mentales de Alto Riesgo para desarrollar psicosis (EMAR) aglutinan rasgos predisponentes para el desarrollo de esquizofrenia y otros trastornos del espectro psicótico. Existen factores ambientales a nivel biológico y psicosocial que pueden generar cambios epigenéticos relacionados con el desarrollo de psicosis en estos jóvenes. Objetivo: generar un modelo predictivo del inicio y curso de los trastornos psicóticos en adolescentes con EMAR. Objetivos específicos: i) caracterización del perfil clínico de los adolescentes con EMAR que posteriormente desarrollan trastornos psicóticos; ii) identificación de factores de riesgo y protección ambientales relacionados con el debut de psicosis (i.e. factores demográficos, relaciones familiares, apoyo social, antecedentes traumáticos, acoso escolar, consumo de tóxicos, adherencia al tratamiento); iii) determinación de las variaciones

epigenéticas, a través de los patrones de metilación del ADN procedente de muestras de saliva, que distinguen a los adolescentes EMAR que desarrollan psicosis de los que no lo hacen; iv) estudio de la interacción entre los factores ambientales y epigenéticos y su relación con el desarrollo de los trastornos psicóticos. Metodología: estudio observacional prospectivo en el que se seguirá durante 2 años a 100 jóvenes de entre 15 y 17 años, atendidos en Unidades de Salud Mental y que reúnen criterios de EMAR, y 30 controles sanos. Se realizará una valoración exhaustiva que incluirá variables clínicas, biológicas, sociodemográficas y ambientales relacionadas con el desarrollo de psicosis en el reclutamiento, a los 6 meses, al año, a los 2 años y en cualquier momento que se desarrollen síntomas psicóticos durante el seguimiento. Además, en estas valoraciones se incluirá la determinación de los perfiles epigenéticos extraídos de muestras de saliva. Se analizarán las diferencias entre el grupo de jóvenes con EMAR que desarrollen psicosis (grupo de convertidores), el grupo de jóvenes que no lo hacen (grupo no convertidores) y un grupo de controles sanos reclutados en la comunidad. Se generará un modelo predictivo que permita la prevención, diagnóstico precoz y mejora del pronóstico, así como la investigación de factores etiopatogénicos.

5- Bibliografía

1. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(1):19-28. doi:10.1001/ARCHPSYC.64.1.19
2. The World health report : 2001 : Mental health : new understanding, new hope. Accessed February 24, 2023. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42390>
3. Dalsgaard S, Thorsteinsson E, Trabjerg BB, et al. Incidence Rates and Cumulative Incidences of the Full Spectrum of Diagnosed Mental Disorders in Childhood and Adolescence. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(2):155-164. doi:10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2019.3523
4. Loranger AW. Sex difference in age at onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41(2):157-161. doi:10.1001/ARCHPSYC.1984.01790130053007
5. Immonen J, Jääskeläinen E, Korpela H, Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry*. 2017;11(6):453-460. doi:10.1111/EIP.12412
6. Lay B, Blanz B, Hartmann M, Schmidt MH. The psychosocial outcome of adolescent-onset schizophrenia: a 12-year followup. *Schizophr Bull*. 2000;26(4):801-816. doi:10.1093/OXFORDJOURNALS.SCHBUL.A033495
7. Raballo A, Poletti M, Carpenter WT. Rethinking the Psychosis Threshold in Clinical High Risk. *Schizophr Bull*. 2019;45(1). doi:10.1093/SCHBUL/SBY149
8. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G, et al. At risk or not at risk? A meta-analysis of the prognostic accuracy of psychometric interviews for psychosis prediction. *World Psychiatry*. 2015;14(3):322-332. doi:10.1002/WPS.20250
9. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(3):220-229. doi:10.1001/ARCHGENPSYCHIATRY.2011.1472
10. Yung AR, Yung AR, Pan Yuen H, et al. Mapping the Onset of Psychosis: The Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2005;39(11-12):964-971. doi:10.1080/J.1440-1614.2005.01714.X
11. Oliver D, Kotlicka-Antczak M, Minichino A, Spada G, McGuire P, Fusar-Poli P. Meta-analytical prognostic accuracy of the Comprehensive Assessment of at Risk Mental States (CAARMS): The need for refined prediction. *European Psychiatry*. 2018;49:62-68. doi:10.1016/J.EURPSY.2017.10.001
12. Fusar-Poli P. The Enduring Search for the Koplik Spots of Psychosis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(9):863-864. doi:10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2015.0611
13. van Os J, Guloksuz S. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry*. 2017;16(2):200-206. doi:10.1002/WPS.20423

