



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIFERENCIAS INDIVIDUALES EN LA CAPACIDAD DE ATENCIÓN SE  
ASOCIAN CON UN EFECTO ADITIVO DE POLIMORFISMOS DEL GEN  
CNR1**

**TESIS**  
**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE: DOCTOR EN CIENCIAS  
BIOMÉDICAS**

**PRESENTA:**  
**ELSA IVETT ORTEGA MORA**

**DIRECTORA DE TESIS**  
**DRA. ALEJANDRA EVELYN RUIZ CONTRERAS**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**COMITÉ TUTOR**  
**DR. RAÚL ANTONIO AGUILAR ROBLERO**  
**INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA CELULAR**  
**DR. OSCAR PROSPERO GARCIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**MÉXICO, CDMX. DICIEMBRE 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada (CVU: 586812) para la realización de esta investigación y a los apoyos del Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado (PAEP) otorgados por el Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas.

Al apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico-Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, Universidad Nacional Autónoma de México (DGAPA-PAPIIT-UNAM): \_IN217918\_ otorgado a la Dra. Alejandra E. Ruiz Contreras.

# Contenido

|   |    |
|---|----|
| <b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....   | 5  |
| <b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....  | 5  |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....  | 6  |
| <b>RESUMEN</b> .....  | 9  |
| <b>ANTECEDENTES</b> .....   | 10 |
| <b>Genética de la conducta</b> .....  | 10 |
| <b>Conceptos básicos de genética</b> .....  | 11 |
| <b>Diferencias individuales</b> .....   | 15 |
| <b>Polimorfismos Genéticos</b> .....  | 16 |
| <b>Enfoques de estudio en genética de la conducta</b> .....   | 18 |
| <b>Modelo aditivo y dominante</b> .....   | 20 |
| <b>Polimorfismos y cognición</b> .....  | 21 |
| <b>Atención</b> .....   | 24 |
| <b>Paradigmas experimentales en el estudio de la atención</b> .....   | 30 |
| <b>Neurofisiología de las redes de atención</b> .....   | 35 |
| <b>Diferencias individuales en la capacidad de atención</b> .....   | 38 |
| <b>Genes y atención</b> .....   | 40 |
| <b>Sistema cannabinoide</b> .....   | 43 |
| <b>Receptores a cannabinoides</b> .....   | 45 |
| <b>Gen CNR1</b> .....   | 46 |
| <b>Sistema endocannabinoide y atención</b> .....  | 47 |
| <b>Polimorfismos del gen CNR1 y su relación con las diferencias individuales en fenotipos complejos</b> ..... | 49 |
| <b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....   | 54 |
| <b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:</b> .....   | 55 |
| <b>OBJETIVOS:</b> .....   | 55 |
| <b>HIPÓTESIS:</b> .....   | 55 |
| <b>MÉTODO</b> .....   | 56 |
| <b>Participantes</b> .....  | 56 |
| <b>Criterios de inclusión:</b> .....  | 56 |
| <b>Criterios de exclusión</b> .....   | 56 |
| <b>Criterios de eliminación</b> .....   | 57 |
| <b>Instrumentos</b> .....   | 57 |
| <b>Materiales</b> .....   | 60 |
| <b>Obtención de muestra de saliva para extracción de ADN</b> .....  | 60 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Extracción de ADN</b> .....                           | 61 |
| <b>Genotipificación</b> .....                            | 61 |
| <b>Tarea experimental:</b> .....                         | 62 |
| <b>Procedimiento</b> .....                               | 62 |
| <b>Primer contacto</b> .....                             | 63 |
| <b>Día de la sesión experimental</b> .....               | 63 |
| <b>Análisis estadístico</b> .....                        | 64 |
| <b>RESULTADOS</b> .....                                  | 65 |
| <b>Frecuencias Alélicas y Genotípicas</b> .....          | 66 |
| <b>Medidas de desempeño obtenidas con la ANT.</b> .....  | 66 |
| <b>Asociación de cada SNP del CNR1 con la ANT.</b> ..... | 67 |
| <b>Predicción del modelo Dominante o Aditivo.</b> .....  | 70 |
| <b>Datos demográficos.</b> .....                         | 71 |
| <b>DISCUSIÓN</b> .....                                   | 74 |
| <b>CONCLUSION</b> .....                                  | 79 |
| <b>REFERENCIAS</b> .....                                 | 79 |
| <b>ANEXOS</b> .....                                      | 94 |

## ÍNDICE DE TABLAS

| Titulo  | Pagina |
|---|--------|
| Tabla 1. Modelos teóricos de la atención.                               | 27     |
| Tabla 2. Razonamiento para calcular el puntaje de eficiencia de la ANT. | 33     |
| Tabla 3. Frecuencias Alélicas y Genotípicas de Referencia.              | 53     |
| Tabla 4. Medidas de desempeño obtenidas con la ANT.                     | 67     |
| Tabla 5. Asociación entre genotipos y ANT.                              | 68     |
| Tabla 6. Datos demográficos.  | 72     |
| Tabla 7. Datos demográficos estratificados según el modelo aditivo.     | 73     |

## ÍNDICE DE FIGURAS

| Titulo   | Pagina |
|--|--------|
| Figura 1A. Reproducción de la fotografía de rayos X lograda por Rosalind Franklin. | 131    |
| Figura 1B. Representación esquemática de la estructura molecular del ADN.          | 13     |
| Figura 2. Tarea de Red de Atención.  | 33     |
| Figura 3. Distribución de la frecuencia genotípica.                                | 66     |
| Figura 4A. Asociación del rs1406977 y %RC.   | 69     |
| Figura 4B. Asociación del rs2180619 y %RC.   | 69     |
| Figura 4C. Asociación del rs1049353 y %RC.   | 69     |
| Figura 5. Predicción del modelo Aditivo en el porcentaje de respuestas correctas.  | 71     |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|        |   |
|--------|---|
| A      | Adenina.  |
| AA     | Genotipo Adenina / Adenina.   |
| AG     | Genotipo heterocigoto Adenina / Guanina.  |
| ADN    | Ácido desoxirribonucleico.  |
| AEA    | Anandamina, N-araquidonoiletanolamina.  |
| AIC    | <i>Akaike Information Criterion</i> (Criterio de información de Akaike).  |
| APOE   | Apolipoproteína E   |
| ARNm   | Ácido Ribonucleico mensajero.   |
| ANOVA  | <i>Analysis of Variance</i> (Análisis de varianza).   |
| ANT    | <i>Attention Network Test</i> (Tarea de Redes de Atención).   |
| BDNF   | <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> (Factor neurotrófico derivado del cerebro).  |
| C      | Citosina.   |
| CC     | Genotipo Citosina / Citosina.   |
| COMT   | Catel-O-Metil-Transferasa.  |
| CNR1   | Gen que codifica al Receptor a Cannabinoides 1.   |
| CB1    | Receptor a cannabinoides 1.   |
| CB2    | Receptor a cannabionides 2.   |
| CHRNA4 | <i>Neuronal Acetylcholine Receptor Subunit Alpha-4</i> .  |
| CPT    | <i>Continuous Performance Task</i> (Tarea de ejecución continua), tarea de atención.  |
| CUD    | Dependencia por uso de cannabis.  |
| DAT    | <i>Dopamine Transporter</i> (Transportador de catecolaminas).   |
| dbSNP  | <i>Database of Single Nucleotide Polymorphism</i> (Base de datos de polimorfismos de un solo nucleótido).   |
| DLPFC  | <i>Dorsolateral prefrontal cortex</i> (Corteza prefrontal Dorsolateral).  |
| DRD4   | <i>Dopamine Receptor D4 gene</i> (Gen que codifica el Receptor de dopamina D4).   |
| DRD2   | <i>Dopamine Receptor D2</i> (Receptor de dopamina D2).  |
| DSM IV | <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition</i> (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales cuarta edición). |
| D1     | Receptor a Dopamina 1.  |
| D2     | Receptor a dopamina 2.  |
| FDR    | <i>False discovery rate</i> (Tasa de falsos descubrimientos).   |
| G      | Guanina.  |

|         |  |
|---------|--|
| GG      | Genotipo Guanina / Guanina.  |
| GCH1    | <i>GTP cyclohydrolase 1 gene</i> (Gen de la GTP ciclohidrolasa 1).   |
| GTP     | Enzima Guanosin Tri Fosfato.   |
| HWE     | Equilibrio de Hardy-Weinberg,  |
| L       | Alelo largo ( <i>long</i> ) del gen SLC6A4, que codifica al transportador de serotonina.                   |
| mAChRs  | Receptores muscarínicos de acetilcolina.   |
| MAOA    | Enzima Monomina Oxidasa A, metaboliza monoaminas.  |
| Met     | Metionina.   |
| M.I.N.I | <i>Mini-International Neuropsychiatric Interview</i> (Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional).         |
| mg      | Miligramos.  |
| MTHFR   | <i>Methylenetetrahydrofolate reductase gene</i> (Gen de la metilentetrahidrofolato reductasa).             |
| ms      | Milisegundos.  |
| NCBI    | <i>National Center for Biotechnology Information</i> (Centro Nacional para la Información Biotecnológica). |
| p       | Prbabilidad.   |
| PFC     | <i>Prefrontal cortex</i> (corteza prefrontal).   |
| PET     | <i>Positron emission tomography</i> (Tomografía por emisión de Positrones).                                |
| PREs    | Potenciales Relacionados a Eventos.  |
| qPCR    | <i>Quantitative Polymerase Chain Reaction</i> (Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa).          |
| rs      | <i>Reference SNP</i> (SNP de referencia).  |
| s       | Alelo corto ( <i>short</i> ) del gen SLC6A4, que codifica al transportador de serotonina.                  |
| TPJ     | Unión temporoparietal (la unión entre el lóbulo temporal y el lóbulo parietal).                            |
| SEC     | Sistema endocannabinoide.  |
| SLC6A4  | <i>Solute Carrier Family 6 Member 4</i> (Gen que codifica el transportador de serotonina, 5-HTTLPR).       |
| SNP     | <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (Polimorfismo de un solo nucleótido).                                |
| T       | Timina.  |
| TC      | Genotipo heterocigoto Timina / Citocina  |
| TT      | Genotipo Timina / Timina   |
| TF      | <i>Transcription factor</i> (Factores de transcripcion).   |
| TR      | Tiempos de reacción.   |

|          |   |
|----------|---|
| T2T      | <i>Telomere to Telomere</i> (De telomero a telomero).   |
| Val      | Valina.   |
| %RC      | Porcentaje de Respuestas Correctas.   |
| $\chi^2$ | Distribución chi-cuadrada.  |
| 5-HTTLPR | <i>Serotonin-transporter-linked promoter region</i> . Polimorfismo del gen del transportador de serotonina en región promotora. |
| 2-AG     | 2-Aquidonilglicerol.  |
| 5-HT     | 5-Hidroxitriptamina, Serotonina.  |
| 5-HT3    | Receptor a serotonina 3.  |
| 5-HT1B   | Receptor a serotonina 1B.   |

## RESUMEN

La atención es una función cognitiva fundamental que permite el procesamiento eficiente de información, priorizando estímulos relevantes y suprimiendo distracciones en fracciones de segundo. La atención está ampliamente regulada por información genética. La tesis propone la contribución del sistema endocannabinoide específicamente la del gen CNR1, que codifica para el Receptor a cannabinoides 1, en explicar parte de la varianza en las diferencias individuales en atención. Aunque el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), el rs2180619-G, se asoció previamente con diferencias individuales en memoria de trabajo, no queda claro si la contribución de esta variante pudiera ser de tipo dominante o aditiva, al igual que la de otros polimorfismos del mismo gen, que han sido relacionados con variabilidad en la conducta. Este estudio evaluó las asociaciones entre el rendimiento en la atención y tres SNPs del CNR1: rs1406977, rs2180619 y rs1049353. Se pidió a voluntarios sanos (n = 127) que realizaran la Tarea de Redes de Atención (ANT) para evaluar su atención global y sus componentes de alerta, orientación y ejecutivo. Los sujetos fueron genotipificados mediante qPCR con ensayos TaqMan; y se evaluaron modelos dominantes y aditivos utilizando los alelos de riesgo de cada SNP como variable predictora. Los resultados mostraron una asociación de cada SNP con el rendimiento en la atención global, pero el genotipo compuesto de los tres alelos tuvo la mayor contribución. Además, el modelo aditivo mostró que por cada alelo G añadido a la configuración genotípica, hubo un aumento en el porcentaje de respuestas correctas en comparación con los portadores que no tenían alelos de riesgo en su configuración genotípica. El número de alelos de riesgo en las configuraciones genotípicas no predijo la eficiencia en ninguno de los componentes de atención. El modelo mostró una contribución aditiva de tres polimorfismos del gen CNR1 para explicar el 9% de la varianza de la atención.

*A veces pareciera que hemos olvidado que la pregunta original de la genética  
no se trata de describir proteínas,  
sino de entender qué hace al perro un perro,  
y qué hace humano a un ser humano  
(Noble, 2006)*

# ANTECEDENTES

## Genética de la conducta

La genética de la conducta también conocida indistintamente como genética del comportamiento es el campo de la genética que se encarga de abordar el estudio de la contribución de factores genéticos y/o ambientales en rasgos o características comportamentales de un individuo (Maxson, 2012). Se conforma de la síntesis de dos disciplinas que encontraron un equilibrio y complemento: la psicología, Estudia el comportamiento, rasgos, actitudes, etc; que caracterizan a un individuo o grupo (Polanco, 2016) y la genética, la cual es la ciencia de la herencia y de la variación.

El estudio de la genética del comportamiento tiene sus raíces en el siglo XIX, con Francis Galton y su obra “Hereditary Genius”. Galton llevó a cabo un análisis meticuloso y sistemático de los individuos más destacados de su tiempo y sus respectivas familias, explorando la relación entre comportamiento y herencia. A través de sus investigaciones, llegó a la conclusión de que ciertos rasgos, como la habilidad, el talento y la genialidad en áreas como la literatura, la poesía, la música, la pintura y la ciencia, son heredables (Galton et al., 1869).

A pesar de que hoy en día Galton es reconocido como el “padre de la eugenesia”, y sus ideas y métodos son considerados arcaicos y anticientíficos, no se puede negar su contribución pionera al campo de la genética de la conducta. Galton fue uno de los primeros en aplicar métodos científicos para el estudio de la herencia de rasgos humanos, incluyendo la conducta. Su trabajo ha sido fundamental para la investigación en genética de la conducta, al subrayar la importancia de la herencia en la variabilidad de los rasgos humanos.

En la era moderna, el origen del estudio en genética de la conducta se atribuye al libro que define el campo, “*Behavioral Genetics*” de Fuller y Thompson (1960). Ese fue el primer libro en reunir los principios básicos de la genética y la psicología en un formato formal como libro de texto (Fuller, 1982). El interés por la genética de la conducta aumentó rápidamente durante los años sesenta. En 1970, apareció la revista *Behavior Genetics*. En 1971, la Asociación de Genética del Comportamiento celebró su primera reunión anual. Entonces, con un texto, una revista y una sociedad, se legitimó la disciplina de la genética del comportamiento (Fuller, 1982). Desde los años sesenta hasta 2014, la información en genética del comportamiento contaba con más de

45,000 publicaciones; se publicaron casi 20,000 artículos tan sólo entre 2010 y 2014 (Ayorech et al., 2016) y 39,789 entre 2015 y 2022. En su mayoría, son estudios de tipo longitudinal y experimental, así como sobre el desarrollo de mejoras metodológicas (Leighton et al., 2017). Este aumento exponencial se aceleró a raíz de la finalización de la secuenciación del genoma humano en 2003, es decir, ya se han identificado cada uno de los más de 3 mil millones de eslabones que conforman la cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN), El ADN es una sustancia química que determina la naturaleza y el comportamiento de todo organismo vivo, desde virus, bacterias y microbios hasta la del ser humano; y que porta y codifica la información del material hereditario, es decir, aquel que el progenitor transmitirá a su descendencia, responsable de las semejanzas que se presentan entre los miembros de una especie (Gallardo-Cabello, 2007).

Cada ser humano es único, a pesar de compartir más del 99% del material genético con el resto de la especie humana (*The International HapMap Project The International HapMap Consortium*, 2003). Los modelos teóricos recientes destacan el hecho de que se puede suponer que la relación de una persona con su entorno desde el momento de la concepción juega una función crucial en nuestra singularidad (Knickmeyer et al., 2017), pero es más preciso mencionar que la interacción continua y recíproca entre el medio ambiente y nuestro genoma (G X E) es lo que nos hace distintivamente diferentes de otros seres humanos; por ejemplo, en rasgos como habilidades y aptitudes (Leighton et al., 2017). El objetivo de la Genética del comportamiento radica en identificar las fuentes genéticas y ambientales de las diferencias individuales y caracterizar a los genes involucrados en los diferentes rasgos o fenotipos (Maxson, 2012; Plomin et al., 2013; Plomin & Spinath, 2002).

## **Conceptos básicos de genética**

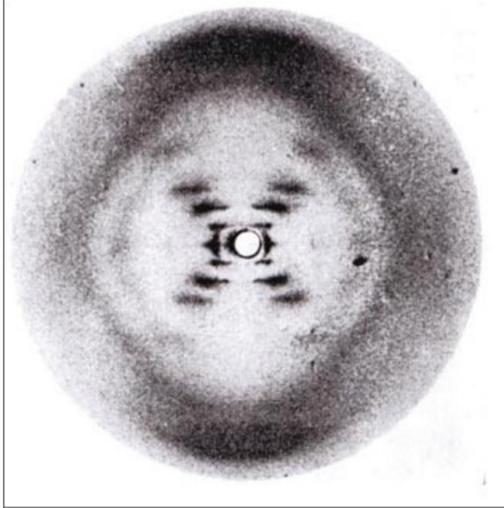
La genética, como mencionamos antes, es la ciencia que estudia el proceso general por el que una serie de caracteres o rasgos que distinguen a un organismo son, en parte, influenciados por determinados factores (*genes*, ver más adelante) que se transmiten de generación en generación, es decir, que son heredados. Los genes son la unidad física y funcional básica de la herencia e intervienen directamente en la producción de proteínas específicas que, en su conjunto, conforman el desarrollo, funcionalidad y características de cualquier organismo. Son fragmentos o porciones dentro de la cadena de ADN de longitud variable.

El ADN es una molécula gigantesca que contiene toda la información genética específica de cada organismo y se encuentra en el núcleo de las células individuales y es en gran parte, el responsable de la forma y función de cada célula (Gallardo-Cabello, 2007). El ADN, por consiguiente, desempeña una doble función en la vida de un organismo. Ejerce el control sobre sus actividades metabólicas vitales para mantener el funcionamiento de su maquinaria corporal y determina la transmisión de sus caracteres hereditarios de una generación a otra, permitiendo que las especies sobrevivan durante miles de años (Gallardo- Cabello, 2007).

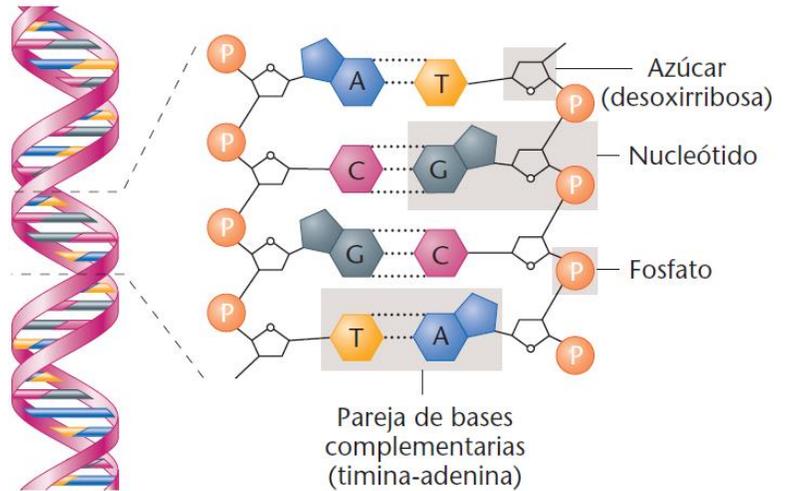
La **Figura 1A** muestra una imagen icónica de rayos X, obtenida por la química y física británica Rosalind Franklin. Esta imagen fue crucial en la descripción de la estructura del ADN, ya que le permitió inferir que el ADN debía tener dos cadenas, según sus anotaciones (Klug, 1968; Maddox, 2003). Posteriormente, el 25 de abril de 1953, James Watson y Francis Crick publicaron un artículo en la revista Nature titulado "La estructura molecular de los ácidos nucleicos", donde describieron la estructura de la doble hélice del ADN (Watson & Crick, 1953). Este hallazgo fue fundamental para entender cómo se almacena y se transmite la información genética y para comprender la replicación celular (Gallardo-Cabbello, 2007).

El ADN se conforma de dos sucesiones de polinucleótidos (larga cadena nucleótidos) unidos en una estructura muy particular en forma de doble hélice o una escalera de caracol. Un nucleótido es una subunidad que se compone de tres elementos: una de cuatro posibles bases nitrogenadas (adenina-A, guanina-G, timina-T o citosina-C) en forma de anillos y unidas a un azúcar de cinco carbonos (una desoxirribosa), y un grupo fosfato. Las bases nitrogenadas se encuentran emparejadas siempre del mismo modo: A-T, G-C unidos entre sí con puentes de hidrogeno. En nuestra analogía sobre la estructura del ADN vista como una escalera de caracol, los fosfatos representan el barandal, y los pares de bases junto con los puentes de hidrógeno serían cada uno de los escalones (ver **Fig 1B**). La secuencia específica de nucleótidos que conforman el ADN son las instrucciones para fabricar o sintetizar proteínas, que forman moléculas, órganos, sistemas y organismos por lo que el ADN contiene la información genética de todos los seres vivos, incluidos virus y bacterias (Krebs et al., 2014).