14. Pontillo M, Tata MC, Averna R, Gargiullo P, Guerrera S, Vicari S. Clinical profile, conversion rate, and suicidal thinking and behaviour in children and adolescents at ultra-high risk for psychosis: a theoretical perspective. *Res Psychother.* 2020;23(1):16-23. doi:10.4081/RIPPPPO.2020.455
15. Schimmelmann BG, Schmidt SJ, Carbon M, Correll CU. Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach. *Curr Opin Psychiatry.* 2013;26(2):219-230. doi:10.1097/YCO.0b013e32835dcc2a
16. Mittal VA, Dean DJ, Mittal J, Saks ER. Ethical, Legal, and Clinical Considerations when Disclosing a High-Risk Syndrome for Psychosis. *Bioethics.* 2015;29(8):543-556. doi:10.1111/BIOE.12155
17. Cannon TD, Van Erp TGM, Bearden CE, et al. Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: contributions of genes, environment, and their interactions. *Schizophr Bull.* 2003;29(4):653-669. doi:10.1093/OXFORDJOURNALS.SCHBUL.A007037
18. Walker E, Kestler L, Bollini A, Hochman KM. Schizophrenia: etiology and course. *Annu Rev Psychol.* 2004;55:401-430. doi:10.1146/ANNUREV.PSYCH.55.090902.141950
19. Patrick ME, Schulenberg JE, O'Malley PM, Johnston LD, Bachman JG. Adolescents' reported reasons for alcohol and marijuana use as predictors of substance use and problems in adulthood. *J Stud Alcohol Drugs.* 2011;72(1):106-116. doi:10.15288/JSAD.2011.72.106
20. Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S, et al. Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *Eur Psychiatry.* 2017;40:65-75. doi:10.1016/J.EURPSY.2016.09.003
21. Chen L, Selvendra A, Stewart A, Castle D. Risk factors in early and late onset schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2018;80:155-162. doi:10.1016/J.COMPPSYCH.2017.09.009
22. Addington J, Stowkowy J, Cadenhead KS, et al. Early traumatic experiences in those at clinical high risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry.* 2013;7(3):300-305. doi:10.1111/EIP.12020
23. Liu Y, Mendonça M, Johnson S, et al. Testing the neurodevelopmental, trauma and developmental risk factor models of psychosis using a naturalistic experiment. *Psychol Med.* 2021;51(3):460-469. doi:10.1017/S0033291719003349
24. Khavari B, Cairns MJ. Epigenomic Dysregulation in Schizophrenia: In Search of Disease Etiology and Biomarkers. *Cells.* 2020;9(8). doi:10.3390/CELLS9081837
25. Richetto J, Meyer U. Epigenetic Modifications in Schizophrenia and Related Disorders: Molecular Scars of Environmental Exposures and Source of Phenotypic Variability. *Biol Psychiatry.* 2021;89(3):215-226. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2020.03.008
26. Smigielski L, Jagannath V, Rössler W, Walitza S, Grünblatt E. Epigenetic mechanisms in schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of empirical human findings. *Mol Psychiatry.* 2020;25(8):1718-1748. doi:10.1038/s41380-019-0601-3
27. DNA methylation and mammalian epigenetics | Semantic Scholar. Accessed April 10, 2023. <https://www.semanticscholar.org/paper/DNA-methylation-and-mammalian-epigenetics-Reik-Dean/4dd0367aae943af746008310d7737b537aacb10e>

6- Hipótesis

Los adolescentes con Estados Mentales de Alto Riesgo (EMAR) presentan una probabilidad elevada de sufrir un trastorno psicótico. Sin embargo, la carencia de biomarcadores asociados a la “conversión” a psicosis disminuye la capacidad predictiva de los EMAR e impide el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos subyacentes. La **hipótesis general** de este proyecto es conseguir aumentar la capacidad predictiva sobre el inicio y curso de los trastornos psicóticos gracias al estudio de biomarcadores epigenéticos que relacionan los factores de riesgo con la conversión a psicosis en adolescentes con EMAR. La hipótesis general se detalla en las siguientes **hipótesis específicas**:

- El grupo de adolescentes EMAR que desarrolla psicosis (convertidores) a lo largo de los 2 años de seguimiento presentará un perfil de características clínicas y de

exposición a factores ambientales que lo diferenciará del grupo EMAR que no desarrolla psicosis (no convertidores)

- Se observarán variaciones epigenéticas que diferenciarán al grupo de convertidores del grupo no convertidores.
- La exposición a factores de riesgo de psicosis en la adolescencia, mediante su interacción con las modificaciones epigenéticas, aumentará el riesgo de sufrir psicosis.
- El análisis de las variables ambientales y las variaciones epigenéticas permitirá realizar un modelo predictivo de inicio y curso de los trastornos psicóticos que, finalmente, mejore la prevención y el pronóstico.