**Figura 1A**



**Figura 1B**



**Figura 1A**, reproducción de la fotografía de rayos X lograda por Rosalind Franklin. Tomada de (Klug, 1968)

**Figura 1B**, Representación esquemática de la estructura molecular del ADN, que ilustra la disposición de la doble hélice (a la izquierda) y de los componentes químicos que forman cada cadena (a la derecha). Las líneas punteadas entre las bases representan enlaces químicos débiles, denominados enlaces hidrogenados, que mantienen juntas las dos cadenas de la hélice del ADN. Tomado de (Klug, 2010)

La longitud del ADN varía dependiendo de cada organismo. El Consorcio Telomere-to-Telomere (T2T) presenta una secuencia completa de 3.055 millones de pares de bases de un genoma humano, T2T-CHM13. Se estima que, el genoma humano contiene 63494 genes (5.7%) de los cuales se estima que 19969 genes (0.4%) con 86,245 transcritos codifican proteínas (Nurk et al., 2022).

Los genes son secuencias de ADN codificante que, después de un complejo proceso de transcripción y traducción, finalmente llegan a la síntesis de proteínas. Se estima que los genes representan aproximadamente el 2% de toda la molécula de ADN (alrededor de 21,000 genes en los humanos) mientras que el 98% del material genético restante es ADN no codificante, es decir, que no se transcribe ni traduce y no llega a la síntesis de proteínas. Estas extensas regiones no codificantes tienen varias funciones: entre ellas, la de defender la integridad de las secuencias codificantes del ADN de peligros extrínsecos como la radiación, e intrínsecos como el envejecimiento fisiológico (Qiu et al., 2019); pero la función que más ha sido estudiada es la de regulación transcripcional que consiste en controlar el momento, la ubicación y la cantidad en

que se expresan los genes (Kinney et al., 2010). La regulación transcripcional ocurre mediante los llamados elementos reguladores o secuencias reguladoras; se han identificado diferentes elementos en estas secuencias de ADN no codificante, tales como potenciadores, promotores, silenciadores, entre otros, los cuales cada uno muestra características específicas y tiene diferente función en la regulación transcripcional (Meddens et al., 2019). Las regiones potenciadoras se localizan distales a los genes que regulan y pueden encontrarse hasta varias megabases de distancia del sitio de inicio de la transcripción; estas secuencias facilitan la fase de iniciación a partir de los promotores. Las regiones promotoras son elementos reguladores que se encuentran en el extremo 5' de un gen y están involucrados directamente con el inicio de la transcripción (Glubb & Innocenti, 2011). Las características que prevalecen entre los diferentes promotores incluyen un comportamiento de bases TATA entre 25 a 30 pares de bases y una secuencia anterior localizada por lo general en las posiciones 40 a 100 (Krebs et al., 2014; Lee et al., 1996). Junto a los potenciadores y promotores, hay otros elementos que no codifican, pero también están involucrados en la regulación de la expresión génica. Por ejemplo, los elementos silenciadores y aislantes están involucrados principalmente en la regulación negativa o regulación a la baja de la expresión génica impidiendo el inicio de la transcripción (Meddens et al., 2019). Las secuencias reguladoras inician su actividad cuando son reconocidas por proteínas específicas, a menudo denominadas como factores de transcripción (TF, por *transcription factor*). Los TF típicamente tienen un dominio de unión al sitio específico de ADN que consta de 6 a 10 pares de bases, así como un dominio efector y se les conoce como factores de transcripción vinculantes, por otro lado, existen TFs que no se unen directamente al ADN. En lugar de eso, interactúan con otros factores de transcripción, siendo coactivadores o corepresores, y pueden influir en la regulación génica de manera indirecta al modular la actividad de los factores de transcripción vinculantes. Mediante las interacciones entre los TFs y las regiones reguladoras se promueve o reprime el inicio de la transcripción de determinado gen o conjunto de genes (Glubb & Innocenti, 2011; Krebs et al., 2014; Wang et al., 2005). La regulación génica es clave para la capacidad de un organismo de responder a los cambios ambientales, por ejemplo, determinadas alteraciones en la secuencia del ADN en estas regiones reguladoras pueden modificar la actividad de elementos regulatorios, potencialmente el reconocimiento que los TF y la Polimerasa II tienen del sitio clave de unión y la expresión y eficiencia del transcrito, repercutiendo en el desarrollo de diversas enfermedades (Vockley et al., 2017; Wang et al., 2005), e incluso en la conducta humana como en rasgos de ansiedad y abuso de

sustancias (Zhang et al., 2004). En resumen, los niveles de expresión génica constantemente están sujetos a los diferentes elementos de regulación que forman parte de las extensas porciones de ADN no codificante y que son clave en el funcionamiento de los organismos.

## **Diferencias individuales**

Las diferencias entre los individuos de cualquier grupo son evidentes. Nos vemos, actuamos y nos sentimos únicos, a pesar de que, en promedio, aproximadamente el 99,5 % del ADN humano es el mismo en todos los individuos. Incluso nuestros antepasados, hermanos e hijos, con quienes compartimos la mayor cantidad de secuencias de ADN, son fenotípicamente diferentes de nosotros y entre nosotros (Read, 2017). Se ha encontrado que esas diferencias individuales entre miembros de la misma población representan aproximadamente el 85% de la diversidad genética general, y las diferencias entre poblaciones dentro del mismo continente representan entre un 5% y un 10% más. Sólo alrededor del 10% de la variación puede asignarse a diferencias entre grupos continentales (Romualdi et al., 2002).

Los humanos somos diploides, lo que significa que se tienen dos versiones para cada gen (uno heredado del padre y uno de la madre); a las formas alternativas o versiones en la secuencia de un gen, que podría ser un conjunto de bases o una sola base se le conoce como alelo (Read, 2017) los dos alelos en un par determinado pueden ser idénticos (en el caso de que sean homocigóticos) o diferentes (heterocigotos). Cada persona es única en cuanto a su combinación particular de alelos. El conjunto único de alelos de un individuo se conoce como su genotipo (la palabra “genotipo” también se usa para referirse a un subconjunto de genes o una pequeña parte de todo el genoma, que es relevante para el rasgo particular que se está estudiando). El genotipo contribuye en expresar un conjunto único de rasgos y características observables de un organismo llamados fenotipo.

En algunos casos, los alelos se comportan de una manera aditiva: cada alelo contribuye a la variación de un fenotipo de manera medible. Una forma de pensar en la variación genética aditiva es con la metáfora de una comida compartida, imaginemos que cada persona trae un plato; el grado en que la comida es un éxito culinario depende del sabor de los aperitivos individuales, guisos y postres. En otros casos, los alelos no son aditivos. Un efecto no aditivo ocurre cuando los dos alelos para un gen son diferentes y uno tiene dominio sobre el otro por lo que su genotipo

influye más fuertemente sobre el fenotipo. Así los efectos aditivo y no aditivo caracterizan la relación no sólo entre los dos alelos para un gen (los dos alelos en un locus), sino también entre alelos de diferentes genes (alelos en lugares diferentes).

los humanos somos una especie increíblemente diversa y estamos en constante evolución. Esto significa que, con el tiempo, se producen cambios en la proporción o frecuencia con la que un alelo específico de un gen se encuentra en una población en relación con todos los alelos para ese gen en la misma población. La evolución puede ser el resultado de la selección natural, que implica la supervivencia y reproducción de los individuos con ciertos rasgos o alelos que les proporcionan una ventaja adaptativa. Estos rasgos tienden a transmitirse a las generaciones futuras con mayor frecuencia que las características menos favorables.

Además de la selección natural, la evolución también puede ser el producto de un proceso de cambios aleatorios que afectan la frecuencia de los alelos en una población a lo largo del tiempo. Estos cambios se deben a fluctuaciones que no necesariamente están relacionadas con la adaptación a un entorno específico, sino más bien con la reproducción y la transmisión de genes a la siguiente generación. A este mecanismo de diversidad se le conoce como deriva genética. El resultado de estos y otros procesos evolutivos es la diversidad o variabilidad genética que se puede observar entre los individuos de una especie.

La variabilidad genética confiere a cada miembro de una especie determinada una singularidad única e irrepetible. Es bien sabido que las variaciones genéticas subyacen a la gran diversidad fenotípica que conocemos, como el color de ojos y cabello, y no solo a rasgos físicos. Por lo tanto, no hay duda de que los genes también contribuyen a modificar nuestro carácter, personalidad y vulnerabilidad, considerando además la influencia de factores epigenéticos, es decir, la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y la expresión de microARN transmitida de padres a hijos.

## **Polimorfismos Genéticos**

En los últimos años, los polimorfismos genéticos han generado mucho interés en campos científicos relacionados tanto con la salud pública como con las diferencias individuales en la

cognición. Los polimorfismos genéticos son el tipo más común de variación genética en los seres humanos y brindan información sobre las fuerzas selectivas evolutivas que han actuado para crear la diversidad (Hunt et al., 2009; Pavan & Sturm, 2019). A las diferentes posibilidades de nucleótidos en un sitio específico del genoma se le conoce como "polimorfismo". Se define como la ocurrencia de una variación en la secuencia del ADN entre los individuos de una población. Los polimorfismos son versiones alternativas que se manifiestan con cierta frecuencia dependiendo de cada población. Estas variantes pueden ser neutras desde el punto de vista funcional (alteraciones en la secuencia del ADN que aparentemente carecen de un efecto funcional o de una repercusión significativa) o pueden tener efectos menos sutiles en la función y generar predisposición a enfermedades (Hunt et al., 2009). En la gran mayoría de los polimorfismos su impacto puede ser tan sutil que aún no comprendemos completamente cómo detectarlo (Greenwood & Parasuraman, 2003), sin embargo, mediante estudios de asociación como la presente investigación son buenas aproximaciones a su entendimiento. Los polimorfismos son definitivamente una forma de variabilidad genética dentro de una población.

Hay tres tipos principales de polimorfismos genéticos: polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), inserción-delección y polimorfismos de restricción en la longitud de los fragmentos repetidos.

Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) son el tipo de variación más común en el genoma humano (Ramírez-Bello & Jiménez-Morales, 2017), y ocurren cuando se sustituye un solo nucleótido, común en una población por otro menos común en un sitio específico del genoma. Un polimorfismo ocurre en al menos una de cada 100 personas.

La variación entre los individuos y su conjunto de polimorfismos se abordó sistemáticamente en el proyecto HapMap, lo que resultó en la identificación de 3.1 millones de polimorfismos de un solo nucleótido humanos evaluando a 270 individuos de 4 poblaciones principales (Frazer et al., 2007) y más adelante con 1092 individuos de 14 poblaciones (Altshuler et al., 2012). Pensemos que nuestro genoma contiene 3000 millones de letras (bases nitrogenadas), así que el 1% son diferentes entre dos personas, lo equivalente a 30 millones de letras diferentes. Esa cantidad son aproximadamente las variaciones genéticas naturales (o polimorfismos) en la población. Claro que, ese porcentaje varía, pero lo cierto es que se considera un polimorfismo si este se presenta en al menos el 1% de la población mundial en promedio (Frazer et al., 2007). Hay polimorfismos que pueden estar presentes en el 10%, en el 20%, o en el 50% (cualquier número hasta 50%).

El impacto de un polimorfismo en la salud y la enfermedad es altamente variable, dependiendo de su ubicación en el genoma y su efecto en la función de las proteínas codificadas por los genes. Mientras algunos polimorfismos pueden tener efectos significativos, otros pueden ser neutrales o tener efectos leves o moderados. Por ejemplo, la mutación del gen HTT (Huntingtin) que consiste en una secuencia repetida puede determinar la probabilidad de padecer la enfermedad de Huntington. Esta enfermedad, heredada de forma autosómica dominante, ocurre cuando la secuencia de trinucleótidos CAG se repite más de 35 veces. En personas sanas, la secuencia se repite de 10 a 35 veces, mientras que, en personas con la enfermedad, se repite de 36 a más de 120 veces. Además, algunos polimorfismos se han relacionado con el riesgo de padecer enfermedades como la Enfermedad de Alzheimer (Bekris et al., 2010; Fenesi et al., 2017), diabetes tipo 2 (de Krom et al., 2007; Qi et al., 2008) y enfermedad de Parkinson (Fang et al., 2019), que se conocen como patologías polimórficas debido a que los síntomas, la gravedad y la progresión de la enfermedad pueden variar significativamente de una persona a otra y están influenciados por varios polimorfismos. Por otro lado. En la farmacología, la investigación para identificar polimorfismos ha resultado tener diversos usos, portar cierto alelo en determinado SNP puede acelerar la eliminación de cierto fármaco de la circulación a un ritmo muy diferente al de aquellos con el alelo alternativo y, por lo tanto, conocer el alelo de un paciente en ese SNP puede ser una consideración importante al elegir una dosis de fármaco adecuada (Krebs et al., 2014). Sin embargo, el impacto más generalizado de los polimorfismos está relacionado con la diversidad genética dentro de una especie (Novembre, 2022). La diversidad genética es importante porque permite a las poblaciones adaptarse a cambios ambientales y evolucionar con el tiempo (Novembre, 2022).

## **Enfoques de estudio en genética de la conducta**

Hay esencialmente cuatro enfoques para encontrar y estudiar genes con efectos en la conducta. El primero se basa en la vinculación o asociación de variantes genéticas naturales con alguna conducta en particular. El segundo se basa en medir los efectos sobre la conducta de mutaciones genéticas inducidas. El tercero, se basa en medir los efectos sobre la conducta de reducir o bloquear la traducción de la molécula de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) a

proteínas. Y el cuarto, se basa en correlaciones conductuales con la transcripción en ARNm de uno o más genes (Maxson, 2012).

El enfoque que se basa en relacionar variantes genéticas naturales con el comportamiento es una aproximación metodológica frecuentemente empleada en el campo de genética de la conducta. Esta aproximación ha generado evidencia consistente que respalda la contribución de genes específicos a una amplia variedad de conductas y procesos cognitivos (Ayorech et al., 2016).

Son dos las formas más ampliamente usadas para medir los efectos que variantes genéticas ocurridas naturalmente pueden ejercer en alguna conducta en particular. La primera, consiste en encontrar uno o varios *locus* de rasgos cuantitativos (QTL), es decir, a localizar uno o varios sitios específicos a lo largo de los cromosomas que significativamente tienen efecto sobre la variación cuantitativa (continua) en un fenotipo (Maxson, 2012). Cada locus o sitio dentro de un análisis QTL tendrá un tamaño de efecto variable en el fenotipo. Para fenotipos complejos, el tamaño del efecto suele ser relativamente pequeño (Plomin et al., 2013). El punto de partida de este enfoque de genética molecular es recolectar ADN, ya sea de familias o muestras de individuos no emparentados de la misma población, y medir directamente el genotipo (una o más variantes) para estudiar su relación con el fenotipo. El proceso de medición de genotipos se denomina *genotipado*, donde obtenemos el genotipo para uno o más marcadores (variantes de ADN o polimorfismos) en cada individuo (Plomin et al., 2013). Este enfoque depende de marcadores de ADN bien espaciados en todos los cromosomas, como los polimorfismos de un solo nucleótido; (Maxson, 2012; Plomin et al., 2016).

El segundo tipo de estudio consiste en correlacionar las variantes de la secuencia de ADN en las regiones reguladoras, codificantes o no codificantes de un gen con la conducta. Este enfoque depende de conocer una parte de, si no toda, la secuencia de ADN del genoma e identificar variantes de una secuencia de ADN (Maxson, 2012). Diversos estudios han utilizado este enfoque aprovechando la disponibilidad de secuencias desde genomas completos o algunos genes y han asociado variantes genéticas con diversas conductas o patologías, por ejemplo, variantes del gen DRD4 (gen que codifica el Receptor de dopamina D4) se correlacionaron con la gravedad del déficit de atención e hiperactividad de tal forma que, a mayor número de variantes, mayores puntajes de sintomatología relacionada con el trastorno (Nikolas & Momany, 2017). Variantes del tipo polimorfismos de fragmentos repetidos en el gen HTT (el gen de la enfermedad de Huntington) se

correlacionó negativamente con la edad en que la enfermedad se manifiesta: a mayor número de fragmentos repetidos, menor la edad de inicio de la enfermedad (Hong et al., 2021).

Los análisis de asociación genómica de rasgos complejos exigen herramientas estadísticas que sean capaces de detectar pequeños efectos de variantes comunes y raras y modelar efectos de interacción complejos y, sin embargo, que sean computacionalmente factibles (Visscher et al., 2017). La herencia de rasgos complejos puede ocurrir de dos formas fundamentales: a través de la combinación de múltiples variantes genéticas con efectos pequeños, pero acumulativos, o mediante la influencia de alelos específicos que pueden expresarse de manera dominante en la manifestación del fenotipo. Para comprender mejor esta herencia, se han desarrollado dos modelos estadísticos clave: el modelo aditivo y el modelo de dominancia, modelos que se explican a continuación.

## **Modelo aditivo y dominante**

Un modelo estadístico comúnmente utilizado en genética de la conducta para estimar la influencia de los alelos en la variabilidad de un fenotipo de estudio son los llamados modelos aditivos y de dominancia (Visscher et al., 2017). En el modelo aditivo, los efectos de los alelos se suman y se asume que los dos alelos tienen una contribución a la expresión del rasgo, independientemente de su origen genético (paterno o materno). En contraste, en el modelo de dominancia, el efecto de un alelo depende de su interacción con otro alelo en el mismo locus. En otras palabras, el efecto de un alelo dominante es diferente al efecto de un alelo recesivo y puede depender del origen genético de los alelos (paterno o materno). Los modelos aditivos parecen ser los más comúnmente utilizados en los estudios de asociación en genética de la conducta de rasgos complejos, porque permite descomponer la variación de un rasgo en múltiples componentes genéticos y ambientales aditivos (VanRaden, 2008). Esto facilita la identificación de genes específicos que contribuyen al rasgo. Además, el modelo aditivo es más fácil de interpretar y aplicar en comparación con otros modelos genéticos más complejos y no aditivos (VanRaden, 2008).

## **Polimorfismos y cognición**

Se ha constatado que las variaciones genéticas están intrínsecamente vinculadas a una amplia diversidad de fenotipos complejos, abarcando incluso aspectos como la cognición. Este último término hace referencia a todos aquellos procesos esenciales destinados a la comprensión y la interacción con el entorno que nos rodea.

De acuerdo con la Asociación Americana de Psicología: "La cognición se refiere a todos los procesos mediante los cuales la información sensorial se transforma, reduce, elabora, almacena, recupera y utiliza. Es la acción o proceso mental de adquirir conocimiento y comprensión a través del pensamiento, la experiencia y los sentidos." Por su parte la Enciclopedia de Filosofía de Stanford define a la cognición como "aquellos procesos mentales y las actividades involucradas en la adquisición, el almacenamiento, la recuperación y el uso de información. Abarca la percepción, la atención, la memoria, el razonamiento, la resolución de problemas, la toma de decisiones y otros procesos de orden superior".

La investigación ha identificado varios polimorfismos genéticos que están relacionados con diferencias individuales en la cognición, incluida la memoria, el lenguaje, la atención y la inteligencia. Algunos de los polimorfismos genéticos que han sido constantemente estudiados son la variante genética conocida como COMT Val158Met, del gen que codifica para la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT), responsable de la degradación de neurotransmisores como la dopamina y norepinefrina. Este polimorfismo consiste en la sustitución de un aminoácido de valina (Val) por uno de metionina (Met) en la posición 158 de la estructura de la enzima. La enzima COMT participa en la modulación de los niveles de dopamina en la corteza prefrontal y se ha encontrado que el alelo Met afecta la termoestabilidad de la enzima y tiene una actividad enzimática de tres a cuatro veces reducida. Por lo tanto, se espera que los homocigotos para el alelo Met (de baja actividad) tengan niveles de dopamina prefrontal más altos y sostenidos, mientras que los individuos homocigotos para el alelo Val (de alta actividad) tengan niveles más bajos de dopamina endógena (Weiss et al., 2014).

Debido a la importancia del polimorfismo COMT Val158Met en el metabolismo de la dopamina en la región prefrontal, se han llevado a cabo diversos estudios para investigar su posible relación con trastornos psiquiátricos y neurológicos complejos, como la esquizofrenia, el trastorno por déficit de atención y la enfermedad de Parkinson (Fang et al., 2019). Además, este

polimorfismo también se ha asociado con diferencias individuales en funciones cognitivas (Barnett et al., 2007; Weiss et al., 2014).

Un ejemplo relevante es el estudio realizado por Barnett y colaboradores, quienes llevaron a cabo un metaanálisis con la participación de 1088 individuos. Los resultados revelaron que los participantes homocigotos para la variante Met mostraron un mejor desempeño en la Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin (Barnett et al., 2007), una tarea neuropsicológica ampliamente utilizada para evaluar la flexibilidad cognitiva (Kopp et al., 2021). Además, Egan y colaboradores utilizaron la misma tarea en una muestra que incluía tanto a individuos sanos como a pacientes con esquizofrenia. Descubrieron que aquellos con el genotipo Val/Val tuvieron un rendimiento menos eficiente en comparación con aquellos con los genotipos Val/Met y Met/Met. También se observó que el alelo Met explicaba el 4.5% de la variabilidad en el desempeño de la tarea (Egan et al., 2001). Estos hallazgos respaldan la noción de que el polimorfismo COMT Val158Met puede influir en la cognición, particularmente en la flexibilidad cognitiva.

La variante genética conocida como BDNF Val66Met es otro polimorfismo que constantemente se ha asociado con diferencias individuales en algunas funciones cognitivas incluyendo memoria y aprendizaje tanto en voluntarios sanos como en pacientes con patologías psiquiátricas como esquizofrenia y trastorno bipolar (Scotti-Muzzi et al 2023); es un polimorfismo de un solo nucleótido que consiste en el cambio de una G por una A en la posición 196 del gen que codifica el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por Brain-derived neurotrophic factor) y que resulta en el cambio del aminoácido valina a una metionina en la posición 66 de la proteína (Notaras et al., 2015) y que resulta en translocación y secreción deficiente de BDNF (Egan et al., 2003b). Numerosos estudios han encontrado que los participantes con una o más copias del alelo Met muestran un menor desempeño en diversas tareas que miden la función cognitiva en adultos jóvenes sanos en comparación con los homocigotos Val (Dincheva et al., 2012; Egan et al., 2003b; Gong et al., 2009; Lamb et al., 2015; Miyajima et al., 2008; Notaras et al., 2015). Lamb y colaboradores evaluaron la interacción entre el polimorfismo BDNF Val66Met y la eficiencia en la memoria, particularmente en la capacidad de reconocimiento de rostros; los homocigotos Val tuvieron mayor porcentaje de respuestas correctas en comparación con los portadores de al menos un alelo Met (Lamb et al., 2015). Resultados en el mismo sentido se encontraron también en una tarea de reconocimiento de dígitos, memoria espacial (Gong et al., 2009) y memoria episódica (Egan et al., 2003b, 2003a).

Aunque todavía no hemos alcanzado una comprensión completa de cómo algunos polimorfismos influyen en la cognición y los mecanismos subyacentes, se ha avanzado en nuestra apreciación de que la información genética no controla directamente un fenotipo tan complejo como las funciones cognitivas. En cambio, el genotipo parece ejercer su influencia a través de fenotipos intermedios, como los niveles de expresión de proteínas específicas, su capacidad de interacción entre proteínas y la composición y plegamiento tridimensional de las mismas. Estos fenotipos intermedios, en algunos organismos, pueden ser medidos de manera sistemática, lo que nos permite establecer hipótesis y explorar una posible conexión más directa entre las variaciones genéticas y los aspectos cognitivos (Bi et al., 2017). A pesar de la complejidad inherente, los estudios de asociación genética con polimorfismos nos proporcionan valiosas pistas para descifrar los mecanismos subyacentes a fenotipos tan complejos como lo son las funciones cognitivas. Cabe señalar que la influencia de los polimorfismos genéticos en la cognición no es determinista y su efecto puede ser modulado por factores ambientales. Por ejemplo, se ha encontrado que el polimorfismo epsilon 4 del gen APOE (gen que codifica una proteína llamada apolipoproteína E) se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer con respecto a la variante epsilon 3; pero este riesgo puede reducirse por medio de la actividad física (Fenesi et al., 2017). En conclusión, aunque existen asociaciones entre los polimorfismos genéticos y las variaciones individuales en la cognición, éstas no son determinantes y son influenciadas por factores ambientales y por la historia de aprendizaje propia del individuo. Es un campo de investigación en constante evolución que tiene implicaciones importantes para la comprensión de la base genética de la cognición humana.

Las diferencias individuales en la atención son de gran interés dentro de las funciones cognitivas. Esto se debe a que la atención es considerada un proceso cognitivo superior, dado su carácter complejo y multifacético, además de ser susceptible de influencia por factores tanto intra como extra-organísmicos. La atención desempeña un papel fundamental en la regulación y dirección de los mecanismos involucrados en el procesamiento de la información y en el funcionamiento del sistema sensorial, lo que a su vez afecta el desempeño de otras funciones cognitivas (Rueda, Posner, et al., 2005; Rueda, Rothbart, et al., 2005).

## Atención

En todo momento, se recibe información del mundo que nos rodea a través de nuestros sistemas sensoriales, lo que genera un bombardeo constante de estímulos de diferente tipo y que requieren ser filtrados. De tal forma que no es posible procesar toda esa información al mismo tiempo. Si bien los seres humanos contamos con órganos sensoriales especializados en la habilidad de detectar y recibir (sensación) e interpretar (percepción) la información, la atención es un proceso cognitivo básico para la selección de estímulos que guiarán la supervivencia y la respuesta oportuna a las demandas del medio (Londoño, 2009). La atención nos permite seleccionar únicamente aquella información que es pertinente o relevante para el individuo en un momento determinado (Smith & Kosslyn, 2008; Stevens & Bavelier, 2012). Esta capacidad o habilidad de filtro es un proceso psicológico básico que nos permite percibir, procesar y tomar decisiones ante cualquier actividad (Londoño, 2009).

Mientras leemos el presente texto, a nuestro alrededor posiblemente ocurren una serie de situaciones, quizá un par de personas se encuentran conversando; nuestra mascota juega frente a nosotros, se reproduce música en la misma habitación, hay olor a café o se encuentre encendido el televisor, etc. No obstante, ante las situaciones que ocurren en paralelo a nuestra lectura, nosotros voluntariamente decidimos focalizar nuestra atención hacia un objetivo determinado, lo que llamamos atención intrínseca, atención guiada por objetivo o atención *top-down* (arriba-abajo). Este mecanismo atencional es evocado por la intencionalidad y depende de los intereses y conocimientos previos del sujeto (Corbetta & Shulman, 2002). La atención también puede guiarse por eventos extrínsecos, por ejemplo, si mientras leemos este texto, suena la alarma sísmica, sería un evento inesperado, novedoso o sobresaliente que provocará que dirijamos nuestra atención hacia la fuente del sonido, independientemente de nuestro objetivo previo. Otro ejemplo menos extraordinario es cuando, repentinamente, alguien nos pide prestar atención a algo en específico. En este caso, la atención es impulsada por un cambio en la estimulación proveniente del entorno (la voz de la persona, en este ejemplo particular). Cuando esto sucede, lo llamamos atención exógena, involuntaria, atención impulsada por estímulos o atención *bottom-up*. Este mecanismo de atención es tanto anatómico como cognitivamente diferente de cuando elegimos a qué y dónde prestar atención, porque tenemos una expectativa sobre el entorno o una meta o intención generada internamente (Corbetta & Shulman, 2002). La atención guiada por estímulos se despliega muy

rápidamente y depende exclusivamente de las propiedades del estímulo sensorial. Por el contrario, la atención guiada por objetivo o *top-down* es más lenta y requiere más esfuerzo para desencadenarse (Baluch & Itti, 2011).

Ambos mecanismos atencionales se han estudiado principalmente por separado debido a la dificultad de integrar ambos en una sola tarea sin que ocurra solapamiento, y se ha observado ausencia de correlación en el desempeño entre ambos tipos de tareas atencionales, sugiriendo que son dos mecanismos atencionales que operan en forma independiente (Pinto et al., 2013). No obstante, en escenarios del mundo cotidiano, estos dos mecanismos están en constante interacción para mediar los cambios en el foco de atención de un momento a otro según sea requerido, ambos mecanismos interactúan activa y dinámicamente para controlar dónde, cómo y a qué debemos poner atención (Corbetta & Shulman, 2002; McMains & Kastner, 2011). Aunque la razón o el origen que desencadena cada uno de los mecanismos de atención es diferente, los efectos son en gran medida los mismos. En ambos mecanismos atencionales (*top-down* y *bottom-up*), los estímulos atendidos son los que recibirán un procesamiento preferencial (Pinto et al., 2013).

Dirigir u orientar los mecanismos atencionales hacia un estímulo determinado significa que se prioriza su entrada sensorial. Esto conduce a una mayor respuesta neuronal, lo que tiene consecuencias funcionales, como que se favorece su procesamiento, identificación física y ubicación con respecto al cuerpo para su posterior interpretación (Rueda et al., 2021). En nuestro ejemplo de atender un texto, el lector tiene un objetivo que va a guiar su comportamiento, voluntariamente usará sus recursos atencionales a observar, leer, comprender, memorizar, aprender y quizá ejecutar alguna tarea; para ello, primordialmente se requerirán mecanismos de atención *top-down*.

Estudios de neuroimagen sugieren que ambos mecanismos atencionales están controlados por dos redes neuronales distintas: la red que se centra en la corteza dorsal parietal posterior y frontal, participa en la selección voluntaria de la información y las respuestas sensoriales (atención *top-down*) y la atención *bottom-up*, red que está en gran medida lateralizada hacia el hemisferio derecho y se centra en la corteza temporoparietal y ventral-frontal, participa durante la detección de eventos sensoriales conductualmente relevantes, particularmente cuando son sobresalientes e inesperados (Corbetta & Shulman, 2002). Sin embargo, trabajos recientes sugieren que la red dorsal puede estar involucrada tanto en la atención *bottom-up* como *top-down* (Bowling et al., 2020).

Los términos de atención *top-down* y *bottom-up* depende de la direccionalidad, jerarquía y retroalimentación en la comunicación de las proyecciones neuronales que conforman cada red. Surgen a raíz de un sistema jerárquico formado por redes con una estructura piramidal, en cuya base estarían situados los procesos atencionales más pasivos e involuntarios, mientras que los procesos atencionales con mayor peso cognitivo, de tipo activo y voluntario estarían situados en la cúspide. Los procesos atencionales más pasivos e involuntarios se localizan en áreas más profundas del encéfalo (tronco cerebral, subcortex, tálamo), mientras que los que tienen un mayor componente cognitivo y motivacional dependen más de la corteza cerebral (Portellano-Pérez & García-Alba, 2014). La atención *top-down* es una descripción de los cambios en la actividad neuronal que ocurren después del proceso de selección (Thiele & Bellgrove, 2018). Desde un nivel micro, se sugiere que es mediada por muchas más neuronas que se proyectan hacia el tálamo desde la corteza que viceversa; y desde un punto de vista macro, la acción de determinar qué es relevante y qué no está relacionada con las intenciones del sujeto, y requiere de una evaluación de la situación, que son variables psicológicas de nivel jerárquico superior, y que determinan cómo procedemos; por ejemplo, determinar primero hacia dónde dirigimos la mirada o activar los músculos relevantes para la tarea. En este ejemplo, existe un control de arriba hacia abajo de la corteza visual humana por parte de la corteza frontal y parietal en la atención visual (Ellis, 2019). Los beneficios conductuales asociados con la selección atencional de arriba hacia abajo son entonces una propiedad emergente de los cambios de actividad en neuronas individuales y en poblaciones neuronales que ocurren dentro de un área y entre múltiples áreas (Thiele & Bellgrove, 2018).

Desde el inicio del estudio de la atención en el campo de la psicología experimental por parte de William James en 1954, se han descrito multitud de aproximaciones teóricas de la atención. No entraremos en la explicación minuciosa de ellos, pero se describen brevemente en la **Tabla 1**. Como se puede observar, los primeros modelos teóricos difieren principalmente en determinar el momento exacto en el que se propone ocurre la selección o el filtrado de la información (Londoño, 2009), ya sea en un momento temprano o tardío del procesamiento de la información; no obstante, los primeros modelos comparten la alegoría de un filtro o cuello de botella como idea esencial para que ocurra la selección. Otros modelos postulan que la atención tiene características similares a las de una linterna, cuyo foco de luz se desplaza por el campo visual de manera que la información que cae dentro de la región iluminada será fácilmente

procesada mientras que la que cae fuera no lo es (Eriksen & Eriksen, 1974) y también se ha propuesto un modelo tripartita de la atención que sugiere que existen tres subsistemas o componentes específicos de la atención.

**Tabla 1:** Modelos teóricos de la atención

| Autor y año             | Modelo  |
|-------------------------|---|
| Broadbent,1958          | Modelo de filtro. El filtro o “cuello de botella” ocurre al principio del procesamiento perceptivo y se basa en las propiedades físicas de los estímulos (tono, ubicación espacial, etc). Cierta cantidad de la información no seleccionada se mantiene en un almacén temporal, la cantidad y el detalle son limitados y no se puede precisar el significado semántico.   |
| Deutsch y Deutsch,1963  | Modelo de pertinencia. Es un modelo de filtro tardío, es decir, propone que los estímulos que son percibidos son previamente sometidos a un análisis de pertinencia y la selección (el “cuello de botella”) se produce casi al dar la respuesta.  |
| Treisman,1964           | Modelo de atenuación. Afirma que la información desatendida es atenuada, pero no rechazada totalmente; por lo tanto, la atenuación de los estímulos desatendidos hace difícil, pero no imposible, extraer contenido significativo de entradas irrelevantes, siempre que los estímulos aún posean suficiente "fuerza" después de la atenuación para pasar por un proceso de análisis jerárquico. En este modelo, la información se procesa en dos fases, la primera, antes de pasar el filtro, en la cual se hace la extracción de rasgos (intensidad, tonalidad, etc.) y la segunda, después del filtro, en la cual se produce la clasificación semántica del estímulo. |
| Norman, 1968            | Modelo de pertinencia. La selección del mensaje depende del conjunto de sus características sensoriales, de las expectativas del organismo y de los recursos disponibles. La atención es, en este modelo, un mecanismo de abajo-arriba guiado por las expectativas cognitivas de la persona.  |
| Kahneman,1973           | Modelo de capacidad limitada. Propone la existencia de un límite superior para el número de cosas que se pueden hacer en forma simultánea, lo cual implica un procesador central de capacidad limitada que determina la actividad a realizar entre las muchas posibles y de evaluar las demandas de capacidad o cantidad de esfuerzo necesario para la realización de la tarea. En este modelo los estímulos compiten por alcanzar la mayor cantidad posible de recursos.   |
| Eriksen y Eriksen, 1974 | Modelo de foco de luz (i.e., <i>spotlight</i> ). Utiliza la analogía con un foco, de tal forma que cualquier información que caiga dentro de la región iluminada por dicho foco será fácilmente procesada; mientras que cualquier otra que caiga fuera de esa región, no será procesada.  |
| Lavie, 1995             | Esta teoría combina elementos de la selección temprana y tardía al enfocarse en la carga perceptual como el factor determinante en la percepción selectiva. El autor sugiere que la percepción selectiva ocurre cuando existe una carga sustancial de información relevante que supera la capacidad de procesamiento de la atención. En otras palabras, cuando la atención se ve sobrecargada por la información  |

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
|                                  | relevante, se produce una selección temprana de estímulos, lo que significa que solo los estímulos relevantes se procesan, y los estímulos irrelevantes se excluyen. Si la carga de información relevante es baja y no sobrecarga la capacidad de atención, los estímulos irrelevantes pueden capturar la atención y ser procesados.  |
| Posner, Petersen y Raichle, 1990 | Teoría atencional. Es un modelo integrador que está compuesta por tres sistemas o redes atencionales: la red atencional posterior (encargada de la orientación), la red atencional anterior (encargada del control ejecutivo) y la red de alerta o vigilancia (encargada de producir y mantener el estado de alerta). Aunque estas redes operan de manera conjunta en la mayor parte de las actividades cotidianas, los datos experimentales han permitido identificar sus componentes en términos neuroanatómicos, así como aislar la función de cada uno de ellos.  |
| Corbetta y Shulman, 2002         | Proponen la existencia de dos redes cerebrales parcialmente independientes que desempeñan dos tipos de funciones diferentes y complementarias en el control de la atención. Un sistema denominado top-down, incluye la participación bilateral de la corteza intraparietal y la corteza frontal superior, y se encarga de seleccionar el estímulo de acuerdo al objetivo. El otro sistema denominado bottom-up, incluye a la corteza temporo parietal y la frontal inferior, es ampliamente lateralizada al hemisferio derecho y se especializa en la detección de estímulos comportamentalmente relevantes o novedosos, particularmente cuando son sobresalientes o inesperados (atención guiada por el estímulo). Ambos sistemas atencionales están en constante interacción. |

Adaptado de Londoño (Londoño, 2009)

Con la intención de integrar el conocimiento disponible, a estos modelos teóricos con ciertas características en común se les conoce como *modelos de atención selectiva*. En la actualidad, se han propuesto un sinnúmero de definiciones para el concepto de atención selectiva (Gazzaley & Nobre, 2012; Markett et al., 2022; Suo et al., 2021); no obstante, para fines del presente trabajo, vamos a definir a la atención selectiva como la capacidad para seleccionar, de entre varias posibles, solo la información relevante a procesar de acuerdo con un objetivo e ignorar el resto de la información que es potencialmente distractora, de acuerdo a experiencias previas con el mismo tipo de información (Corbetta & Shulman, 2002; Posner & Petersen, 1990). Cabe mencionar que la atención selectiva, de acuerdo con su definición, está guiada por mecanismos de atención endógena o *top-down*, ya que se desencadena en función de metas y objetivos.

De los modelos de atención, revisaremos con más detalle el modelo propuesto por Posner y Boies en 1971 (Posner & Boies, 1971); posteriormente reformulado con Posner y Petersen en 1990 (Petersen et al., 1990), nombrado *Teoría de las redes atencionales (Attention Network Theory, ANT)*. Es un modelo de los más influyentes y estructurados en el estudio de la atención que ha

evolucionado desde sus inicios y, que constantemente, ha buscado sustento neurofisiológico y anatómico funcional al integrar evidencia proveniente de un amplio rango de métodos y técnicas utilizadas en el campo de las neurociencias, como por ejemplo, estudios conductuales basados en la tasa de acierto y el tiempo de reacción (Fan et al., 2002), las técnicas de neuroimagen (Mannarelli et al., 2019; Saito et al., 2022) y los estudios genéticos (Rueda, Posner, et al., 2005), por lo que se mantiene muy vigente (Luna et al., 2021).

*La Teoría de las redes atencionales* ha estado en constante formación y es un intento por estructurar, organizar e integrar teóricamente la diversidad de concepciones sobre atención, para entender cómo funcionan las redes de atención en el cerebro y cómo interactúan entre sí (Posner & Petersen, 1990; Posner & Rothbart, 2007).

Los autores retomaron los postulados y las tareas experimentales de las aproximaciones teóricas de la atención selectiva existentes en aquellos momentos de su creación y llegan a la conclusión de que, sin importar la teoría específica, en general existe coincidencia en tres principales aspectos. El primero es que la atención requiere de la capacidad del individuo para mantenerse responsivo por un periodo de tiempo incluso en presencia de distractores y en tareas monótonas; el segundo aspecto involucra la habilidad para seleccionar la información de una modalidad sensorial en particular, una localización específica o un contenido, en lugar de otros; y el tercero, se refiere a que la capacidad de procesamiento de la información es limitada (Posner & Boies, 1971). Más adelante, el modelo evolucionó y estos tres aspectos de la atención fueron redefinidos como componentes de la atención: Alertamiento, Orientación y detección del conflicto o Control Ejecutivo (Petersen et al., 1990; Posner & Petersen, 1990). En esta teoría integradora, cada componente desempeña diferentes funciones, pero están interrelacionados en función del desempeño de la atención (Posner & Petersen, 1990). El componente de alertamiento es definido como la capacidad de alcanzar y mantener un estado de alerta (capacidad de responder a la estimulación sensorial). El componente de orientación permite seleccionar una entrada sensorial para incrementar la probabilidad y eficiencia del procesamiento de dicho estímulo, y el control ejecutivo se define como la resolución de conflicto entre posibles respuestas (Fan et al., 2002).

El modelo de los tres componentes de Posner y Petersen constituye uno de los modelos que en la actualidad goza de gran aceptación (de Souza et al., 2021) y hoy en día existe relativo acuerdo en mantener la existencia de tres elementos constitutivos de los mecanismos de la atención, los cuales participan de forma activa e interna en el procesamiento de la información de cualquier

modalidad sensorial (Londoño, 2009). La principal fortaleza sobre de la teoría de los tres componentes de atención es que se ha podido identificar a tres redes anatómica y funcionalmente distintas que subyacen a los componentes teóricos por lo que se le dio el nombre de teoría de las redes atencionales (Fan et al., 2002). El término “red” se refiere a un conjunto de redes de conectividad neuronal intrínsecas en el cerebro en reposo (Laird et al., 2011).

En 2001, Posner y sus colegas del Instituto Sackler de Psicobiología del Desarrollo desarrollaron e implementaron una herramienta para evaluar y medir a los tres componentes teóricos, la Tarea de red de la atención (ANT por sus siglas en inglés Attention Network Test). La tarea se describió completamente en un artículo del *Journal of Cognitive Neuroscience* de 2002 titulado: “Probando la eficiencia y la independencia de las redes atencionales (Fan et al., 2002) que se considera como el documento de lanzamiento de la ANT (de Souza et al., 2021). Influenciado por las ideas de Posner y Petersen, la prueba presentada por Fan et al. (2002) asume implícitamente que la alerta, la orientación y el control ejecutivo podrían aislarse para su estudio (de Souza et al., 2021).

Las dos primeras publicaciones que usaron esta prueba exploraron la heredabilidad de las redes de atención usando gemelos (Fan et al., 2001), neuroimagen y psicofarmacología para encontrar genes candidatos asociados con las redes de atención (Fossella, Posner, et al., 2002). La tarea ANT ha tenido gran impacto en la comunidad científica y se han desarrollado múltiples pruebas y versiones a partir de la original (Ishigami & Klein, 2015; Luna et al., 2021; Saito et al., 2022). A continuación, se describe la ANT según la versión más popular, propuesta por Fan et al. (2002) junto con algunos otros paradigmas experimentales para el estudio de la atención.