7- Objetivos

El **objetivo general** es determinar si factores de riesgo habituales de la adolescencia se asocian al inicio y curso de trastornos psicóticos a través de mecanismos epigenéticos. Se pretende desarrollar un modelo predictivo que incluya biomarcadores epigenéticos y factores ambientales que permita la prevención, el diagnóstico precoz y la mejora del pronóstico. Los **objetivos específicos** son:

- Realizar una caracterización del perfil clínico de los adolescentes con EMAR que posteriormente desarrollan trastornos psicóticos a través de la evaluación de: i) los síntomas psicóticos; ii) los síntomas afectivos; iii) los rasgos de personalidad; iv) la función cognitiva, v) las comorbilidades psiquiátricas y vi) la funcionalidad.
- Identificar los factores ambientales, tanto a nivel psicosocial como biológico (i.e. factores demográficos, relaciones familiares, apoyo social, antecedentes traumáticos, acoso escolar, consumo de tóxicos, adherencia al tratamiento) que contribuyen a la conversión a psicosis.
- Analizar los perfiles de metilación que diferencian a los adolescentes EMAR convertidores de los no convertidores a través de la extracción del metiloma en saliva.
- Estudiar la interacción entre las variaciones epigenéticas y los factores de riesgo asociados al desarrollo de psicosis.

8- Metodología (diseño, sujetos de estudio, variables, recogida y análisis de datos, limitaciones del estudio) max 3 pg

DISEÑO Y SUJETOS DE ESTUDIO

Proyecto observacional prospectivo a 2 años. Se reclutarán 100 adolescentes con EMAR con el objetivo de distinguir entre aquellos que desarrollen trastornos psicóticos y aquellos que no lo hagan. Adicionalmente se reclutarán 30 controles sanos. Se realizará una evaluación exhaustiva incluyendo variables demográficas, psicosociales, clínicas, biológicas y epigenéticas. Esta evaluación tendrá lugar en el reclutamiento (T1), tras 6 meses (T2), 1 año (T3) y 2 años (T4). Además, se realizará una evaluación en cualquier momento del seguimiento

en el que se inicien síntomas psicóticos (Tx). La cohorte se dividirá en tres grupos: a) grupo EMAR que al final del seguimiento desarrolla psicosis (convertidores); b) grupo EMAR que no desarrolla psicosis (no convertidores); c) grupo control.

Criterios de inclusión: i) 15-17 años y firma de consentimiento informado por jóvenes y tutores y ii) derivación a Salud Mental y cribado positivo para EMAR en los grupos de pacientes.

Criterios de exclusión (todos los grupos): i) síntomas psicóticos establecidos; ii) trastorno del neurodesarrollo; iii) diagnósticos psiquiátricos (DSM-5), iv) cromosomopatías; v) enfermedades médicas desestabilizadas; vi) barrera de lenguaje.

VARIABLES (ver Figura 1)

Variables demográficas: edad, sexo, identidad de género, convivencia, etnia, percepción de discriminación étnica, rendimiento académico, situación laboral de progenitores, nacionalidad, estatus migratorio.

Variables médicas: antecedentes obstétricos y del desarrollo, antecedentes médicos y psiquiátricos, antropometría, tratamiento, historia toxicológica.

Variables sociales y ambientales: mediante cuestionarios validados se analizará la cohesión familiar (*FACES*), apoyo social (*MSPSS*), acoso escolar (*APRI*), antecedentes traumáticos (*TQ*, *CTQ*).

Variables obtenidas de los progenitores: adaptación social (*SASS*), apego (*PAM*), problemas y conducta del adolescente (*CBCL*)

Variables clínicas: diagnóstico clínico (*MINI*), síntomas depresivos (*MADRS*, *BDI*), ansiedad (*STAI*), rasgos de personalidad (*SPQ-B*), apego (*PAM*), síntomas psicóticos (*PANSS*), síntomas maníacos (*YMRS*), cognición (*SCIP-S*), funcionalidad (*GAF*) y gravedad global (*CGI*).

Valoración de los EMAR: *Clinical Assessment of At-Risk Mental States* (*CAARMS*), entrevista semiestructurada que evalúa presencia, frecuencia, duración e intensidad de síntomas, así como la interferencia en el funcionamiento, diseñada para identificar EMAR en sujetos con síntomas tempranos.

Variables biológicas: tóxicos en orina, concentración plasmática de antipsicóticos, metiloma extraído de saliva.

RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS

Reclutamiento: El grupo EMAR será reclutados en la Consulta de Alto Riesgo y Fases Iniciales de Psicosis del del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia (HUyPLaFe). El acceso a este recurso se produce tras el cribado positivo a EMAR mediante la *CAARMS*. Todos los jóvenes de 15-17 años que reúnan criterios de inclusión reciben dicha entrevista estructurada tras ser derivados a los dispositivos del Servicio de Psiquiatría y Psicología Clínica del HUyPLaFe. Incluye áreas urbanas y rurales, abarcando todos los estratos socioeconómicos. El reclutamiento de controles sanos se realizará mediante anuncios en la comunidad.

Evaluaciones: Las variables, médicas, toxicológicas, clínicas y biológicas se recogerán durante las evaluaciones (T1, T2, T3, T4, Tx)

Extracción y almacenamiento del ADN: se recogerá saliva en todos los tiempos (T1, T2, T3, T4, Tx) mediante el colector ORAGene-DNA de Genotek®, dispositivo no invasivo que permite extraer y almacenar de forma rápida y sencilla 50µg de ADN en 1ml de saliva. Se usará saliva debido a que ha demostrado modificaciones epigenéticas y concordancia de expresión génica con el tejido cerebral y, a diferencia de este, permite el análisis longitudinal en pacientes vivos (Nishitan et al, 2018; Teroganova et al, 2021). Además, es más sencillo de procesar y almacenar que otros tejidos periféricos. La saliva será almacenada a temperatura ambiente (el dispositivo mantiene ADN de calidad entre -80° y 50°C por 5 años). El ADN extraído será tratado con bisulfito según protocolo del fabricante. El ADN se analizará con *Illumina MethylationEPIC BeadChip*, que interroga la metilación del ADN de > 850,000 loci en todo el genoma, permitiendo realizar un *Epigenome-Wide Association Study* (EWAS) requiriendo <1µg de ADN. Dado que la metilación puede ser específica de un tipo celular, se llevará a cabo un análisis de la composición celular que permita diferenciar entre células inmunitarias y epiteliales.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se examinará la asociación entre distintas variables fenotípicas (convertidores vs no convertidores) y entre los factores de riesgo y protectores a nivel psicosocial, biológico y clínico para psicosis y la metilación de las células de saliva.

La asociación estadística entre niveles de metilación (valores β) y las variables se identifican a nivel de sitios CpG individuales (DMP) y regiones genómicas más amplias (DMR). Se usarán modelos lineales mixtos incluyendo tiempo como efecto aleatorio para comparar la metilación en cada punto temporal (comparación intra-grupo). Se incluirá un contraste de grupo para evaluar la relación entre cambio en la metilación a lo largo del tiempo y grupos (comparación inter-grupo). Se emplearán modelos de regresión para generar un modelo predictivo con los factores de riesgo/protectores.

CÁLCULO DE TAMAÑO MUESTRAL

Para alcanzar poder estadístico suficiente, se ha considerado:

Umbral de significación: Las tasas de error de tipo I se ven afectadas por el análisis de una gran cantidad de sitios CpG. Se realizarán las correcciones estadísticas apropiadas, como FDR o umbrales de significación ajustados.

Tamaño del efecto. Es difícil estimar los tamaños de efecto en cuanto a las diferencias de metilación entre grupos de adolescentes EMAR convertidores vs no convertidores debido a la ausencia de estudios. Sin embargo, existen 2 publicaciones en población no adolescente, con 2 puntos temporales y seguimiento a un año (Kebir et al, 2017, 2018) pudiendo inferir tamaños de efecto de alrededor del 20%.