## **Paradigmas experimentales en el estudio de la atención.**

El desarrollo a lo largo de la historia del concepto de atención, sus modelos teóricos y la conceptualización sobre los sistemas de atención endógena y exógena han ido de la mano del perfeccionamiento de paradigmas conductuales que son herramientas válidas y confiables para evaluar y medir a la atención y necesarios en la investigación experimental,

- **La Tarea de Red Atencional**, conocida como ANT, es una tarea conductual que se desarrolló a partir de la teoría de redes de la atención (alertamiento, orientación y detección de la incongruencia o conflicto). La idea fue crear una tarea que conjuntara los tres

componentes atencionales, pero que también permitiera evaluar la eficiencia en el desempeño y determinar las redes neuronales que subyacen a cada uno. Buscaron desarrollar una prueba capaz de medir las tres redes de atención y que fuera lo suficientemente simple como para usarse con niños y pacientes (de Souza et al., 2021). Es una tarea de tiempos de reacción que permite medir la habilidad de selección atencional de información relevante a pesar de distractores irrelevantes. Combina la tarea de Flancos de Eriksen & Eriksen (1974) que se describe en el siguiente apartado y la tarea de claves de Posner (Posner, 1980; Posner et al., 1980). Para comprender mejor la tarea vale la pena aclarar que un estímulo clave es un estímulo que se presenta milisegundos antes de la presentación del estímulo objetivo; su función es alertar e iniciar los mecanismos requeridos que demanda el atender un estímulo objetivo; proporciona información temporal y espacial sobre el próximo estímulo objetivo. El efecto de la clave se basa en el supuesto de que cuando un estímulo visual, como una flecha, aparece en el campo visual, la persona cambia automáticamente su atención hacia la dirección indicada por la flecha. Este proceso automático ha sido verificado por la obtención de menores tiempos de reacción ante un objetivo visual que coincide con la dirección indicada por el estímulo clave, en comparación con una clave en la dirección opuesta al objetivo (Posner, 1980). Este efecto clave se ha observado también con estímulos neutros como un asterisco que sin indicar la dirección donde aparecerá el estímulo objetivo, con el hecho de aparecer en la pantalla, inicia los mecanismos atencionales hacia el área espacial donde el asterisco se presentó y donde aparecerá el estímulo objetivo, proporcionando información espacial (Posner, 1980). La ANT consiste en la presentación en la pantalla de un conjunto de flechas, una flecha central flanqueada por cuatro flechas (dos a cada lado), los participantes deben determinar si la flecha central (estímulo objetivo) apunta hacia la izquierda o hacia la derecha ver **Figura 2**. La Tarea de Red de Atención proporciona cinco medidas de eficiencia, los tres subcomponentes, alerta, orientación y Ejecutivo; Porcentaje de Respuestas Correctas y Tiempos de Reacción. El razonamiento para calcular las puntuaciones de los tres componentes de la red de atención se describe a continuación y se resume en **tabla 2**.

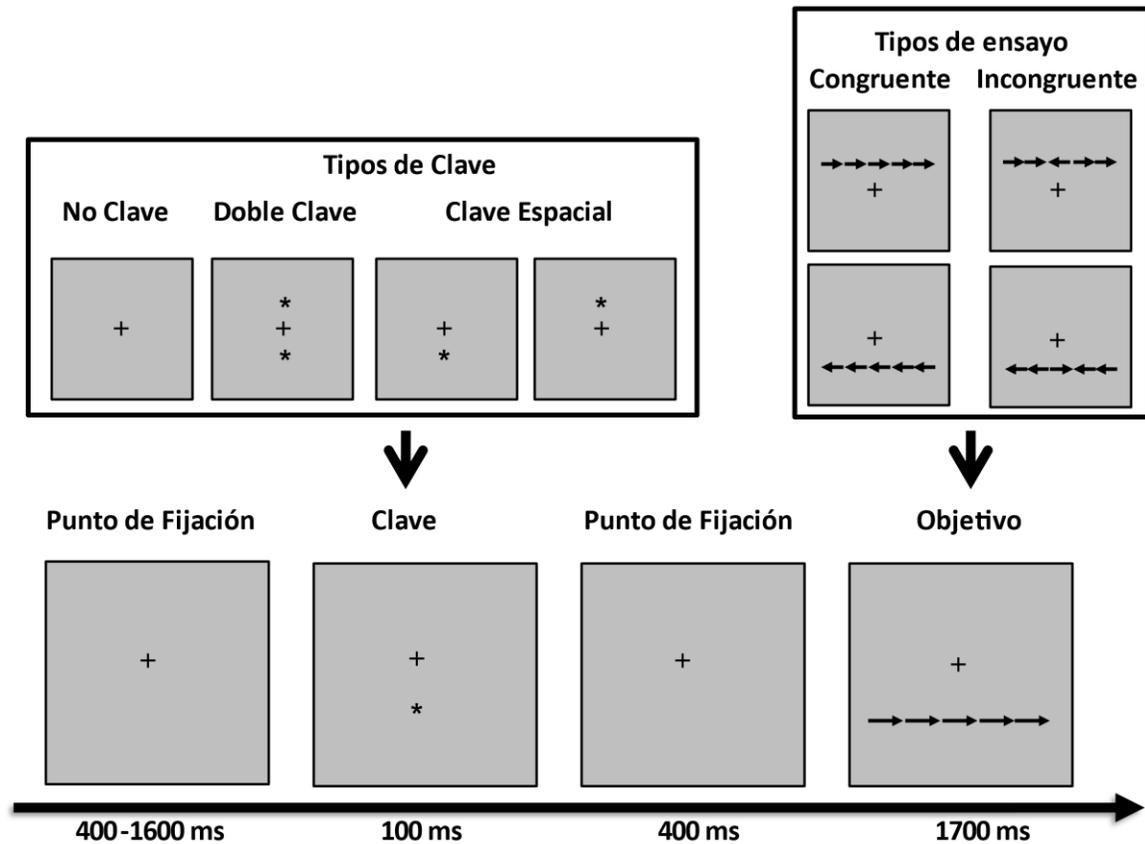
- **Alerta:** en la condición Sin Clave, el participante tiene incertidumbre temporal sobre el momento en que aparecerá el objetivo. Mientras que Doble Clave puede servir como señal

de advertencia (la aparición de la clave predice de manera confiable que el objetivo se presentará 500 ms después) y produce tiempos de reacción menores que la condición Sin Clave. La puntuación se calcula restando los tiempos de reacción promedios (TR) de la condición Doble Clave a los TR promedios de la condición Sin Clave.

- **Orientación:** la condición Doble Clave, permite al participante estar alerta, pero no proporciona información sobre donde en la pantalla se presentará el objetivo. Por el contrario, la Clave Espacial, que también se puede utilizar para generar estado de alerta, es además 100% informativo sobre la próxima ubicación del objetivo. Por lo tanto, se obtienen menores tiempos de reacción. Este puntaje se obtiene restando los TR medios de la condición Clave espacial menos los TR de la condición Doble Clave.

- **Control ejecutivo:** se calcula restando los TR promedio de los Ensayos Congruentes a los TR promedio de los Ensayos Incongruentes.

Además de los tres puntajes que se obtienen de cada uno de los componentes (alerta, orientación y ejecutivo), La ANT tiene otras dos medidas fundamentales e indicadoras de la eficiencia en la atención; el Porcentaje de Respuestas Correctas y los Tiempos de Reacción de las Respuestas Correctas en milisegundos (ms). La inclusión de estas dos medidas adicionales permite obtener una comprensión más profunda de la capacidad atencional de los participantes y de su desempeño en la tarea.



**Figura 2.** Tarea de Red de Atención (Fan et al., 2002).

Representación gráfica de la secuencia temporal de un ensayo en la tarea de Red Atencional. La flecha continua inferior indica la línea de tiempo del ensayo. El ensayo comienza con la presentación de una cruz central en la pantalla, que actúa como punto de fijación. La duración de la cruz central varía en el rango de 400 a 1600 milisegundos (ms). Posteriormente, se presenta el estímulo clave durante 100 ms. En la parte superior izquierda de la figura, se muestran dos tipos de claves, así como un caso en el que no hay clave, lo que indica que la cruz central continúa en la pantalla. Después de 400 ms adicionales de la cruz central, aparece el estímulo objetivo, que consiste en una flecha central flanqueada por flechas. En el recuadro superior derecho de la figura, se ilustran los tipos de ensayos: aquellos en los que el objetivo es congruente con la dirección de las flechas flanqueantes, y aquellos en los que no lo es. Los participantes tienen un tiempo total de 1700 ms para ver el objetivo y emitir su respuesta.

**Tabla 2.** Razonamiento para calcular el puntaje de eficiencia para cada componente de la red de atención.

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Componentes de Atención. | Restas del promedio de los Tiempos de Reacción (TR) en ms |
| Alerta                   | Sin Clave <b>menos</b> Doble Clave                        |
| Orientación              | Doble Clave <b>menos</b> Clave Espacial                   |
| Ejecutivo                | Incongruente <b>menos</b> Congruente                      |

- **La tarea de flancos de Eriksen.** Publicada por primera vez en 1974 por Barbara y Charles Eriksen, consiste en la identificación de un estímulo objetivo que puede verse afectada por otros estímulos a los que se les denomina flancos, “ruido” o distractores, que se presentan a los lados del estímulo objetivo (es decir, al que el sujeto debe responder); estos estímulos flanco tienen la cualidad de distraer aun cuando el participante sea explícitamente instruido a ignorarlos. La versión más frecuente de la tarea consiste en presentar una secuencia de arreglos de cinco flechas, una flecha central rodeada de flechas adyacentes. El objetivo del participante consiste en indicar el sentido hacia el cual apunta la flecha central. Existen dos tipos de ensayo que varían en el arreglo en el que se presentan las flechas, un tipo de ensayo es donde las flechas adyacentes concuerdan en dirección con la flecha central, se habla de flancos congruentes; y cuando las flechas adyacentes difieren a la central, se habla de flancos incongruentes. La evidencia ha sugerido consistentemente que, los participantes tienden a experimentar mayor dificultad para responder ante la incongruencia y se manifiesta con mayores tiempos de reacción y más errores, en contraste con los flancos congruentes (Eriksen & Eriksen, 1974).
- **La tarea de Stroop,** originalmente propuesta en 1935, por J. Ridley Stroop consiste en presentar una serie de palabras cuyo significado es conflictivo con el color de fuente en el que está escrita (por ejemplo, la palabra “VERDE” presentada con una fuente de color rojo); se solicita a los participantes que expresen el color de la tinta en que está escrita la palabra, y no el texto de la palabra (Stroop, 1935). Se ha demostrado que es más sencillo leer las palabras ignorando el color en el que están escritas que nombrar el color en el que están escritas e ignorar y evitar leer las palabras. Esto último se refleja con mayores tiempos de reacción y más errores, a lo que se denomina efecto de interferencia (Scarpina & Tagini, 2017). La tarea ha sido utilizada ampliamente para evaluar la capacidad de resolución del conflicto y se ha utilizado para evaluar a la atención selectiva en diversas patologías (Ekinci et al., 2021).

Gracias al mejoramiento y adaptación de las tareas conductuales más frecuentemente utilizadas en el estudio de la atención y al desarrollo en investigación de neuroimagen y electroencefalografía para estudiar la actividad cerebral casi en tiempo real, es que se ha podido

comprender mejor la neuromodulación de las redes anatómicas y funcionales que subyacen al control de la atención.

## **Neurofisiología de las redes de atención**

Varias décadas de investigación han demostrado que las funciones cognitivas, como la atención, no pueden atribuirse a una sola estructura, sino que surgen de la activación coordinada de poblaciones neuronales en áreas cerebrales distantes de neuronas sensibles a las características específicas del objeto (Paneri & Gregoriou, 2017). Evidencia ha demostrado que la atención mejora la representación de características relevantes para la tarea (por ejemplo, color, forma, movimiento, etc.), así como ubicaciones espaciales donde se espera que ocurra algo relevante (Corbetta & Shulman, 2002; Jehee et al., 2011; Posner, 1980; Posner et al., 1980; Treisman, 1960). Por ejemplo, si no encuentras tu teléfono móvil y tus ojos escanean la mesa desordenada frente a ti, buscando la carcasa azul, las neuronas del área visual que representan características relevantes como "azul" y "rectangular" aumentarán su actividad para ayudarte a identificar tu teléfono entre todos los otros objetos sobre la mesa (Lindsay & Miller, 2018).

Los datos experimentales relevantes sobre los mecanismos neuronales que subyacen a la atención han sido difíciles de unificar y comparar, debido a la heterogeneidad en los diseños metodológicos para cada modalidad sensorial y motora, no obstante, sin importar la modalidad sensorial o motora, se han logrado identificar redes neuronales involucradas en los procesos de atención que se comparten entre todas las modalidades (Deyoe et al., 2022). Estudios de neuroimagen han mostrado que la actividad en la corteza prefrontal lateral, la corteza parietal posterior, el giro parahipocampal, el tálamo y las cortezas de asociación dependiendo de la modalidad sensorial son las regiones cerebrales que participan mayormente en los mecanismos de atención. Los pacientes con daño en esas regiones parietales y frontales, principalmente en el hemisferio derecho, sufren heminegligencia o síndrome de ceguera atencional a la estimulación que ocurre en el campo visual izquierdo; a veces también en el lado izquierdo de los objetos enfocados, y en algunos casos, también muestran negligencia en la percepción del lado izquierdo de su propio cuerpo (Kerckhoff, 2001).

Para ser efectiva, la atención requiere un nivel mínimo de activación del sistema nervioso, así como de metas e información específicas, ya sea provenientes de sistemas sensoriales o de

memoria para promover un buen desempeño atencional (Rueda et al., 2023). Las señales de alerta conocidas como claves producen un cambio rápido en el estado de homeostasis del cerebro, preparando al organismo para procesar la información que se le presente a continuación (Posner, 2008).

El estado de alerta está muy relacionado con las regiones del tronco encefálico que modulan el nivel de excitación de la corteza cerebral, por medio de neuromoduladores noradrenérgicos (Ranjbar-Slamloo & Fazlali, 2020). Estudios farmacológicos han revelado que el alertamiento es preferentemente dirigido por el sistema de noradrenalina, por ejemplo, se ha encontrado que administrar fármacos que bloquean el transportador de noradrenalina y, por lo tanto, aumentan la noradrenalina disponible en el espacio sináptico, se relaciona con un aumento en la actividad cerebral en regiones relacionadas con la red de alerta como el tálamo y la corteza parietal inferior; además, se correlaciona con un mejor desempeño de participantes sanos mientras realizan la tarea de ANT en comparación con aquellos quienes consumieron el placebo (Ikeda et al., 2017). La relación entre el tálamo y el componente de alerta ha sido ampliamente estudiada en la literatura de neurociencias cognitivas. Por ejemplo, Fan et al. (2005) encontraron que la activación funcional en el tálamo izquierdo estaba significativamente relacionada con el componente de alerta en la tarea de ANT (Fan et al., 2005). Por su parte, Xiao et al. (2016) encontraron que la eficiencia regional (medición de la capacidad de una región cerebral para comunicarse con otras regiones) del tálamo izquierdo se correlacionó significativamente con el rendimiento en el componente de alerta en la tarea de ANT (Xiao et al., 2016); Además, un estudio de Schiff (2008) encontró que la estimulación eléctrica del tálamo mejoraba el rendimiento en el componente de alerta en pacientes con lesiones cerebrales (Schiff, 2008). Estos hallazgos subrayan la importancia de la noradrenalina y el tálamo en nuestra comprensión y manipulación del estado de alerta.

Por otro lado, el sistema de orientación se subdivide en dos, orientación voluntaria y orientación involuntaria o automática, ambos guiados por redes cerebrales distintas pero que interactúan entre sí (Posner, 2014); el subsistema de orientación voluntaria se refiere a la capacidad de dirigir la atención hacia un estímulo específico en función de los objetivos y la intención del individuo. Este subsistema está mediado por el lóbulo frontal y los lóbulos parietales del cerebro. Por otro lado, el subsistema de orientación involuntaria o automática es responsable de dirigir la atención hacia estímulos importantes o relevantes en el entorno sin que el individuo tenga un control sobre esta orientación. Este subsistema está mediado por el colículo superior en el tronco

del encéfalo y los lóbulos parietales del cerebro. Ambos sistemas cerebrales están asociados con incremento en la actividad cerebral en una red frontoparietal de larga escala, que se compone de regiones frontales alrededor de la intersección de la circunvolución frontal media con la circunvolución precentral (denominadas campos oculares frontales, FEF), así como, de regiones parietales cercanas como el surco intraparietal (Fan et al., 2005; Wu et al., 2022) y de los colículos superiores (Xuan et al., 2016). La región parietal lateral, incluyendo la unión temporoparietal, TPJ (la unión entre el lóbulo temporal y el lóbulo parietal) son regiones principalmente relacionadas con la orientación y reorientación de la atención hacia el estímulo objetivo, sobre todo cuando el estímulo aparece en una localización inesperada (por ejemplo, cuando es precedido por la presentación de una clave no válida o incongruente (Dugué et al., 2018; Jurewicz et al., 2020). Las lesiones del lóbulo de la unión parietal temporal y del lóbulo temporal superior se han relacionado consistentemente con dificultades para orientar la atención a la localización del estímulo (Karnath, 2001). Algunos estudios han encontrado que el sistema de neurotransmisión colinérgico es esencial para que ocurra eficientemente el mecanismo de atención, particularmente participa en el componente de orientación (Posner & Rothbart, 2007). La administración de donepezilo, un fármaco que estimula el sistema colinérgico al aumentar la cantidad de acetilcolina disponible e inhibir la enzima colinesterasa, que degrada la acetilcolina, mejoró la capacidad de los participantes para prestar atención a un distractor saliente e irrelevante sin afectar la eficiencia ni los tiempos de reacción en la respuesta ante el estímulo objetivo, en comparación con aquellos que recibieron el placebo y quienes mostraron una mayor interferencia del distractor en la tarea de atención y tiempos de respuesta más largos (Boucart et al., 2015). La aplicación de agonistas muscarínicos (mAChRs) mientras se dirige la atención guiada por objetivo hacia un campo receptivo específico produce una mayor actividad neuronal en el grupo de neuronas de ese campo receptivo en la corteza visual primaria (Avery et al., 2014). Además, se ha mostrado que la estimulación de los mAChRs en las neuronas excitatorias e inhibitorias de la corteza visual aumenta su excitabilidad y, por lo tanto, su capacidad para responder a estímulos visuales (Avery et al., 2014). En resumen, los mAChRs parecen ser esenciales para la modulación de la atención y la orientación selectiva.

Por último, en la resolución del conflicto atencional o control ejecutivo, es ampliamente aceptado que la corteza prefrontal dorsolateral (giro superior, medio e inferior), la corteza del

cíngulo anterior y áreas frontales dorsolaterales izquierda y derecha son regiones clave (Fan et al., 2005), también se ha involucrado al tálamo y a las cortezas de asociación visual mientras que en adolescentes también se observó actividad en el núcleo caudado (Saito et al., 2022), la red ejecutiva también depende de estructuras subcorticales como los ganglios basales y el cerebelo con sus proyecciones hacia toda la corteza (Sarrias-Arrabal et al., 2023). Estudiar los cambios en la neuroquímica cerebral durante la realización de una tarea de control ejecutivo ha sugerido que el sistema dopaminérgico está ampliamente ligado con las funciones cognitivas incluyendo la capacidad para inhibir información irrelevante. Por ejemplo, pacientes con una desregulación en la neurotransmisión de dopamina (pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia) muestran deterioro en el desempeño en tareas de inhibición ejecutiva (Nigg, 2000).

Las redes de atención modulan qué información se representa en el cerebro y se percibe. Al suprimir la información irrelevante, las redes seleccionan información importante de la mezcla de estímulos disponibles. Poblaciones especiales como adultos mayores o personas que manifiestan diversas patologías psiquiátricas (por ejemplo, personas con trastorno por déficit de atención e hiperactividad o personas con una lesión cerebral traumática leve) pueden tener dificultades para desempeñarse en entornos muy demandantes de atención debido a fallas en el control ejecutivo de la atención. Sin embargo, incluso adultos jóvenes sanos difieren en la eficiencia del control atencional, es decir que, no siempre el filtrado de la información que se procesa es el más eficiente incluso en situaciones que lo propician (Shinn-Cunningham, 2017).

## **Diferencias individuales en la capacidad de atención**

Los individuos difieren en qué tan bien se desempeñan en una tarea, incluso en óptimas condiciones; es decir, algunos participantes se desempeñan por encima del promedio o existen a quienes les cuestan más recursos realizar la tarea e, incluso, sus resultados quedan por debajo de la media. Esta variación es potencialmente importante y ha sido el objetivo de diversos estudios que pretenden dilucidar a los elementos posibles que pueden explicar la variabilidad entre individuos.

Las diferencias individuales en la atención no son estables antes de los dos años. La atención se desarrolla rápidamente durante la infancia; por ejemplo, los bebés pueden ejercer una

forma limitada de atención selectiva (a las caras) desde el nacimiento (Simion et al., 2007) y, entre los 4 y 8 meses de edad, pueden desplegar procesos de atención selectiva a estímulos no sociales como la boca y a los 12 meses muestran capacidad de atención a estímulos sociales como los ojos en respuesta al habla nativa (Lewkowicz & Hansen-Tift, 2012). En la niñez, las habilidades de atención selectiva muestran cierta estabilidad a lo largo del tiempo. Sin embargo, el rendimiento en tareas de atención selectiva está influenciado por las propiedades de los estímulos de la tarea, los procesos cerebrales, la variación en la activación y la cultura (Xu et al., 2015); incluso, se ha encontrado que las emociones también ejercen gran influencia en la atención, siendo una respuesta conductual potencialmente adaptativa hacia los estímulos ambientales (Brosch et al., 2013), dependiendo de qué tan débil o fuerte responda una persona a los estímulos emocionales (agradables o desagradables), los efectos atencionales subsecuentes pueden ser de facilitación o de interferencia (Song et al., 2022).

A medida que las personas envejecen, hay un aumento en la activación en las áreas inferiorfronto-estriatal y superior temporo-parietal, así como una disminución en la activación en las cortezas medial frontal, medio-cingulada e inferior temporo-occipital. Estos cambios en la activación cerebral parecen estar relacionados con el rendimiento de los participantes, donde los participantes mayores cometen menos errores, pero a costa de tiempos de reacción más prolongados (Rubia et al., 2010). En general, la investigación sobre la atención a lo largo del desarrollo puede proporcionar información valiosa a considerar cuando se habla de las diferencias individuales en la atención.

Las diferencias individuales en la atención se pueden observar incluso desde la percepción de los estímulos, ante la presentación del mismo estímulo visual, algunos participantes muestran una mayor sensibilidad para detectar el movimiento que para detectar el contraste de movimiento, un fenómeno visual conocido como priming de movimiento visual (Takeuchi et al., 2017). Estas diferencias conductuales se han relacionado con variaciones en la concentración de glutamato-glutamina en la corteza prefrontal dorsolateral (Takeuchi et al., 2017). En tareas de atención que requieren una búsqueda visual para encontrar el estímulo objetivo, se ha observado diferencias individuales en la velocidad y precisión de la búsqueda, algunos participantes son más rápidos y precisos que otros. Además, se ha encontrado que el desempeño en la habilidad de detección se correlaciona con la estrategia utilizada por cada participante para resolver la tarea, como la estrategia sistemática de búsqueda, por ejemplo, de izquierda a derecha y/o de arriba hacia abajo

o la priorización de ubicaciones que, basados en el contexto, potencialmente tienen más probabilidades de contener al objetivo; o el número de movimientos sacádicos que realizaron los participantes mientras monitoreaban el estímulo (Clarke et al., 2022).

Como se puede observar, son diversas las variables a considerar al explicar las diferencias individuales en la eficiencia de la atención. Una consideración importante en este contexto es la variabilidad genética. Investigaciones anteriores han demostrado de manera consistente que la variabilidad interindividual en la eficiencia conductual en diferentes aspectos de la atención tiene una contribución genética significativa (Fan et al., 2001; Fossella, Posner, et al., 2002; Leng et al., 2016; Posthuma, De Geus, et al., 2001; Posthuma, Neale, et al., 2001; Stins et al., 2005; Xu et al., 2015). En resumen, las diferencias individuales en aspectos psicológicos tales como la cognición, se refieren a las variaciones en las características y los comportamientos entre las personas. Estas diferencias son el resultado de una combinación de factores genéticos, ambientales y de desarrollo (Plomin et al., 2016).

## **Genes y atención**

La heredabilidad en el contexto de la atención se refiere a la medida en que la variabilidad en la capacidad de atención de una persona está influenciada por la genética, es decir, la herencia de sus padres. La heredabilidad de la atención ha sido objeto de investigación en varios estudios. Sin embargo, los resultados no siempre han sido consistentes debido a las diferencias metodológicas entre los estudios, como la edad de los participantes, el paradigma de atención implementado, la población participante y el tamaño de la muestra (Heiser et al., 2006; Xu et al., 2015). Se ha investigado la heredabilidad de la atención en poblaciones de gemelos saludables monozigotos y dizigotos, mediante la correlación de los puntajes de eficiencia en tareas de atención (Fan et al., 2001). En un estudio que midió la heredabilidad de siete funciones cognitivas, incluida la atención, se encontró que la heredabilidad de la atención fue significativamente diferente entre el grupo de adultos jóvenes y el de adultos mayores, con una heredabilidad de 0.5427 en los jóvenes y 0.2587 en los mayores (Xu et al., 2015), sugiriendo que la atención potencialmente depende menos de factores genéticos conforme aumenta la edad. En otro estudio, también se encontró una heredabilidad moderada de 0.50 en los TR de una tarea que evaluó la atención selectiva en niños preescolares (Stins et al., 2005). Además, se han estimado las heredabilidades

de los componentes de la red de atención en una muestra de adultos con un rango de edad entre 18 y 50 años. El componente ejecutivo mostró una heredabilidad alta ( $h^2 = 0.72$ ), mientras que se observaron heredabilidades bajas para alerta y tiempo de reacción ( $h^2 = 0.18$  y  $0.16$ , respectivamente). No se encontró una heredabilidad significativa en la red de orientación (Fossella, Sommer, et al., 2002).

Estos resultados indican, por un lado, que es necesario realizar más investigaciones sobre la heredabilidad en la expresión de las redes de atención en grupos etarios más estrechos y en diferentes poblaciones y, por otro, que los componentes genéticos de los individuos contribuyen en los rasgos de atención; y que su impacto puede variar según la etapa de desarrollo.

Una vez establecido que las diferencias individuales en la atención pueden estar influenciadas por la variabilidad genética, resulta comprensible que se continúe la búsqueda de genes candidatos que puedan estar asociados con la eficiencia de la atención. Se han evaluado genes implicados en diversos sistemas de neurotransmisión y neuromodulación, los cuales han demostrado tener efectos significativos en la atención (Fossella, Sommer, et al., 2002; Greenwood et al., 2005; Parasuraman et al., 2005). Dos catecolaminas, dopamina y noradrenalina (para una revisión ver Posner, 2008) pertenecen a dos sistemas que, mantienen una intensa actividad de modulación en la corteza prefrontal, muestran gran densidad de receptores dopaminérgicos expresados en esta región y modulan diferencialmente a los mecanismos de atención (Abidargham et al., 2002; Stanwood et al., 2001). Debido a la estrecha relación entre estos sistemas de neurotransmisión con los mecanismos de atención, los genes de estos sistemas son candidatos para encontrar variaciones del genoma que contribuyan en explicar las diferencias individuales de un fenotipo en la conducta, particularmente de la atención.

Estudios de asociación han evaluado genes que codifican a enzimas de degradación como la catecol-o-metil transferasa (COMT) y monoamina oxidasa A (Fossella, Sommer, et al., 2002; Shalev et al., 2019), el transportador de catecolaminas, DAT (Fossella, Sommer, et al., 2002; Lundwall et al., 2017) y sus receptores, DRD4 (Fossella, Sommer, et al., 2002), DRD2 (García-García et al., 2017).

En estudios previos se ha documentado que la nicotina actúa como un estimulante del sistema colinérgico y tiene efectos positivos en el sistema de alerta de la atención tanto en fumadores y no fumadores (Heishman et al., 2010; Myers et al., 2013). En un estudio con participantes no fumadores se realizó la genotipificación del polimorfismo rs1044396 del gen

CHRNA4 que codifica la subunidad  $\alpha 4$  del receptor nicotínico de acetilcolina neuronal y el polimorfismo rs6277 del gen DRD2 que codifica para el receptor de dopamina D2, a los participantes se les administró 7 mg de nicotina transdérmica o el placebo antes de realizar una tarea de detección de objetivo. Los resultados mostraron que la nicotina mejoró la ejecución en los ensayos incongruentes sólo en los portadores de la variante CHRNA4 - C y DRD2 – T (Breckel et al., 2015). Las diferencias individuales en la atención al activar el sistema colinérgico pueden variar según el genotipo de los individuos

La variabilidad genética en el sistema serotoninérgico puede tener efectos sobre el procesamiento de la atención, como se demostró en un estudio de Potenciales Relacionados a Eventos en niños de 7 años. Se encontró una asociación entre un polimorfismo del gen SLC6A4, que codifica al transportador de serotonina y los mecanismos neuronales de la atención selectiva. Este polimorfismo conocido como 5-HTTLPR, de tipo repetición en tándem consiste en dos alelos principales: el alelo largo (L) y el alelo corto (S). El alelo L tiene 16 repeticiones de la secuencia, mientras que el alelo S tiene 14 repeticiones. Funcionalmente, este último se asocia con una proteína que captura con mayor rapidez a la serotonina, impidiendo que ésta actúe en la sinapsis. En comparación con el grupo de homocigotos, el grupo de portadores del alelo S mostró una mayor amplitud media en la ventana de tiempo de 100-200 ms después del inicio de la presentación del estímulo en un puntaje denominado "efecto de atención". Este efecto se refiere a la diferencia obtenida entre una condición de atención y una condición de distracción (Isbell et al., 2016). Aunque no se encontraron diferencias en la conducta y se requiera de más estudios, las diferencias en la actividad cerebral asociada al polimorfismo 5-HTTLPR pueden indicar que el sistema serotoninérgico tiene una contribución genética en el procesamiento temprano de la atención.

Voelker y colaboradores (2016) realizaron un estudio en el que evaluaron el polimorfismo 677C del gen de la Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) involucrado en la metilación del ADN, el alelo T de este polimorfismo se ha relacionado con tasas más altas de metilación y el polimorfismo 158A del gen de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), responsable de la degradación de dopamina y noradrenalina y que se ha asociado con las funciones ejecutivas. El objetivo del estudio fue examinar la asociación de los polimorfismos y la eficiencia de la atención mediante el uso de la tarea ANT. Los resultados mostraron que los participantes adultos homocigotos para el alelo A del gen de la COMT en combinación con homocigotos CC del gen MTHFR, tuvieron un mayor rendimiento en el componente ejecutivo y un menor tiempo de

reacción total en la tarea. En conclusión, este estudio destaca la relación entre las variaciones genéticas y la atención en la resolución de conflicto y la posible influencia de la metilación (Voelker et al., 2016).

Otro SNP que también ha sido relacionado con los mecanismos de atención es el rs841 del gen GCH1, el cual codifica a la enzima Guanosin Tri Fosfato (GTP), que participa en la biosíntesis de la enzima precursora de catecolaminas y serotonina. La versión homocigota CC del polimorfismo rs841 previamente ha sido asociada con incrementar los niveles de catecolaminas. Cabe recordar que el aumento de catecolaminas está directamente relacionado con aumentar la eficiencia en la atención. Por lo anterior, Yasuda y colaboradores (2014) decidieron explorar la relación de este polimorfismo, el rs841 con procesos de atención sostenida o de mantenimiento medida con la tarea de CPT. Los individuos homocigotos TT mostraron menor desempeño en la tarea en comparación con los participantes heterocigotos TC y homocigotos CC (Yasuda et al., 2014), mostrando que este polimorfismo tiene un impacto en la expresión de la eficiencia atencional en humanos.

En conclusión, las diferencias individuales en la capacidad de atención se han relacionado con variaciones genéticas en diferentes niveles de los sistemas de neurotransmisión, mostrando que la atención es un fenotipo multifactorial y polimórfico, lo que hace aún más compleja su comprensión. Sin embargo, nuestro grupo ha desarrollado un exhaustivo trabajo y ha propuesto al sistema de neurotransmisión llamado endocanabinoide, como otro sistema con especial participación en mediar las bases biológicas de la atención.

## **Sistema cannabinoide**

El cannabis comparte sus orígenes con el inicio de las primeras sociedades humanas agrícolas en Asia, utilizada principalmente por la fuerza y la resistencia de sus fibras para crear utensilios y textiles (Bonini et al., 2018). Se estima que se ha utilizado durante más de 4000 - 5000 años como droga recreativa, debido a que sus efectos alteran la cognición; además de que también se ha promovido su uso médico (Ameri, 1999; Bonini et al., 2018). Cannabis es un término amplio que puede usarse para describir productos orgánicos (p. ej., cannabinoides, marihuana, cáñamo) derivados de la planta *Cannabis sativa*. Los principales efectos derivados del consumo de la planta son los efectos psicoactivos que se refiere a la alteración en la percepción: como el aumento de la

sensibilidad a los colores, los sonidos y los sabores, así como alteración del sentido del tiempo y el espacio; cambios en el estado de ánimo; como la euforia, la tranquilidad o la apatía (Ameri, 1999). Quien ha tenido experiencia con cannabis argumenta que se agudizan los sentidos; se incrementa la percepción acústica; se sienten emociones relajantes; se facilita la comunicación verbal; se promovió el pensamiento abstracto y el pensamiento divergente o "pensamiento fuera de la caja" y, que, por lo tanto, mejoró la creatividad (Fachner, 2006; Kowal et al., 2015). En 1964, Gaoni y Mechoulam abrieron el camino para el estudio de los cannabinoides al aislar y sintetizar el fitocannabinoide más estudiado y al que se le confieren las propiedades psicoactivas del cannabis, el  $\Delta$ -9-tetra-hidrocanabinol o D9-THC (Gaoni & Mechoulam, 1964). En la década de 1980, Pfizer trabajó en el desarrollo de ligandos sintéticos a los receptores de cannabinoides (Pertwee, 1997, 2006). Posteriormente, ocurrió, el descubrimiento de los sitios de unión en el cerebro, el receptor cannabinoide tipo 1 (CB1) en 1990 (Matsuda et al., 1990), luego el receptor de cannabinoide tipo 2 (CB2) en 1993 (Munro et al., 1993; Pertwee, 1997, 2006). y los cannabinoides endógenos (endocannabinoides) N-araquidonoiletanolamina (AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG), también fueron descubiertos (Pertwee, 2006). Finalmente, casi al mismo tiempo, Di Marzo y sus colegas acuñaron el término "sistema endocannabinoide" (SEC), que comprende ligandos endógenos, receptores y enzimas de síntesis y degradación (Di Marzo, 2006; Di Marzo et al., 1998).

El SEC representa un sistema fisiológico muy importante que ha sido involucrado en diferentes procesos como el apetito, la ingesta de alimentos, la energía homeostasis, pero también anestesia o adicción a sustancias y diversos trastornos, incluyendo patologías metabólicas y neuroinflamatorias. Especialmente, en el cerebro, los cannabinoides modulan el hambre/saciedad y la neuroinflamación, y en la periferia, están involucrados en las reacciones metabólicas periféricas del hígado, la grasa, los músculos y la respuesta antiinflamatoria en las células sanguíneas (Howlett et al., 2002).

El sistema endocannabinoide es un sistema neuroquímico que muestra una extensa y difusa presencia en la periferia y en el cerebro, y su patrón de expresión refleja la complejidad y la variedad de funciones en la actividad neuronal; se ha demostrado que ejerce una función de neuromodulación de diferentes sistemas de neurotransmisión (Di Marzo et al., 1998; Di Marzo & Deutch, 1998; Marsicano et al., 2006), es decir que varias funciones neuronales están bajo el control principalmente del receptor cannabinoide tipo 1 (receptor CB1) y de sus ligandos lipídicos

endógenos (endocannabinoides). En particular, los receptores CB1 están presentes en diferentes niveles en varias regiones del cerebro y en distintas subpoblaciones neuronales (Marsicano et al., 2006; Marsicano & Lutz, 1999).

Como se mencionó previamente, el SEC incluye dos tipos de receptores, el receptor de cannabinoides tipo 1 (CB1) y el receptor de cannabinoides tipo 2 (CB2) de los que hablaremos con más detalle a continuación.

## **Receptores a cannabinoides**

### **Receptor CB1**

Debido a la naturaleza lipofílica de los cannabinoides, inicialmente se pensó que estos compuestos ejercían sus efectos biológicos al alterar la membrana celular de manera no específica. Sin embargo, tras el descubrimiento del THC y la posterior aparición de varios cannabinoides sintetizados químicamente, el mapeo exitoso y la caracterización farmacológica de los sitios de unión de los cannabinoides en el cerebro revelaron la existencia de un receptor a cannabinoides putativo y con la naturaleza de receptor acoplado a proteína de unión al nucleótido de guanina (proteína G) o, que ahora se conoce como receptor CB1. Este receptor está acoplado a una proteína G inhibidora.

El receptor CB1 está codificado por el gen CNR1 y consta de 472 aminoácidos en su forma canónica en humanos; consta de un dominio extracelular, siete segmentos transmembranales, y su dominio intracelular. Además de la forma larga canónica del CB1R, se han informado de dos isoformas adicionales con un terminal N más corto, ambas resultantes de un splicing alternativo (Ryberg et al., 2005).

El receptor CB1 se expresa en forma retrógrada y disminuye la probabilidad de liberación de diversos neurotransmisores que estarían siendo originalmente liberados por las neuronas presinápticas tal como GABA, Glutamato y dopamina (Howlett et al., 2002; Melis et al., 2004; Melis & Pistis, 2007; Pistis et al., 2002; Sagheddu et al., 2015). Tras la activación de las neuronas postsinápticas, los cannabinoides endógenos se liberan desde las neuronas postsinápticas hacia el espacio sináptico y actúan sobre los receptores CB1 presinápticos. Esos receptores CB1 luego reducen la liberación de neurotransmisores a través de canales de  $Ca^{2+}$  (Howlett et al., 2002). El efecto de tal señalización retrógrada depende del tipo de neuronas involucradas. Se ha observado que el receptor CB1 se expresa con alta densidad en células GABAérgicas donde se colocaliza con el

receptor a serotonina 3 (5-HT<sub>3</sub>). En el cuerpo estriado y el bulbo olfatorio, el CB1 se coexpresa en gran medida con los receptores a dopamina 1 y 2 (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>) y con el receptor a serotonina 1B (5-HT<sub>1B</sub>). A lo largo de la formación del hipocampo, el CB1 se coexpresa con D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>3</sub>. En el neocórtex, se detectó coexpresión sólo con 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>3</sub> (Hermann et al., 2002). Cuando diferentes tipos de receptores se expresan dentro de una misma neurona es un primer indicador de una interacción funcional entre ambos sistemas de neuromodulación. El receptor CB1 está ampliamente distribuido en la corteza cerebral (Burns et al., 2007; Hamill et al., 2007; Van Laere, Koole, et al., 2008), incluyendo a la corteza prefrontal, la corteza del cíngulo y la corteza parietal, regiones que participan en los mecanismos que subyacen a diferentes procesos cognitivos, entre ellos la atención (Corbetta et al., 1993; Corbetta & Shulman, 2002; Fox et al., 2006).

## **Receptor CB2**

El CB2 está codificado por el gen CNR2, y consta de 360 aminoácidos en humanos. Su secuencia de aminoácidos es bastante diferente a la del CB1, especialmente en su dominio amino terminal que es mucho más corto. Entre los dominios transmembrana 1 y 7, la proteína CB2 es solo un 48% idéntica a la del CB1, sustancialmente menos que el 70% al 80% que generalmente se observa entre diferentes tipos de receptores acoplados a proteínas G, pero suficiente para haber llevado a su identificación como un receptor de cannabinoides (Howlett et al., 2002). En humanos, se han identificado dos isoformas del receptor CB2, una se expresa predominantemente en los testículos y en niveles más bajos en las regiones de recompensa del cerebro, mientras que la otra se expresa principalmente en el bazo y en niveles más bajos en el cerebro (Liu et al., 2009).

## **Gen CNR1**

El gen CNR1 se localiza en el cromosoma 6q14-q15 (Hoehe et al., 1991). Con una longitud de 26.1 kb, contiene 4 exones y la región codificante de la proteína CB1 está contenido mayoritariamente dentro del exón 4, en el extremo 5' (Zhang et al., 2004). Además de la región promotora convencional 5', se ha descubierto una región promotora alternativa en el intrón 2, lo que resulta en 5 variantes de ARNm, todas contienen al exón 4 pero difieren en la inclusión del exón 1, 2 y 3. la abundancia relativa del transcripto que contiene a los exones 1 y 3 difiere entre regiones del cerebro, lo que sugiere, que la traducción de estos exones está regulada y debe tener importancia funcional susceptible a polimorfismos cercanos a esas regiones (Zhang et al., 2004).

En las últimas décadas se han identificado numerosos SNP dentro del gen CNR1 y se han estudiado sus posibles efectos funcionales. De acuerdo con la base de datos de polimorfismos de un solo nucleótido (dbSNP por sus siglas en inglés) se estima que el gen CNR1 tiene varios cientos de polimorfismos conocidos, que incluyen variaciones de un solo nucleótido (SNPs), repetidos en tándem, inserciones y deleciones. De los polimorfismos identificados para el gen CNR1, la mayoría están ubicados en regiones intrónicas (regiones que forman parte del gen pero que no forman parte de la proteína final), pero son determinantes para regular la transcripción del gen.

En la búsqueda de explicaciones a las diferencias entre individuos ante diversas conductas y patologías que de alguna forma están relacionadas con el SEC, diversas variaciones genéticas en este sistema de neuromodulación han sido objeto de investigación. Entre los genes que han sido principalmente estudiados, destaca el gen CNR1. Se ha buscado comprender cómo la variabilidad en este gen y sus transcritos contribuye a la diversidad fenotípica en la población.

La investigación en torno al gen CNR1 ha despertado un creciente interés debido a su influencia potencial en una amplia gama de fenotipos y condiciones. Diversos estudios se han enfocado en cómo las variantes genéticas de tipo polimorfismos pueden estar relacionadas con aspectos diversos como las diferencias individuales en la expresión del ARNm del receptor CB1 (Colizzi et al., 2015), el abuso de sustancias (Agrawal et al., 2009; Agrawal & Lynskey, 2009; Herman et al., 2006; Schmidt et al., 2002; Zhang et al., 2004), la conducta impulsiva (Ehlers et al., 2007), los trastornos de ansiedad (Lazary et al., 2009) y depresión (Domschke et al., 2008); el déficit en el aprendizaje de extinción en pacientes con trastorno de estrés posttraumático (Ney et al., 2021), el aumento de los efectos subjetivos del consumo de cannabis (Murphy et al., 2021) y efectos en el desempeño de la memoria de trabajo (Ruiz-Contreras et al., 2013, 2017), entre otros rasgos cruciales para la salud y el comportamiento humano. Sin embargo, son escasas las investigaciones que han examinado los posibles efectos de la variabilidad genética del CNR1 en la cognición y, aún más escasos, los estudios acerca de sus implicaciones específicamente en la atención.

## **Sistema endocannabinoide y atención**

El conocimiento acerca de la relación entre el sistema endocannabinoide y la atención es limitado. La mayoría de las investigaciones se han centrado en estudiar los efectos en la atención, después de la administración aguda de diferentes dosis de  $\Delta^9$ -THC o al medir los efectos crónicos

en consumidores consuetudinarios de cannabis o participantes con diagnóstico de trastorno por consumo de cannabis (CUD); tanto en adolescentes como en adultos (Abdullaev et al., 2010; Battisti et al., 2010; Bocker et al., 2010; Rudroff et al., 2022; Solowij et al., 1991, 1995). Se han observado deficiencias en la precisión y el tiempo de procesamiento de la información en tareas de atención selectiva en algunos estudios. Aunque ha habido cierta variabilidad en los hallazgos, varios estudios han demostrado que el consumo regular de cannabis se asocia con un rendimiento cognitivo más bajo en diversos dominios en comparación con los participantes no consumidores, siendo el  $\Delta 9$ -THC el principal responsable de estos efectos. Un estudio reciente encontró efectos negativos en la atención en personas con trastorno por consumo de cannabis (CUD) en comparación con los no consumidores sanos, incluyendo un mayor número de errores en la ejecución de la tarea, un deterioro en el control inhibitorio hacia el procesamiento del distractor y sesgos atencionales tempranos en los usuarios de cannabis. Específicamente, los PREs revelaron que el pico máximo del componente N1 ante estímulos distractores relacionados con el consumo de cannabis fue más temprano y con mayor amplitud que en los estímulos objetivo en comparación con los controles (Ruglass et al., 2019).