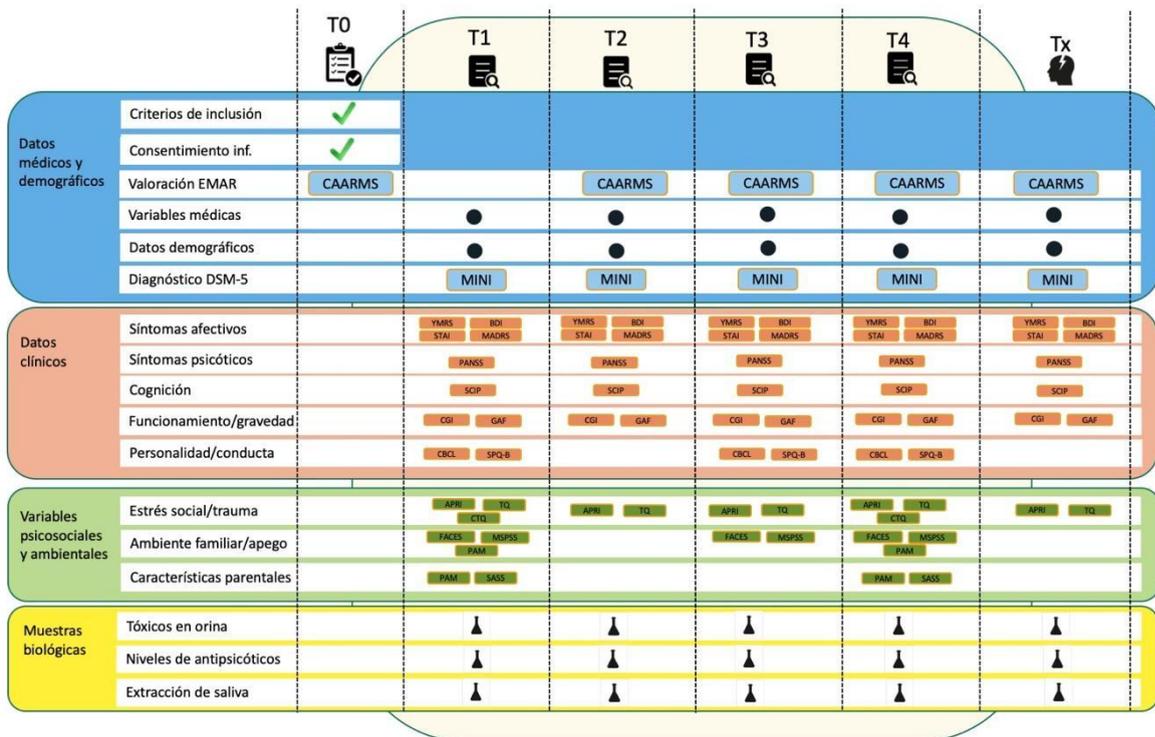
Tamaño de la muestra: Los estudios señalados previamente poseen un tamaño muestral de 39. Otros EWAS de enfermedades complejas como la esclerosis múltiple (Matlby et al., 2017, 2018) han encontrado diferencias significativas con tamaños muestrales de entre 20-30 y tamaños de efecto del 20%. En base a ello, realizamos el cálculo del tamaño muestral asumiendo un tamaño de efecto más conservador, del 15%, y una p del 0,001. Buscando

alcanzar una potencia de 0,8 para análisis lineales mixtos con medidas repetidas e interacciones intra/intersujeto, el tamaño muestral necesario será 96. Se prevé cribar a 500 adolescentes a lo largo de 2024, según la casuística de años previos. De ellos, se espera que reúnan los criterios de inclusión entre el 20-35%, según la literatura. Asumiendo una cifra del 25%, se alcanzará un reclutamiento de 125 adolescentes EMAR, de los cuales, se espera que desarrollen psicosis el 25% (n=32) a 2 años (según la literatura, entre un 20-30%). Por ello, se espera contar con 32 participantes EMAR convertidores y 93 no convertidores a los 2 años. Asumiendo al menos el 20% de pérdidas, el objetivo es alcanzar una muestra total de 25 sujetos EMAR convertidores, 75 no convertidores y 30 controles, un tamaño muestral de 130, por encima del umbral necesario y de los estudios previos que encuentran diferencias significativas.

LIMITACIONES

- Los EMAR son estados clínicos inespecíficos, lo que ha generado heterogeneidad en resultados previos. Para evitar errores, psiquiatras y psicólogos clínicos expertos en psicosis realizarán la evaluación.
- EPIC cubre el 30% de sitios CpG del genoma, lo que podría suponer una limitación a la hora de encontrar todas las diferencias. Sin embargo, este chip ha conseguido resultados equiparables a técnicas que cubren todo el genoma mucho más costosas (e.g. MC-seq), por lo que es el más empleados del mercado.
- Aunque se ha demostrado concordancia tisular, no se puede concluir que los hallazgos basados en marcadores periféricos reflejen todos los procesos de metilación del cerebro. En futuros proyectos se realizarán estudios de concordancia.
- Otras limitaciones derivan de los sesgos de datos: Se reclutará pacientes de áreas diversas y se evaluarán exhaustivamente aspectos sociodemográficos para evitar sesgo de selección. Se incluirán datos perdidos y se realizarán análisis de sensibilidad para evitar sesgos de supervivencia. Se llevará a cabo una evaluación exhaustiva y determinaciones biológicas como análisis de tóxicos o concentración plasmática de fármacos para evitar sesgos de confusión.

Figura 1



APRI: Adolescent Peer Relations Instrument, BDI: Beck Depression Inventory, CAARMS: Comprehensive Assessment of At Risk Mental States, CBCL: Child Behavior Checklist, CGI: Clinical Global Impression, CTQ: Childhood Trauma Questionnaire, FACES: Family Adaptability and Cohesion Scale IV, GAF: Global assessment of Functioning, SASS: Social Adaptation Self-evaluation Scale, SCIP: Screening for Cognitive Impairment for Psychiatry, MADRS: Montgomery Asberg Depression Scale, MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview, MSPSS: Multidimensional Scale of Perceived Social Support, PAM: Psychosis Attachment Measure, STAI: State-Trait Anxiety Inventory, TQ: Trauma Questionnaire, YMRS: Young Mania Rating Scale,

10- Experiencia del grupo investigador sobre el tema. (max 1 pg).

El investigador principal (Pablo Navalón) forma parte del Servicio de Psiquiatría y Psicología Clínica del HUyPLaFe, donde desempeñará las actividades asistenciales gracias al contrato Juan Rodés (JR22/00030), en la “Consulta de Alto Riesgo y Fases Iniciales de Psicosis en Adolescentes”. Se encontrará integrado junto al resto del equipo investigador en el Grupo de Investigación en Salud Mental (GISM), un grupo acreditado desde 2018 dentro del Área de Investigación en Neurociencias y Salud Mental del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IISLaFe). El IP está integrado actualmente en el GISM como investigador emergente postdoctoral.

La línea de investigación sobre epigenética y trastornos mentales es una línea estable y de calidad en el GISM. Su objetivo es investigar factores ambientales y epigenéticos asociados a trastornos mentales en población de riesgo infanto-juvenil, iniciándose en 2009 con la apertura de un registro gemelar (SM7/2009, SMI11/2010, IP Dr. Luis Rojo). Se enriqueció en 2014 con la creación de una cohorte de población de riesgo para trastornos mentales (300 niños prematuros), desarrollada por la Dra. Ana García-Blanco. Se han recibido financiaciones como

PI16/01279 o PI18/01352, con el objetivo de la caracterización epigenómica de la anorexia nerviosa y de trastornos del neurodesarrollo en grupos de riesgo. Recientemente, nuevos proyectos de investigación siguen nutriendo esta línea, como PI21/00549, PI22/01300 o 2019/0222.2019_0222_CRC_GARCIA, con el objetivo de continuar delimitando las causas biológicas de los trastornos mentales en etapas infanto-juveniles. Muestra de la calidad de estos proyectos es la inclusión de los participantes en cohortes de proyectos internacionales, como APP1089056 o HORIZON 2020EU667224 (IP Máximo Vento). Otro indicador de calidad es la gran cantidad de publicaciones, con cerca de 100 artículos en revistas de alto nivel en los últimos 5 años, más de la mitad con primeras autorías de investigadores del grupo. Además, existe un gran poder de captación de recursos humanos, contándose con 2 FPU (FPU18/1997, FPU20/2548), un contrato Margarita Salas, un contrato Post-Mir, un contrato P-FIS (FI19/202), un contrato Sara Borrell (CD22/68), 5 contratos Río Hortega (CM14/12, CM19/78, CM20/143, CM21/49, CM22/97), 2 contratos Juan Rodés (JR17/3, JR22/30) y un contrato Miguel Servet (CP21/85). Por último, el equipo investigador cuenta con la colaboración de M^a Dolores Moltó, bióloga, especialista en la genética de la esquizofrenia, perteneciente al Grupo de Investigación de Psiquiatría del Hospital Clínico de Valencia.

El actual IP fue contrato Río Hortega en el GISM, colaborando activamente en estudios sobre epigenética y trastornos del neurodesarrollo, habiendo recibido recientemente el contrato postdoctoral Juan Rodés. Estos contratos, así como la concesión de financiación regional (AP2020-34), han permitido iniciar el reclutamiento de una nueva cohorte focalizada en la psicosis incipiente, la cohorte PSY RISK (nº2023-113-1), de la que se nutrirá este proyecto. Por todo ello, con la concesión de este proyecto se garantizará la consolidación del IP dentro del GISM a través de la contribución a la financiación del primer proyecto de investigación de alto nivel de un investigador emergente, permitiendo ampliar la línea de investigación a la psicosis incipiente en población juvenil.

11- Justificación detallada de la ayuda solicitada.

El proyecto presentado se ha postulado para recibir financiación procedente del Programa Estatal para Impulsar la Investigación Científico-Técnica y su Transferencia de la Acción Estratégica en Salud (AES) 2023, en concreto, en el Subprograma Generación de Conocimiento (Proyectos de I+D+I en Salud, PI23/01254), habiendo solicitado un total de 255.361,85€, fundamentalmente para la realización del análisis epigenético.