Por lo tanto, hasta ahora la participación del sistema endocannabinoide en los mecanismos de atención se ha demostrado de manera indirecta.

En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha dedicado esfuerzos a profundizar en el papel del sistema endocannabinoide como un mecanismo clave para entender las diferencias individuales relacionadas con fenotipos complejos como las funciones cognitivas, particularmente el impacto que los polimorfismos del gen CNR1 pueden tener en la atención y la memoria. Nuestras investigaciones previas y los resultados de otros pocos estudios disponibles han mostrado asociaciones significativas entre determinados polimorfismos del gen CNR1 y diferentes fenotipos, incluyendo trastornos psiquiátricos, consumo de sustancias y variaciones en el rendimiento cognitivo (Agrawal et al., 2009, 2012; Ehlers et al., 2007; Ney et al., 2021; Ortega-Mora et al., 2021; Ruiz-Contreras et al., 2013, 2014, 2017). Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que el sistema endocannabinoide, especialmente el gen CNR1, es un candidato de estudio en la comprensión de las diferencias individuales de fenotipos complejos, como la cognición. Las variaciones genéticas de este gen, en interacción con otros sistemas de neuromodulación, potencialmente desempeñan un papel relevante y poco estudiado.

## **Polimorfismos del gen CNR1 y su relación con las diferencias individuales en fenotipos complejos.**

Los polimorfismos del gen CNR1 han sido objeto de estudio en relación con las diferencias individuales en fenotipos complejos, como patologías y conductas. Tras una extensa búsqueda bibliográfica, se ha demostrado de manera independiente en diversos estudios de asociación que tres polimorfismos específicos del gen CNR1 tienen un efecto significativo en las diferencias individuales de diferentes fenotipos y/o conductas que se sabe están relacionadas de alguna forma con la atención. Por lo tanto, estos polimorfismos genéticos potencialmente se asocian con las diferencias individuales en atención y son los que se estudiarán específicamente en el presente trabajo.

### **rs2180619 (A/G)**

El polimorfismo del gen CNR1, el SNP denominado rs2180619 ha resultado de gran interés en la investigación cognitiva. Es un polimorfismo que se ubica en la región intrónica del gen CNR1, lo que significa que está ubicado en una región no codificante del gen. Se ubica en una región del ADN que se ha identificado como una región reguladora (Zhang et al., 2004). Este polimorfismo implica una variación en la secuencia de nucleótidos del ADN del gen CNR1, donde puede haber dos alelos diferentes: la variante G o la variante A, Según el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI, por sus siglas en inglés), en la mayoría de las poblaciones estudiadas, la variante G es la menos frecuente, es decir, la proporción de ocurrencia de un alelo u otro es distinta y es más frecuente el alelo A en algunas poblaciones que en otras, ver **Tabla 3** para ejemplo de la distribución de frecuencia de este y otros polimorfismos en diferentes poblaciones representativas.

Para analizar el impacto de esta variante polimórfica en la función y estructura de la proteína se han realizado diversos estudios de asociación entre ellos Lazary y colaboradores realizaron un análisis de datos por simulación en computadora (*in silico*), encontraron que los homocigotos GG presentaban una expresión reducida del receptor CB1 (Lazary et al., 2009). Además, en investigaciones en seres humanos, se encontró que la combinación de este polimorfismo (homocigotos GG) con otro polimorfismo del tipo longitud del transcrito, en el gen transportador de serotonina (SLC6A4), específicamente la variante con dos copias del alelo S, se asociaron con mayores puntajes de ansiedad (Lazary et al., 2009). En un estudio realizado en

nuestro laboratorio se utilizó una tarea de memoria de trabajo que requiere de la selección de información objetivo y, en paralelo, ignorar la información irrelevante, y se observó que los participantes con la versión G de manera homocigota mostraron menor eficiencia en el desempeño general de la tarea, comparados con los participantes AA. También se observó menor rendimiento en la condición con mayor carga de información en la memoria de trabajo (Ruiz-Contreras et al., 2014). Los resultados muestran la participación de este polimorfismo en la memoria de trabajo, sin embargo, la medición de atención no es muy clara y era muy general dadas las características de la tarea, por lo que se requiere evaluar separadamente a estos procesos cognitivos.

### **rs1049353 (G/A)**

La variante genética del gen del receptor CB1 se localiza en el exón 4 del gen, a una distancia de 1359 pares de bases del sitio de inicio de la traducción. El nucleótido G es el más común, mientras que el A es el menos común ver **Tabla 3**. Este polimorfismo es sinónimo o silencioso, lo que significa que no conduce a un cambio en la secuencia del polipéptido primario (Hunt et al., 2009), en este caso, no cambia el aminoácido treonina en la posición 453 de la proteína CB1 (Hillard et al., 2012) pero no por ello son polimorfismos sin consecuencias moleculares, celulares o fisiológicas (Hunt et al., 2009). En un estudio realizado en adultos jóvenes con antecedentes de abuso físico infantil (Agrawal et al., 2012), se encontró que los portadores del alelo de menor frecuencia (A) tienen una probabilidad menor (27.7%) de experimentar anhedonia y depresión en comparación con los homocigotos GG (57.1%). En otro estudio en pacientes con depresión mayor, se descubrió que aquellos con el genotipo AA del rs1049353 tenían más probabilidad de responder al tratamiento antidepresivo, reduciendo la sintomatología en un mayor porcentaje en comparación con los homocigotos G, quienes también fueron más resistentes al tratamiento; esto reditúa en el uso de más de un fármaco con mayor frecuencia (Domschke et al., 2008). Estos hallazgos proporcionan información valiosa sobre el potencial efecto del polimorfismo rs1049353 en una enfermedad multifactorial como la depresión. Además, los genotipos AA/AG se han asociado con una mayor activación de las regiones prefrontales importantes para la regulación emocional durante el procesamiento afectivo bajo estrés y una mayor conectividad del hipocampo con la amígdala durante la formación de la memoria emocional (Wirz et al., 2018). Estos resultados sugieren que la variación genética en este polimorfismo puede

influir en la capacidad de las personas para regular sus emociones y consolidar la memoria emocional.

El alelo G del polimorfismo rs1049353, junto con otros tres polimorfismos del gen CNR1, forma el haplotipo C-T-G-G (rs6454674, rs806380, rs806377, rs1049353) se ha asociado con un mayor riesgo de dependencia a cannabis (Hopfer et al., 2006). Sin embargo, esta asociación no se observó al analizar el polimorfismo por sí solo (Agrawal & Lynskey, 2009; Hopfer et al., 2006).

El rasgo de impulsividad caracterizado por actuar de manera no planificada para satisfacer un deseo sin tener en cuenta las consecuencias de tal comportamiento fue significativamente asociado con el polimorfismo rs1049353. Los participantes portadores del alelo menor, el alelo A, resultaron con mayores puntajes de impulsividad en una muestra de Indios Americanos (Ehlers et al., 2007).

Además, en otro estudio se investigó la relación entre el polimorfismo rs1049353 y la actividad cerebral en reposo en la banda de frecuencia theta, que se mide en el EEG y se encuentra en el rango de 4 a 7 Hz. Los portadores del alelo A de rs1049353 presentaron una mayor potencia de theta en comparación con los homocigotos GG (Heitland et al., 2014). Estudios previos han encontrado que theta aumenta durante las tareas de memoria de trabajo y se ha relacionado con la actividad en regiones cerebrales como el hipocampo, la corteza prefrontal y la corteza parietal. Asimismo, se ha relacionado la baja actividad de las ondas teta con una menor eficiencia cognitiva (Ilan et al., 2004). Estos datos sugieren que los portadores A podrían ser más eficientes en tareas cognitivas.

Aunque no hay evidencia directa de su asociación con el rendimiento de atención, los resultados anteriores muestran la asociación del polimorfismo rs1049353 con aspectos cognitivos y al alelo G como el potencial alelo de riesgo.

### **rs1406977 (A/G)**

El polimorfismo rs1406977 se encuentra en la región intrónica del gen CNR1, entre los exones 1 y 2. Esto significa que no se encuentra en la región codificante del gen, sino en una región no codificante pero que puede tener un efecto en la regulación de la expresión génica o en la función del ARN mensajero. El alelo G suele ser el menos frecuente, **ver Tabla 3**.

Colizzi y sus colaboradores sugieren que este polimorfismo tiene un papel funcional en la modulación de la expresión de ARNm del CNR1 expresado en la corteza prefrontal, en un estudio

postmortem. Las muestras del alelo G tienen niveles reducidos de ARNm en comparación con los sujetos AA. *In vivo*, usuarios de cannabis portadores de G tienen una mayor conectividad funcional en la corteza prefrontal ventrolateral izquierda, sugiriendo un mecanismo compensatorio para realizar tareas de memoria de trabajo con menor eficiencia. Estos portadores G también presentan una reducción en la precisión de la ejecución en la tarea de memoria de trabajo (Colizzi et al., 2015). En resumen, el polimorfismo rs1406977 parece estar relacionado con la expresión de CNR1 en la corteza prefrontal; y su interacción con el uso de cannabis puede afectar la conectividad prefrontal y la eficiencia de la memoria de trabajo. Es posible que este polimorfismo pudiera también tener un impacto en la atención.

Otro estudio encontró que los portadores de al menos un alelo G del polimorfismo rs1406977 eran menos eficientes en una tarea conductual que evaluaba la memoria de trabajo en comparación con los sujetos AA. Además, se observó una interacción significativa entre el rs1406977 y el polimorfismo rs20417 del gen COX-2, que codifica para la enzima ciclooxigenasa-2. Los portadores G del rs1406977 y los portadores C del rs20417 mostraron menor actividad en la corteza prefrontal durante la ejecución de la tarea de memoria de trabajo en relación con los individuos AA. La actividad de la DLPFC se correlacionó negativamente con la eficiencia conductual y positivamente con la frecuencia de consumo de cannabis en el grupo de los usuarios de cannabis. Estos hallazgos sugieren que la interacción entre CB1-COX-2 puede tener efectos en la eficiencia de la actividad prefrontal durante la memoria de trabajo, y que esta modulación está relacionada con los hábitos de consumo de cannabis (Taurisano et al., 2016).

Los polimorfismos rs1406977, rs1049353 (A/G) y rs2180619 (A/G) destacan como elementos relevantes en el análisis de las variaciones genéticas que inciden en la comprensión de las diferencias individuales en algunos fenotipos cognitivos y, potencialmente, también en la capacidad de la atención. En consecuencia, consideramos de interés llevar a cabo investigaciones adicionales con el propósito de alcanzar una comprensión más detallada de esta relación y avanzar en la elucidación de los mecanismos subyacentes que fundamentan dicha potencial asociación.

**Tabla 3.** Frecuencias Alélicas y Genotípicas de Referencia. Media de las frecuencias Alélicas y Genotípicas de los polimorfismos rs1049353, rs2180619 y rs1406977 de algunas poblaciones acotadas por continentes: África (AFR), Europa (EUR), America (AMR, no incluido México) y una muestra de personas de Ascendencia Mexicana de los Ángeles, California (MXL).

| Polimorfismo | (n <sup>a</sup> ) | Poblacion | Frecuencia Alelica |                    | Frecuencia Genotípica |                     |                     |
|--------------|-------------------|-----------|--------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
|              |                   |           | G                  | A                  | G G                   | G A                 | A A                 |
| rs1049353    | 661               | AFR       | G: 0.971<br>(1284) | A: 0.029<br>(38)   | G G: 0.943<br>(623)   | G A: 0.057<br>(38)  | A A: 0.00<br>(0)    |
|              | 503               | EUR       | G: 0.742<br>(746)  | A: 0.258<br>(260)  | G G: 0.555<br>(279)   | G A: 0.374<br>(188) | A A: 0.072<br>(36)  |
|              | 347               | AMR       | G: 0.853<br>(592)  | A: 0.147<br>(102)  | G G: 0.735<br>(255)   | G A: 0.236<br>(82)  | A A: 0.029<br>(10)  |
|              | 64                | MXL       | G: 0.883<br>(113)  | A: 0.117<br>(15)   | G G: 0.781<br>(50)    | G A: 0.203<br>(13)  | A A: 0.016<br>(1)   |
| rs2180619    | 661               | AFR       | G: 0.673<br>(890)  | A: 0.327<br>(432)  | G G: 0.455<br>(301)   | G A: 0.436<br>(288) | A A: 0.109<br>(72)  |
|              | 503               | EUR       | G: 0.436<br>(439)  | A: 0.564<br>(567)  | G G: 0.195<br>(98)    | G A: 0.483<br>(243) | A A: 0.322<br>(162) |
|              | 347               | AMR       | G: 0.496<br>(344)  | A: 0.504<br>(350)  | G G: 0.259<br>(90)    | G A: 0.473<br>(164) | A A: 0.268<br>(93)  |
|              | 64                | MXL       | G: 0.492<br>(63)   | A: 0.508<br>(65)   | G G: 0.250<br>(16)    | A A: 0.266<br>(17)  | A G: 0.484<br>(31)  |
| rs1406977    | 661               | AFR       | G: 0.120<br>(159)  | A: 0.880<br>(1163) | G G: 0.011<br>(7)     | G A: 0.219<br>(145) | A A: 0.770<br>(509) |
|              | 503               | EUR       | G: 0.235<br>(236)  | A: 0.765<br>(770)  | G G: 0.060<br>(30)    | G A: 0.350<br>(176) | A A: 0.590<br>(297) |
|              | 347               | AMR       | G: 0.352<br>(244)  | A: 0.648<br>(450)  | G G: 0.144<br>(50)    | G A: 0.415<br>(144) | A A: 0.441<br>(153) |
|              | 64                | MXL       | G: 0.391<br>(50)   | A: 0.609<br>(78)   | G G: 0.156<br>(10)    | G A: 0.469<br>(30)  | A A: 0.375<br>(24)  |

Datos obtenidos del proyecto 1000 genomas fase 3 <https://www.internationalgenome.org/faq/which-populations-are-part-of-your-study>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La influencia de la información genética que heredamos de nuestros progenitores en nuestro comportamiento es innegable. Aunque existe una infinidad de variables ambientales que interactúan con los factores genéticos, en conjunto, determinan nuestro comportamiento. Las variaciones genéticas pueden alterar la biología de un individuo y propiciar las diferencias individuales que hacen a cada persona única e irrepetible. Estas diferencias pueden influir en la salud y también en fenotipos como la cognición.

Dentro de la cognición, la atención se considera una función cognitiva básica que está estrechamente relacionada con otras funciones cognitivas que, en conjunto dirigen nuestros recursos hacia el cumplimiento de objetivos. La teoría de las redes atencionales propone que la atención se compone de tres redes: la red de alerta, la red de orientación y la red ejecutiva.

Estas tres redes trabajan juntas para regular la atención y permitir el procesamiento eficiente de la información. Esta teoría de las redes atencionales de Posner ha sido relevante y ampliamente citada en la investigación actual debido a su capacidad para integrar diferentes enfoques y teorías de la atención en una sola estructura teórica, así como su respaldo empírico a través de la investigación neuropsicológica y cognitiva.

Se han identificado genes candidatos para explicar las diferencias individuales de la función cognitiva. Uno de estos genes es el CNR1, que codifica para el receptor CB1, que forma parte del sistema endocannabinoide y que se ha identificado como un neuromodulador de otros sistemas de neurotransmisión. Este receptor se encuentra ampliamente distribuido en el cerebro, incluyendo regiones que participan en la atención, por lo que pensamos puede tener un impacto en la eficiencia atencional. Se han identificado tres polimorfismos para este gen: rs2180619, rs1049353 y rs1406977, en los que la variante G podría considerarse un factor de riesgo para la memoria de trabajo y la cognición. No obstante, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, nunca se ha evaluado la atención ni los sistemas atencionales de alerta, orientación y ejecutivo en relación con estos polimorfismos específicos del gen CNR1.

El objetivo de esta tesis es evaluar la posible asociación entre los polimorfismos rs1406977, rs2180619 y rs1049353 del gen CNR1 y el desempeño en la atención, tanto de manera individual como en conjunto considerando la configuración genotípica formada por los alelos de riesgo

(G/G/G). Además, se busca determinar el modelo más apropiado para predecir dicha potencial asociación, evaluando los modelos aditivo y dominante.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Qué tipo de asociación, aditiva o dominante, existe entre los polimorfismos rs2180619, rs1406977 y rs1049353 del gen CNR1 y la eficiencia en la capacidad de atención, así como en los sistemas de alerta, orientación y sistema ejecutivo?

## **OBJETIVOS:**

1. Explorar el efecto de la configuración genotípica formada por el conjunto de alelos de riesgo (G/G/G) de los polimorfismos rs2180619, rs1406977 y rs1049353 del gen CNR1 sobre la eficiencia de la atención. Lo anterior desde las perspectivas dominante y aditiva de riesgo.
2. Determinar las frecuencias alélicas de los polimorfismos rs2180619, rs1406977 y rs1049353 del gen CNR1 en una muestra de jóvenes mexicanos, con el objetivo de conocer la variabilidad alélica y genotípica.

## **HIPÓTESIS:**

La presencia del alelo de riesgo (G) en los polimorfismos rs2180619, rs1406977 y rs1049353 del gen CNR1 está asociada aditivamente con un menor desempeño en la atención: a mayor número de alelos de riesgo en el genotipo, menor eficiencia en los cinco indicadores de la tarea (Alerta, Orientación, Ejecutivo, Porcentaje de Respuestas Correctas y Tiempos de Reacción de las Respuestas Correctas).

# MÉTODO

## Participantes

Se invitó a participar a jóvenes voluntarios por medio de volantes, carteles y redes sociales. La muestra fue no probabilística, e intencional. Originalmente participaron en el presente estudio una muestra de 150 jóvenes mexicanos. A cada participante se le asignó un número de identificación que se utilizó a lo largo de todos los instrumentos, tareas en computadora; para la muestra de saliva y genotipificación; de esta forma sus datos son anónimos. La muestra final contempla un total de 127 participantes, de ellos 66 fueron mujeres. Dieciséis participantes fueron excluidos de la muestra final, porque algunas muestras no pudieron genotiparse por razones técnicas, para al menos uno de los tres SNP; y siete sujetos presentaron más del 10% de no respuesta en la tarea cognitiva de atención. En los siguientes párrafos se indican los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

### **Criterios de inclusión:**

Para participar en la presente investigación se requirió que los participantes fueran nacidos en México con padre y madre mexicanos, que tuvieran entre 20 y 30 años de edad, que tuvieran una escolaridad mínima de 12 años en total, considerando primaria, secundaria y bachillerato; que fueran predominantemente diestros (medido con el inventario de Edimburgo), que tuvieran una visión normal o corregida; y que aceptaran firmar la carta de consentimiento informado aprobada por la Comisión de Ética y de Investigación de la Facultad de Psicología de la UNAM .

### **Criterios de exclusión**

Los participantes fueron excluidos si presentaron dependencia a alguna droga ilícita, de acuerdo con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales-IV (DSM-IV) o si habían consumido sustancias psicoactivas ilícitas en los 6 meses previos a la aplicación del experimento. Asimismo, fue factor excluyente si el potencial participante, su madre, padre, hermanos o hermanas tenían diagnóstico de algún padecimiento neurológico o psiquiátrico, así como la presencia de síntomas de depresión y ansiedad severas, es decir que puntuaran con más

de 30 puntos en el Inventario de Depresión de Beck y con más de 29 puntos en el Inventario de Ansiedad de Beck. Se excluyó a participantes por consumo de alguna bebida alcohólica en las 24 horas previas al estudio o si el participante declaraba haber dormido menos de 6 horas la noche previa al estudio.

## **Criterios de eliminación**

Se eliminaron a participantes que voluntariamente decidieran abandonar el estudio y a quienes tuvieran un porcentaje mayor al 10% de no respuestas (omisiones) en la tarea ANT, es decir 16 no respuestas o más, debido a que podrían comprometer la confiabilidad de los datos (p.ej., haberse quedado dormidos durante la tarea). Además, se eliminaron a los participantes de quienes no se obtuvo su genotipo para alguno de los tres SNPs evaluados.

## **Instrumentos**

Los cuestionarios e instrumentos utilizados en la investigación se describen a continuación y un ejemplar de aquellos aplicables a lápiz y papel, se pueden revisar en el apartado de Anexos.

**Carta de Consentimiento informado:** Es un documento que presenta al participante detalles de la investigación como el título, la justificación, los objetivos y el procedimiento de la sesión experimental, los potenciales riesgos, así como, la instancia que respalda la investigación y la confidencialidad de la información que el participante pudiera brindar. El protocolo de investigación fue aprobado por la Comisión de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM. Todos los participantes firmaron la carta de consentimiento informado al inicio de su participación en la sesión experimental.

**Cuestionario de Datos Generales:** Este cuestionario de lápiz y papel, elaborado en nuestro laboratorio nos permite recabar datos generales y sociodemográficos del participante como nombre completo, edad, sexo, fecha de nacimiento, teléfono particular y celular, escolaridad, correo electrónico, dirección, años de estudio; lugar de nacimiento del participante, de sus padres y abuelos con el objetivo de incluir participantes cuyos ancestros más cercanos fueran mexicanos. Además, se exploró si el participante padecía de alguna enfermedad o tomaba algún medicamento

y si familiares en primer grado de consanguineidad (i.e., padres, hermanos o hijos) padecían alguna enfermedad neurológica o psiquiátrica diagnosticada (ver Anexo 1). Los datos anteriores fueron un primer filtro para detectar si el participante era candidato para colaborar en el estudio.