Los aspectos del proyecto que se añaden y para el cual se solicita la financiación del Premio AEPNYA de Investigación 2023 son los siguientes:

1. Asesoramiento bioinformático y bioestadístico: 2.000€
2. Viajes y dietas, asistencia a congresos nacionales e internacionales para presentación de resultados, incluido el congreso de AEPNYA: 2.500€

3. Gastos de publicación en revista formato “open access”, con el objetivo de incrementar la divulgación de los resultados: 3.000€.
4. Se prevé que la Fundación para la Investigación del Hospital Universitario La Fe utilice el 25% del presupuesto para *overheads*: 2.500€

9- Plan de trabajo (max 1 pg).

ETAPAS DEL DESARROLLO

El IP (Pablo Navalón) llevará a cabo la coordinación general del proyecto, el cual se basa en un diseño longitudinal donde se reclutará, evaluará y seguirá a adolescentes. Se llevará a cabo durante 3 años (2024, 2025 y 2026) según el siguiente plan (ver figura).

Etapa 1. Coordinación administrativa: 1.1) aprobación del Comité de Ética, notificación a autoridades, compra de materiales y 1.2) reuniones de inicio.

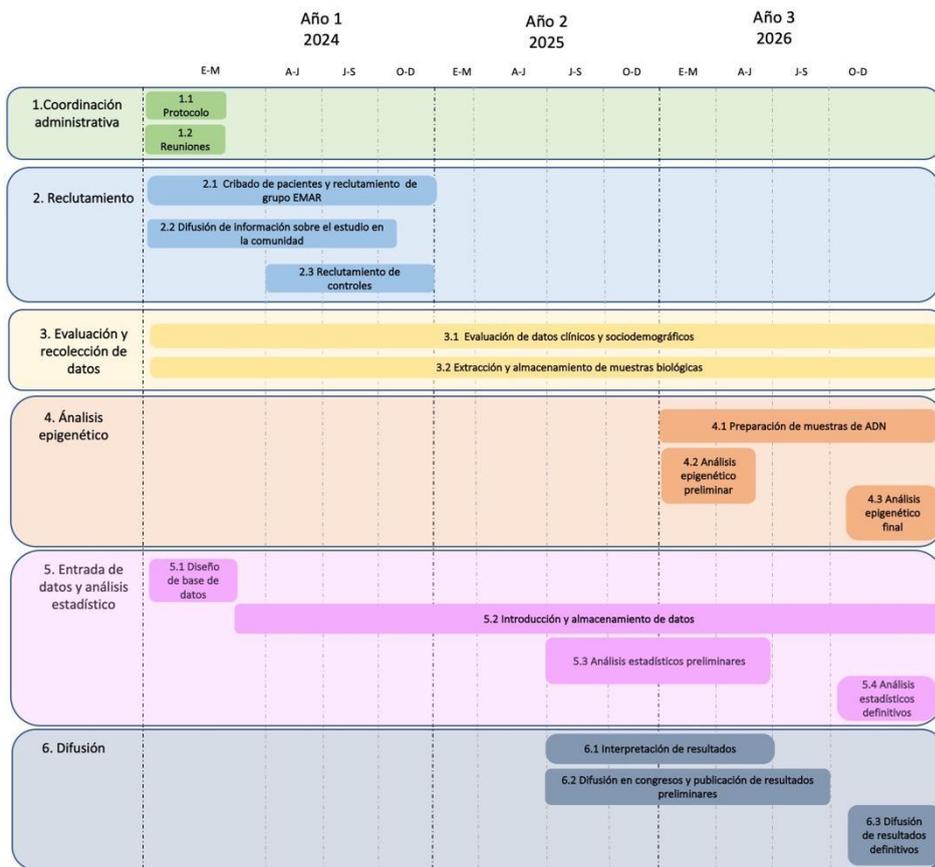
Etapa 2. Reclutamiento: se realizará una entrevista semiestructurada en todas las primeras visitas de adolescentes recibidas en los distintos dispositivos del Servicio de Psiquiatría del HUyPLaFe para llevar a cabo el reclutamiento del grupo EMAR a lo largo de 2024 (2.1). Llevado a cabo por los psiquiatras clínicos colaboradores del proyecto. Paralelamente, tras difusión del proyecto en la comunidad (2.2), psiquiatras y psicólogos clínicos capacitados reclutarán a los controles (2.3).

Etapa 3. Evaluación y recolección de datos: las evaluaciones se prolongarán durante 2 años de forma integrada al seguimiento clínico en el grupo EMAR y, de forma puntual, en controles. Esta fase requiere citas coordinadas, evaluación clínica, recolección de datos clínicos, biológicos y sociodemográficos (3.1), así como extracción y almacenamiento de saliva (3.2). Será llevado a cabo por psiquiatras y psicólogos entrenados en los instrumentos empleados.

Etapa 4. Análisis epigenético: a lo largo de 2026 se realizará el procesamiento de muestras de saliva (4.1) para análisis preliminares (4.2, hasta el año de seguimiento) y definitivos (4.3, 2 años de seguimiento). El análisis se realizará en unidades de epigenómica habilitadas de la infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y Tecnología de la AES.

Etapa 5. Entrada de datos y análisis estadístico: nuestra gestora de datos diseñará la base de datos desde el momento del reclutamiento (5.1). Después de completar cada evaluación, los datos recolectados serán introducidos y almacenados en dichas bases de datos en el formato apropiado (5.2) para realizar los análisis estadísticos preliminares (5.3) y definitivos (5.4) con el apoyo de una plataforma bioinformática especializadas.

Etapa 6. Difusión de resultados: en paralelo, a lo largo de 2026, se llevará a cabo la fase de interpretación (6.1) y publicación de resultados. Los hallazgos preliminares (6.2) se presentarán en congresos y, posteriormente, en revistas científicas. Los resultados definitivos (6.3) también se difundirán a la población general a través de sesiones en asociaciones como la AVTB o ASIEM.



12- Curriculum de los investigadores

(Ver archivos adjuntos)

Pablo Navalón, MD PhD, psiquiatra, contrato Juan Rodés (JR22/030), investigador emergente del GISM del IISLaFe. Lidera proyectos competitivos en población con esquizofrenia (AP2020-34) y ha participado en proyectos colaborativos sobre bases moleculares de trastornos mentales infanto-juveniles, publicando trabajos de este tema en revistas de alto impacto. Experiencia clínica en diagnóstico y tratamiento de trastornos psicóticos, funciones asistenciales en la Consulta de Alto Riesgo y Fases Iniciales de Psicosis del HUyPLaFe.

Maria Barberá, MD PhD, psiquiatra infantil y de la adolescencia responsable del Equipo de Intervención Domiciliaria de Adolescentes del HUyPLaFe, donde atiende a pacientes con trastorno mental grave. Desde 2003 hasta 2022 ha realizado trabajo asistencial en la Unidad de Hospitalización de Adolescentes del HUyPLaFe, gran experiencia en el diagnóstico y tratamiento de adolescentes con trastornos psicóticos. Experiencia docente como profesora asociada en la Universidad de Valencia. Ha realizado trabajos sobre interacción

gen-ambiente, factores de riesgo ambiental en la adolescencia y sobre la complejidad clínica de adolescentes con trastornos mentales

Milagros Fuentes Albero MD, psiquiatra infantil y de la adolescencia, Unidad de Salud Mental Infantil de Catarroja, perteneciente al Departamento de Salud La Fe. Ha colaborado en docencia, así como en múltiples comunicaciones y publicaciones científicas sobre psiquiatría infantil y de la adolescencia.

Nuria Yáñez MD, psiquiatra infantil y de la adolescencia, coordinadora de la Unidad de Salud Mental Infantil Miguel Servet, perteneciente al Departamento de Salud La Fe. Ha colaborado en docencia, así como en múltiples comunicaciones y publicaciones científicas sobre psiquiatría infantil y de la adolescencia.

Cristina Zapata (MsC), Premio Nacional de Fin de Carrera 2015, psicóloga clínica, investigadora predoctoral del GISM, contrato Río Hortega (CM22/097), especialista en psicoterapia familiar y del adolescente y en trastornos psicóticos. Participa en proyectos de investigación relacionados con el neurodesarrollo en población de riesgo

M^a Dolores Moltó, PhD, bióloga, catedrática de la Universidad de Valencia. Creó junto al Dr. Julio Sanjuán la línea de investigación de genética psiquiátrica en 2002 (H. Clínico de Valencia). Forma parte de CIBERSAM (CB/07/09/0006) y del Grupo de Investigación en Psiquiatría de INCLIVA. Participa en consorcios internacionales sobre fases iniciales de psicosis (PEPs Group; EU-GE WP2 Group). Directora del grupo de Genética humana y modelos de enfermedad de la Universidad de Valencia. Acreditada por la Asociación Española de Genética Humana, 5 sexenios de investigación. Ha dirigido 10 Tesis doctorales. Cerca de 5000 citas, *h index* de 31.