**Cuestionario de Antecedentes Neurológicos y Psiquiátricos:** Es una entrevista estructurada que hemos diseñado en nuestro laboratorio, basándonos en el Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I). Este instrumento se empleó para identificar de manera breve la presencia o ausencia de los 17 trastornos psiquiátricos más comunes, incluyendo la enfermedad de Parkinson, Alzheimer, esquizofrenia, o trastorno de ansiedad. En caso de que el participante informe que él o algún familiar directo (madre, padre, hermanas o hermanos) ha padecido alguno de estos trastornos, se procede a su exclusión del estudio (ver Anexo 2).

**Inventario de Edimburgo:** Es un cuestionario que evalúa la lateralidad (Oldfield, 1971) del participante a fin de comprobar que la muestra se conformará por personas diestras y reducir la variabilidad en los datos debido a los hallazgos que sugieren que la mano dominante puede tener tiempos de reacción más rápidos que la mano no dominante, entre otras diferencias entre personas diestras, ambidiestras y zurdas; lo que podría afectar los resultados de la tarea. Es un cuestionario auto aplicable (ver Anexo 3) en que los participantes indicaron con una cruz, la preferencia del uso de las manos y otras regiones del cuerpo. Se compone de 12 preguntas con cinco opciones de respuesta: Derecha muy preferente (2pts), Derecha preferente (1pto), Mano indiferente (1pto para derecha y 1pto para izquierda), Izquierda preferente (1pto) e Izquierda muy preferente (2pts). Para definir la dominancia lateral se obtiene la sumatoria de la frecuencia de veces en que se seleccionaron las opciones asociadas al lado derecho y se resta la sumatoria de la frecuencia de veces en que se seleccionaron las opciones asociadas al lado izquierdo; esta diferencia se divide entre la sumatoria de las frecuencias en que se seleccionó derecha más la sumatoria de la frecuencia en que se seleccionó izquierda; el cociente se multiplica por 100. Una puntuación mayor a +40 indica que el participante es diestro; obtener menos de +40, excluyó al participante de la investigación.

**Cuestionario de historia de consumo de sustancias psicoactivas:** Es un cuestionario elaborado en el laboratorio, de respuestas semiabiertas que permite sondear la historia de consumo de diferentes sustancias psicoactivas a lo largo de la vida (ver Anexo 4). Se preguntó por sustancias como: tabaco, alcohol, cannabis, alucinógenos, tranquilizantes, cocaína, estimulantes, inhalables,

esteroides, pastillas para bajar de peso y pastillas para dormir. Para participar en el estudio, se solicitó no consumir sustancias ilícitas por lo menos dos semanas previas al estudio ni alcohol en por lo menos las últimas 24 horas.

**Cuestionario de Evaluación de Trastorno por Uso de Sustancias:** Cuestionario estructurado, elaborado en nuestro laboratorio y basado en los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, DSM IV). Este instrumento se diseñó para evaluar la existencia de un trastorno por uso de sustancias (ver Anexo 5), incluyendo tabaco, alcohol, marihuana, cocaína, hongos, LSD, entre otros. Para cada sustancia que el participante declaró haber consumido más de tres veces en un periodo no mayor a seis meses en algún momento de su vida, adaptamos el cuestionario con el nombre de la sustancia correspondiente y lo aplicamos de manera individualizada. El propósito principal de este cuestionario es identificar y excluir a aquellos participantes que puedan haber experimentado un trastorno por uso de sustancias en cualquier etapa de su vida.

**Inventario de Ansiedad de Beck:** Es un instrumento auto aplicable, que evalúa la presencia o ausencia de síntomas relacionados con ansiedad (ver Anexo 6). Se compone de 21 síntomas físico-somáticos, por ejemplo, sensación de ahogo, temblores, dificultad para relajarse, terror, miedo a morir, nerviosismo, entre otros. El participante debía señalar la respuesta que más se asemeje a su situación, de acuerdo con la frecuencia en que se han presentado los síntomas, considerando la última semana incluyendo el día de la aplicación. La frecuencia se cuantificó de acuerdo a un puntaje entre 0 a 3 (cero significa ausencia del síntoma y tres, presencia severa o altamente frecuente del síntoma). La sumatoria del total de los reactivos deberían obtener un puntaje igual o menor a 28 puntos para poder participar que corresponde a presencia de síntomas moderados de ansiedad.

**Inventario de depresión de Beck:** Es un instrumento de lápiz y papel, auto aplicable (Jurado et al., 1998), que evalúa la existencia de síntomas relacionados con depresión (ver Anexo 7). Su aplicación nos permitió considerar que quienes participaron no manifestaran síntomas asociados a depresión que pudiesen interferir con los resultados. El instrumento se conforma de frases agrupadas en categorías como: ánimo, pesimismo, sensación de fracaso, insatisfacción, sentimientos de culpa, sentimientos de castigo, autoaceptación, ideación suicida, llanto, irritabilidad, aislamiento, indecisión, apetito, pérdida de peso, preocupación somática y pérdida de

interés sexual. El participante debía elegir la oración que correspondiera a cómo se había sentido en la última semana incluyendo el día de la aplicación. A cada frase le correspondió un puntaje que va de 0 a 3 (cero significa ausencia del síntoma y tres la máxima severidad); al sumar los puntos se obtuvo un puntaje que debía ser menor a 30 para poder considerar al participante dentro de la investigación.

**Prueba de Matrices progresivas de Raven para Adultos:** Se utilizó la versión digital de la prueba de Matrices Progresivas de Raven para Adultos, originalmente realizada con lápiz y papel. Esta prueba no verbal y auto-administrada, no tiene límite de tiempo y tiene como objetivo medir la inteligencia fluida, que se refiere a la capacidad de utilizar el razonamiento abstracto para resolver problemas. La prueba se compone de 60 problemas organizados en cinco series (A, B, C, D, E), cada una con doce ítems. Cada serie comienza con problemas fáciles y se va volviendo progresivamente más compleja. La tarea del participante consiste en completar una matriz y elegir la respuesta correcta de entre 6 (series A y B) u 8 opciones (series C, D y E). La puntuación total de respuestas correctas se comparó con las normas establecidas en la población de referencia para el mismo rango de edad de cada participante. Los participantes fueron clasificados en cinco categorías de acuerdo con los percentiles obtenidos. Percentil 1-25 = Muy inferior, 26-50 = Inferior, 51-75 = Promedio, 76-90 = Superior, 91-99 = Muy superior.

## **Materiales**

### **Obtención de muestra de saliva para extracción de ADN**

Los participantes proporcionaron una muestra de saliva, recolectada mediante el kit comercial Oragene DNA Self-Collection Kit (DNA Genotek Inc., Kanata, Ontario, Canada) que es un dispositivo que permite coleccionar, estabilizar el ADN y eliminar contaminantes bacterianos. El dispositivo permite recolectar un máximo de 2ml de saliva. Es un dispositivo muy sencillo de usar en el cual los participantes depositaron su saliva de manera autónoma. Una vez obtenidos los 2ml, el investigador cerraba el dispositivo correctamente haciendo derramar en el interior el líquido que permite que el ADN se mantenga estable a temperatura ambiente en tanto que se procede a la extracción del ADN. El análisis de las muestras de saliva (incluyendo extracción de ADN y su genotipificación) se realizó en el Laboratorio de Medicina Genómica del Hospital 1° de Octubre. A continuación, se describirán los procedimientos realizados en dicho laboratorio.

### **Extracción de ADN**

Se refiere al proceso por el cual se purificó el ácido desoxirribonucleico bajo el protocolo Prep-ITL2P DNA Genotek Inc. Es un método de extracción de ADN que utiliza tecnología de lisis celular y purificación de ácido nucleico.

La lisis celular se produce mediante la combinación de una solución buffer y un agente de lisis. La solución buffer contiene una alta concentración de sal y un tampón que ayuda a mantener el pH adecuado para la actividad enzimática. El agente de lisis, por otro lado, es una fórmula de la marca, pero en general puede ser una combinación de detergentes, proteasas y/o quelantes de metales, que ayudan a romper la membrana celular y liberar el contenido celular, incluyendo el ADN. La combinación de ambos componentes permite la lisis celular.

La purificación consistió en aislar el ADN con respecto a todo lo existente en la saliva como membranas celulares, proteínas y bacterias mediante una columna de purificación que contiene un lecho de sílica. Después de la lisis celular, el lisado se mezcla con un tampón de unión y se carga en la columna. La sílica en la columna se une selectivamente al ADN, mientras que otras moléculas, como proteínas, sales y contaminantes, se eliminan mediante lavados con soluciones salinas y alcohólicas. El ADN se eluye de la columna con un tampón de elución y se recupera en un tubo limpio. La integridad del ADN fue verificada con electroforesis en geles de agarosa al 0.8%. La concentración y pureza del ADN fueron cuantificadas en un espectrofotómetro NanoDrop1000 (Thermo Fisher Scientific Inc., Wilmington, DE, USA).

### **Genotipificación**

A partir del ADN obtenido, se determinaron los genotipos para los SNPs rs2180619, rs1406977 y rs1049353 mediante la técnica de ensayo de discriminación alélica con tecnología TaqMan® (Applied Biosystems, CA). Este método de genotipificación combina el principio de hibridación específica con la actividad nucleasa 5' de la enzima Taq polimerasa en presencia de sondas alelo específicas marcadas con fluoróforos; rs2180619 (TaqMan® SNP Genotyping Assay cat. #4351379) rs1406977 y rs1049353 (TaqMan® SNP Genotyping Assay bajo pedido), y un paso de lectura de la fluorescencia para la detección de los alelos específicos. Las muestras fueron analizadas por duplicado y los resultados fueron replicados al 100%. Además, se utilizó agua sin DNA como controles, los cuales resultaron negativos. Los genotipos se confirmaron comparando

el gráfico de discriminación alélica con su gráfico de amplificación. Como resultado, los participantes se agruparon en función de su genotipo por rs.

### **Tarea experimental:**

Tarea de Red Atencional (ANT, por sus siglas en inglés). En la tarea ANT, los participantes son instruidos a responder al sentido de una flecha central flanqueada por dos flechas a cada lado. Existen dos tipos de ensayo: congruente (todas las flechas apuntan al mismo sentido) e incongruente (la flecha central apunta en sentido opuesto a las flechas que la flanquean). Estos ensayos, congruente e incongruente, están incluidos equiproporcionalmente en tres condiciones en que se manipula el efecto de un estímulo señal o clave que se presenta antes de las flechas. Las condiciones son: No clave (el participante no sabe el momento en el que aparecerá el estímulo objetivo); clave doble (genera expectativa de que el objetivo está por llegar, sin embargo, no se hace explícito el lugar donde aparecerá) y clave espacial (genera expectativa e indica la localización exacta en la que el estímulo objetivo aparecerá). De esta manera, se evalúan tres aspectos de la atención guiada por objetivo: 1. Componente de Alerta, que se refiere a la capacidad de esperar la aparición del estímulo; 2. Componente de Orientación que es la detección del estímulo relevante entre otros estímulos a nuestro alrededor; y 3. el Componente Ejecutivo, que es la capacidad de resolver una situación de selección e inhibición, y emitir la conducta más apropiada de acuerdo con el objetivo (Petersen & Posner, 2012). Cada ensayo iniciaba con una cruz como punto de fijación durante intervalos variables de 300 a 1800 ms; enseguida aparecía el tipo de clave por 200 ms; nuevamente aparecía el punto de fijación por 1200 ms y finalmente, aparecieron las flechas por 2000 ms. El participante tenía 2000 ms como tiempo límite para responder ver **Figura 2**. Se presentaron 120 ensayos, 60 ensayos congruentes y 60 ensayos incongruentes. Y se presentaron 20 ensayos por cada tipo de clave (no clave, clave doble y clave espacial). Los sistemas de atención se obtienen como sigue, ver **Tabla 2**. Alerta: la diferencia de los tiempos de reacción entre los ensayos no clave menos los ensayos de clave doble. Red de orientación: la diferencia de los tiempos de reacción entre los ensayos de clave doble menos los ensayos de clave espacial. Red del componente ejecutivo: la diferencia de los tiempos de reacción de los ensayos incongruentes menos los ensayos congruentes (Fan et al., 2009; Petersen & Posner, 2012).

### **Procedimiento**

### **Primer contacto**

Los participantes se reclutaron mediante carteles y folletos que se distribuyeron tanto en Facebook como en lugares concurridos, tales como estaciones del metro, metrobús y en los alrededores de Ciudad Universitaria y en otras universidades (Universidad Autónoma Metropolitana y el Instituto Politécnico Nacional). Los individuos interesados se contactaban directamente al teléfono del laboratorio o enviando mensaje mediante correo electrónico o Facebook. Una vez que los interesados se ponían en contacto, se les realizó una entrevista estructurada con el objetivo de tener mayor certeza de que el potencial participante efectivamente era candidato para participar en el estudio, previo a su asistencia al laboratorio. Si el participante resultaba ser candidato, se realizaba una cita con las instrucciones para asistir al Laboratorio de Neurogenómica Cognitiva en la Facultad de Psicología de la UNAM.

### **Día de la sesión experimental**

Al iniciar la sesión, se proporcionó a los participantes la carta de consentimiento informado, se solicitó la leyeran con detenimiento y después, si estaban de acuerdo, se procedía a firmarla. El consentimiento informado describía de forma explícita las actividades que el participante realizaría, tales como 1) responder a una serie de cuestionarios con datos personales e instrumentos psicológicos, 2) tarea experimental en computadora y versión digital de la prueba de Matrices Progresivas de Raven para Adultos, 3) toma de la muestra de orina para la prueba de detección de sustancias y 4) toma de muestra de saliva para el análisis de ADN. Posteriormente, se realizó una entrevista semiestructurada mucho más detallada para garantizar que el participante cumplía con todos los requisitos de inclusión; la entrevista comenzó por aplicar el Cuestionario de Datos Generales a fin de conocer su edad y algunos datos personales de contacto, el Cuestionario de Evaluación de Sustancias Psicoactivas, Cuestionario de síntomas de dependencia a diferentes sustancias de abuso (e.g. alcohol, nicotina, marihuana), Inventario de Depresión de Beck y el Inventario de Ansiedad de Beck. Una vez habiendo cumplido con los criterios de inclusión, se procedió a aplicar la prueba de detección de sustancias a los participantes, la prueba era capaz de detectar presencia de metabolitos para cocaína, marihuana, opiáceos, barbitúricos y anfetaminas en orina y se utilizó el dispositivo llamado Bio-Drug obtenidos del laboratorio Grupo MexLab. Una vez completada esta primera parte del estudio, se procedió a realizar la tarea computarizada de ANT y la versión digital de la prueba de Matrices Progresivas de Raven para Adultos. Finalmente, se entregó al participante el dispositivo para la donación de 2 ml de saliva y, antes de

despedir al participante, se entregó una breve retroalimentación de los resultados en los cuestionarios e inventarios.

El estudio fue de tipo cuasiexperimental en una sola sesión.

### **Análisis estadístico**

Los análisis se ejecutaron usando el software estadístico Jamovi en su versión 2.3 (<https://www.jamovi.org>).

Se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg del rs2180619, rs1406977 y rs1049353 del gen CNR1 con un análisis de  $\chi^2$ , para determinar la distribución alélica.

Para analizar la asociación entre los genotipos de los tres SNPs (rs2180619, rs1406977, rs1049353) y las medidas de desempeño en la ANT (Alerta, Orientación Ejecutivo, %RC y TR), se realizó análisis de varianza (ANOVA) de un factor por cada SNP. El factor fue Genotipo [rs2180619 (GG, AG, AA); o rs1406977 (GG/AG, AA; debido a la baja frecuencia de homocigotos G en la muestra); o rs1049353 (GG, portador A; debido a que no se encontraron homocigotos A en la muestra)] y la variable dependiente fue cada una de las medidas de desempeño.

Como prueba post hoc, se implementó el método de Bonferroni para corregir los valores de significancia, reduciendo así el riesgo de errores tipo I. Además, se consideró el ajuste Greenhouse-Geisser cuando fue necesario para evitar posibles violaciones de la esfericidad, garantizando la validez de las comparaciones realizadas. Se utilizó *false discovery rate* (FDR), un análisis considerado de control para comparaciones múltiples en un umbral de significancia de  $p \leq 0.015$  (Benjamini et al., 2001).

Además de estos análisis, se calculó la “d de Cohen” para cuantificar el tamaño del efecto de las diferencias entre los genotipos. La “d de Cohen” es una medida del tamaño del efecto que indica la magnitud de la diferencia entre dos grupos. Un valor de “d de Cohen” de 1 indica que los dos grupos difieren en 1 desviación estándar.

Para evaluar el efecto aditivo y dominante de los polimorfismos del CNR1, se consideró el alelo G como el alelo de riesgo para cada SNP. Se realizó un análisis de regresión simple para las variables ANT, que incluyeron porcentaje de respuestas correctas, tiempos de reacción y sistemas de alerta, orientación y control ejecutivo. Se ajustaron modelos de regresión separados para cada

medida de desempeño de la tarea. En cada modelo, la medida de desempeño se consideró como la variable dependiente y el predictor se estableció de acuerdo con el modelo aditivo o dominante, como se describe a continuación.

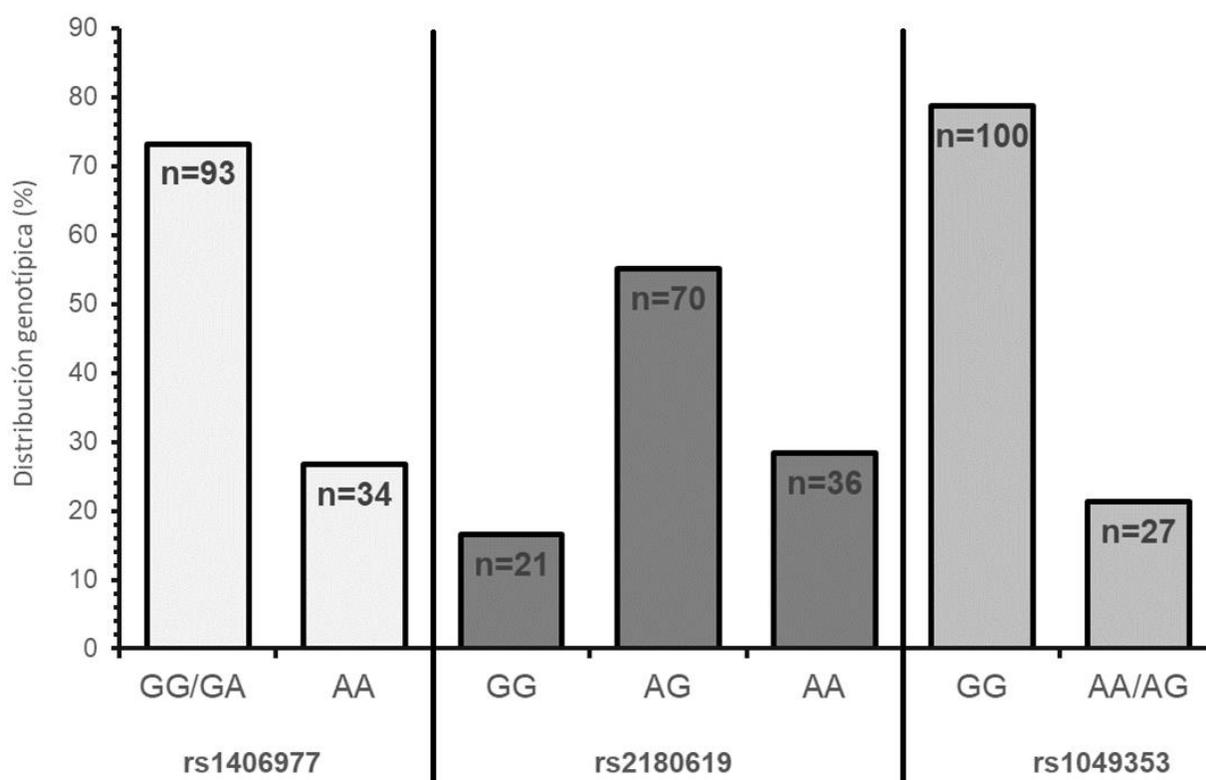
El modelo dominante utilizó la presencia del alelo G de forma dominante como un predictor para cada SNP. Esto significa que el alelo G en forma homocigota o heterocigota se consideró igual a 1, y la ausencia del alelo G se consideró igual a cero. Por otro lado, para el modelo aditivo, el número total de alelos G en la configuración genotípica se utilizó como predictor. Esto significa que se consideró el número de alelos G en la configuración genotípica, independientemente de si está en forma homocigota o heterocigota. Por ejemplo, para rs1406977-rs2180619-rs1049353, alguien con una configuración genotípica AA-AG-AA se consideró tener un alelo de riesgo para los modelos aditivo y dominante. Mientras que alguien con una configuración genotípica GG-GG-GG se consideró tener tres alelos de riesgo en el modelo dominante (es decir, al menos un alelo G para cada SNP) y seis alelos de riesgo en el modelo aditivo (es decir, el número total de alelos G para cada SNP).

Los datos demográficos fueron comparados en función del número de alelos de riesgo (G para rs1406977; G para rs2180619 y G para rs1049353) para descartar que alguna de las variables demográficas interfiera en la asociación entre los polimorfismos y la atención, se emplearon análisis de varianza de una vía (ANOVA), la prueba Pearson o la prueba de Kruskal–Wallis, según fuera pertinente. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

### Frecuencias Alélicas y Genotípicas

En la **Figura 3**, se muestra la distribución de la frecuencia genotípica para cada uno de los SNPs del gen CNR1 en la muestra de individuos jóvenes mexicanos sin patologías. Además, se evaluó la distribución alélica para cada uno de los SNPs del gen CNR1. El rs1406977 no se encontró dentro del equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE; A: 0.43 G: 0.57;  $\chi^2(1) = 7.16$ ,  $p = 0.007$ ). Mientras que los otros dos SNPs si se encontraron en HWE (rs2180619, A: 0,56 G: =1.77,  $p = 0.18$ ; rs1049353, G: 0.89 A: 0.11;  $\chi^2(1) = 0.24$ ,  $p = 0.62$ ).



**Figura 3.** distribución de Frecuencias. La figura muestra la distribución de la frecuencia genotípica para cada uno de los SNPs evaluados en nuestra muestra de 127 adultos mexicanos. En el eje Y, se representa el porcentaje de individuos en cada genotipo. Para el SNP rs1406977, los genotipos GG/GA y AA se representan en color blanco. Para el SNP rs2180619, los genotipos GG, AG y AA se representan en gris oscuro. Además, los genotipos GG y AA/AG del SNP rs1049353 se muestran en gris claro. Es importante destacar que se han agrupado los genotipos con menor frecuencia como se ha hecho en estudios previos para facilitar los análisis estadísticos.

### Medidas de desempeño obtenidas con la ANT.

Se calcularon los puntajes de Alerta, Orientación y Control Ejecutivo tal y como se menciona en la Tabla 2. También se calcularon los porcentajes de las respuestas correctas y la media de los tiempos de reacción de las respuestas correctas expresados en milisegundos (ms). Esto con la finalidad de describir los datos (ver **Tabla 4**) en nuestra muestra de jóvenes mexicanos saludables y asegurar la validez y confiabilidad de la investigación. Se pretende probar que los datos son similares a los datos previamente observados en la literatura.

**Tabla 4**, Medidas de desempeño obtenidas con la ANT. En la tabla 4 se muestran los resultados la media y error estándar de los puntajes obtenidos con la tarea de red atencional, Componente de Alerta, Orientación y Ejecutivo; el Porcentaje de Respuestas Correctas y los Tiempos de Reacción crudos de las Respuestas Correctas en milisegundos (ms) para los 127 participantes.

|                     | <b>Alerta</b> | <b>Orientación</b> | <b>Control Ejecutivo</b> | <b>%Respuestas Correctas</b> | <b>Tiempos de Reacción de las respuestas correctas</b> |
|---------------------|---------------|--------------------|--------------------------|------------------------------|--|
| Media               | 17.9          | 1.83               | 66.6                     | 96.9                         | 602  |
| Desviación Estandar | 32.2          | 24.5               | 34.1                     | 2.83                         | 85.7   |

### **Asociación de cada SNP del CNR1 con la ANT**

Con el fin de explorar la relación entre los genotipos del gen CNR1 y el rendimiento en la tarea de Atención, se realizaron análisis individuales para cada SNP. Este método de análisis se eligió debido a que cada SNP es una variable independiente con su propia distribución de genotipos además de que este método ayuda a mitigar la inflación del error tipo I, evitando así falsos positivos que podrían surgir al analizar múltiples SNPs en un solo análisis estadístico. A continuación, se describen los resultados:

Para el SNP rs1406977, se encontró que los portadores del alelo G (GG/AG) tuvieron un porcentaje significativamente mayor de respuestas correctas en comparación con los sujetos con genotipo AA ( $t_{125} = 2.36$ ,  $p = 0.02$ ,  $d$  de Cohen = 0.47, ver **Figura 4A**). No se observaron diferencias significativas en las demás variables dependientes de la ANT para este SNP ( $p > 0,05$ ; para probabilidades específicas, ver **Tabla 5**).

En el caso del SNP rs2180619, se detectaron diferencias entre los genotipos (AA vs. AG vs. GG) en el porcentaje de respuestas correctas ( $F_{2,59.59} = 6.34$ ,  $p = 0.003$ ,  $\eta^2 = 0.06$ ). El análisis

post hoc indicó que los sujetos con genotipo GG tuvieron un mayor porcentaje de respuestas correctas que los sujetos con genotipo AG ( $p = 0.007$ ) y AA ( $p = 0.02$ , ver **Figura 4B**). No se encontraron otras asociaciones significativas con el resto de las variables de la ANT en función del genotipo ver **Tabla 5**.

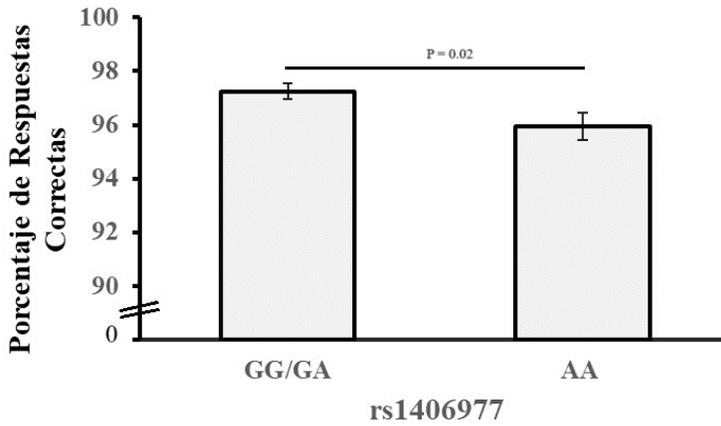
Para el SNP rs1049353, debido a la baja frecuencia del genotipo homocigoto A, las comparaciones se realizaron entre dos grupos, GG y AA/AG (**Figura 3**). Se encontraron diferencias entre los genotipos únicamente en el porcentaje de respuestas correctas ( $t_{34.22} = 2.41$ ,  $p = 0.02$ ,  $d$  de Cohen = 0.56). Los individuos con genotipo GG mostraron un mejor desempeño en el porcentaje de respuestas correctas que los portadores del alelo A (ver **Figura 4C** y **Tabla 5** para más detalles).

**Tabla 5.** Asociación entre genotipos y ANT. La tabla 5 presenta los resultados de la tarea ANT, que incluyen Alerta, Orientación, sistema ejecutivo, porcentaje de respuestas correctas y tiempos de reacción de las respuestas correctas en milisegundos (ms), en función de los genotipos para cada SNP del CNR1. Además, se muestran los datos de las medias, el error estándar de la media (EEM), la probabilidad ( $p$ ), el tamaño del efecto y la potencia.

| SNP       | Alerta                         |       | Orientación |       | Control Ejecutivo |       | % de Respuestas Correctas |                           | Tiempos de Reaccion de las Respuestas Correctas (ms) |        |       |
|-----------|--------------------------------|-------|-------------|-------|-------------------|-------|---------------------------|---------------------------|--|--------|-------|
|           | Media                          | EEM   | Media       | EEM   | Media             | EEM   | Media                     | EEM                       | Media  | EEM    |       |
| rs1406977 | GG/GA (n = 93)                 | 18.27 | 3.54        | 0.71  | 2.58              | 64.18 | 3.74                      | 97.25                     | 0.28   | 605.7  | 9.19  |
|           | AA (n = 34)                    | 16.85 | 4.54        | 4.92  | 4.08              | 73.24 | 4.64                      | 95.93                     | 0.51   | 590.51 | 13.24 |
|           | $p^1$                          | 0.83  |             | 0.97  |                   | 0.19  |                           | <b>0.02</b>               |  | 0.38   |       |
|           | Tamaño del efecto <sup>1</sup> |       |             |       |                   |       |                           | <b>0.47</b>               |  |        |       |
|           | Potencia                       |       |             |       |                   |       |                           | <b>0.65</b>               |  |        |       |
| rs2180619 | AA (n = 36)                    | 17.38 | 5.65        | 5.04  | 4.02              | 68.19 | 5.93                      | 96.11                     | 0.58   | 605.85 | 12.78 |
|           | AG (n = 70)                    | 18.92 | 3.95        | 1.44  | 3.16              | 66.16 | 4.06                      | 96.89                     | 0.31   | 599.83 | 10.55 |
|           | GG (n = 21)                    | 15.31 | 5.98        | -2.35 | 3.99              | 65.38 | 7.22                      | 98.25                     | 0.36   | 600.43 | 20.77 |
|           | $p^2$                          | 0.9   |             | 0.57  |                   | 0.91  |                           | <b>0.003</b> <sup>3</sup> |  | 0.94   |       |
|           | Tamaño del efecto <sup>2</sup> |       |             |       |                   |       |                           | <b>0.06</b>               |  |        |       |
| rs1049353 | GG (n = 100)                   | 17.65 | 3.23        | 2.48  | 2.36              | 66.44 | 3.16                      | 97.26                     | 0.26   | 600.57 | 8.46  |
|           | AA/AG (n = 27)                 | 18.79 | 6.26        | -0.54 | 5.44              | 67.24 | 8.18                      | 95.56                     | 0.66   | 605.56 | 17.53 |
|           | $p^1$                          | 0.87  |             | 0.57  |                   | 0.91  |                           | <b>0.02</b>               |  | 0.8    |       |
|           | Tamaño del efecto <sup>1</sup> |       |             |       |                   |       |                           | <b>0.56</b>               |  |        |       |
|           | Potencia                       |       |             |       |                   |       |                           | <b>0.81</b>               |  |        |       |

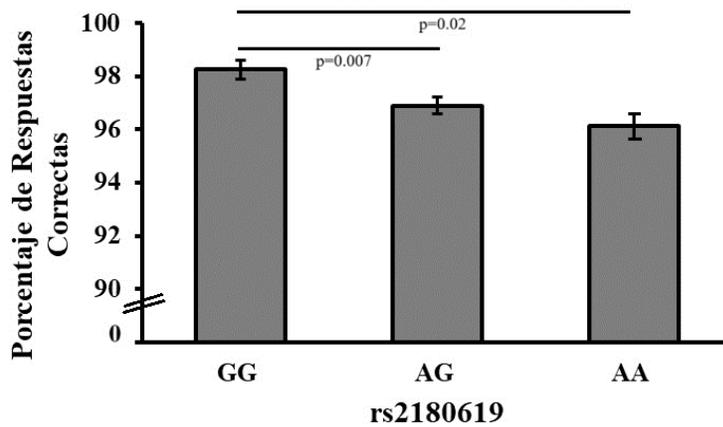
<sup>1</sup> Se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes y se utilizó la medida de la Cohen's d como indicador del tamaño del efecto. <sup>2</sup> Se utilizó un análisis de varianza de una vía y  $\eta_p^2$  (eta cuadrada parcial) como la medida para informar el tamaño del efecto. <sup>3</sup> La prueba post hoc de Games-Howell reveló diferencias intragrupo: el grupo GG fue estadísticamente diferente de los grupos AA ( $p = 0.007$ ) y AG ( $p = 0.02$ ).

Figura 4A



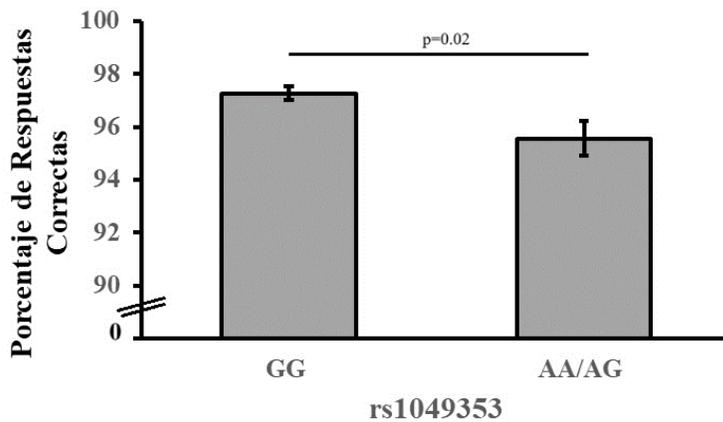
**Figura 4A.** Asociación significativa entre los genotipos del polimorfismo rs1406977 del gen CNR1 y el desempeño en %RC de la tarea de atención. El eje x muestra los genotipos GG/GA y AA para este SNP.

Figura 4B



**Figura 4B.** Asociación significativa entre los genotipos del polimorfismo rs2180619 del gen CNR1 y el desempeño en %RC de la tarea de atención. El eje x muestra los genotipos GG, AG y AA para este SNP.

Figura 4C



**Figura 4C.** Asociación significativa entre los genotipos del polimorfismo rs1049353 del gen CNR1 y el desempeño en %RC de la tarea de atención. El eje x muestra los genotipos GG y AA/AG para este SNP.

## **Predicción del modelo Dominante o Aditivo.**

A partir de los resultados previos, en los que cada polimorfismo se asoció significativamente con el porcentaje de respuestas correctas en la tarea de atención, a continuación, se presentan los resultados de la prueba de dos modelos genéticos: el modelo dominante y el modelo aditivo. Estos modelos se probaron con la siguiente configuración genotípica de los tres SNPs del CNR1: rs1406977, rs2180619 y rs1049353. El objetivo de esta prueba es investigar qué modelo explica mejor la asociación con el desempeño en la ANT.

### **Porcentaje de respuestas correctas**

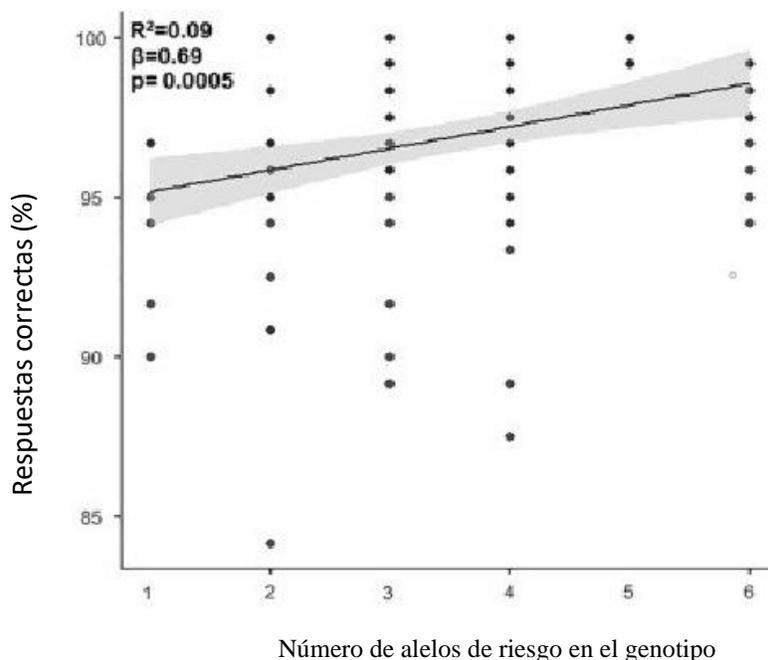
El modelo dominante predijo significativamente el porcentaje de respuestas correctas [ $\beta = 0,22$ , SE = 0,09,  $t(126) = 2,47$ ,  $p = 0,01$ ]. Así, tener el alelo G como dominante en la configuración genotípica explicó una proporción significativa de la varianza en el porcentaje de respuestas correctas [ $R^2 = 0,05$ ,  $F(1,125) = 6,11$ ,  $p = 0,01$ ; potencia = 0,69; Criterio de información de Akaike, AIC = 623.94]. Por otro lado, el modelo aditivo también mostró un efecto significativo del número de alelos de riesgo sobre la configuración genotípica en el porcentaje de respuestas correctas [ $\beta = 0,68$ , SE = 0,19,  $t(126) = 3,60$ ,  $p = 0,0005$ ]. El número de alelos de riesgo en la configuración genotípica explicó una proporción significativa de la varianza en el porcentaje de respuestas correctas [ $R^2 = 0,09$ ,  $F(1,125) = 12,96$ ,  $p = 0,0005$ ; potencia = 0,95; AIC = 617.48; **Figura 5**]. Por cada alelo de riesgo en la configuración genotípica de rs1406977, rs2180619 y rs1049353, se suma 0.68 al porcentaje de respuestas correctas con respecto a los portadores que no tienen alelos de riesgo en su configuración genotípica. Este último modelo, dado que presenta el menor AIC, predice de forma más eficiente la asociación entre el número de alelos de los SNPs del CNR1 y el porcentaje de respuestas correctas.

### **Tiempos de reacción de las respuestas correctas**

Ni el modelo dominante ( $p = 0,79$ ), ni el aditivo ( $p = 0,79$ ) predijeron significativamente los tiempos de reacción de las respuestas correctas.

### **Redes de Atención**

Ninguna de las dos configuraciones genotípicas, dominante o aditiva, predijeron significativamente a los sistemas de alerta (dominante:  $p = 0,94$ ; aditivo:  $p = 0,99$ ), orientación (dominante:  $p = 0,33$ ; aditivo:  $p = 0,40$ ) o ejecutivo de la atención (dominante:  $p = 0,42$ ; aditivo:  $p = 0,69$ ).



**Figura 5.** Predicción del modelo Aditivo. El modelo aditivo, que considera el número de alelos G en la configuración genotípica (rs1406977, rs2180619 y rs1045393), predijo positivamente el porcentaje de respuestas correctas en ANT. La sombra muestra el error estándar.

### Datos demográficos.

La muestra del total de adultos jóvenes mexicanos se conformó por 127 participantes, cuyas características demográficas se detallan en la **Tabla 6**. La edad de los participantes varió de 20 a 30, con una media de 23 años. La muestra incluyó tanto hombres como mujeres, con una distribución de género de 48% hombres y 52 % mujeres. En cuanto a la educación académica, la muestra se restringió a un mínimo de 12 años de escolaridad para poder participar en el estudio, así que la media de los años de escolaridad fue de 15. En cuanto a las medidas psicométricas de la muestra, se aplicó las Matrices Progresivas Estándar de Raven para estimar el Cociente de Inteligencia (CI). La media del CI estimado fue de 99.2 y la puntuación media en las Matrices Progresivas Estándar de Raven fue de 45. Además, se administraron el Inventario de Depresión de Beck y el Inventario de Ansiedad de Beck para evaluar los niveles de depresión y ansiedad, respectivamente. La mediana de la puntuación en el Inventario de Depresión de Beck fue de 6, con un rango que varió de 0 a 27. En cuanto al Inventario de Ansiedad de Beck, la mediana de la puntuación fue de 5, con un rango que varió de 0 a 20.

**Tabla 6.** Datos demográficos del total de participantes adultos jóvenes mexicanos.

|   |                |
|---|----------------|
| n <sup>a</sup>  | 127            |
| Hombres/Mujeres (n)                                   | 61/66          |
| Edad Media<br>(DE)                                    | 23.0<br>(2.71) |
| Años de escolaridad Media<br>(DE)                     | 15.5<br>(1.55) |
| Matrices Progresivas Estándar de Raven                |                |
| Estimación del Cociente de Inteligencia Media<br>(DE) | 99.2<br>(7.49) |
| Puntuación Media<br>(DE)                              | 45.1<br>(8.87) |
| Inventario de depresión de Beck Mediana<br>(Min-Max)  | 6<br>(0-27)    |
| Inventario de Ansiedad de Beck Mediana<br>(Min-Max)   | 5<br>(0-20)    |

DE: Desviación Estándar

n: número de participantes

Considerando los resultados sobre la predicción del modelo aditivo en el porcentaje de respuestas correctas de la tarea, y la estratificación de los participantes en función de los alelos G con la configuración genotípica rs1406977, rs2180619 y rs1045393; se procedió a realizar análisis para descartar la posibilidad de que las variables demográficas interfieran en dicho resultado.

En la **Tabla 7** se muestran los datos demográficos estratificados según el modelo aditivo. Se comparan las características descriptivas y psicométricas según el modelo aditivo. en función del número de alelos G de los SNPs del CNR1 (rs1406977, rs2180619 y rs1045393), No se observaron diferencias estadísticas en sexo, edad, años de escolaridad, estimación del Cociente de Inteligencia y sintomatología asociada a depresión y ansiedad entre los grupos.

| Tabla 7   | Número de alelos de riesgo en el genotipo |       |        |        |       |       |          |
|---|---|-------|--------|--------|-------|-------|----------|
|   | 1   | 2     | 3      | 4      | 5     | 6     | <i>p</i> |
| n <sup>a</sup>  | 6   | 23    | 30     | 48     | 7     | 13    |          |
| Hombres/Mujeres (n) <sup>a</sup>                                  | 2/4                                       | 6/17  | 14/16  | 26/22  | 6/1   | 7/6   | 0.23     |
| Edad (Media/SEM) <sup>b</sup>                                     | 22.33                                     | 22.26 | 22.53  | 23.56  | 22.57 | 23.62 | 0.28     |
|   | 1.06                                      | 0.54  | 0.47   | 0.38   | 0.98  | 0.72  |          |
| Años de escolaridad   | 14.92                                     | 15.33 | 15.52  | 15.69  | 15.14 | 15.16 | 0.74     |
| (Media/SEM) <sup>b</sup>  | 0.64                                      | 0.33  | 0.29   | 0.23   | 0.59  | 0.43  |          |
| Matrices Progresivas Estándar de Raven <sup>b, d</sup>            |   |       |        |        |       |       |          |
| Estimación del Cociente de Inteligencia (Media/SEM)               | 93.43                                     | 99.14 | 100.12 | 100.70 | 99.80 | 99.80 | 0.21     |
|   | 3.80                                      | 1.21  | 1.30   | 0.99   | 2.23  | 2.23  |          |
| Puntuación (media/SEM)  | 38.67                                     | 45.17 | 46.07  | 46.73  | 46.29 | 38.62 | 0.30     |
|   | 4.38                                      | 1.31  | 1.51   | 1.15   | 2.54  | 3.83  |          |
| Inventario de depresión de Beck <sup>c</sup> (mediana, mín.-máx.) | 5   | 9     | 6      | 6      | 7     | 6     | 0.38     |
|   | 2–11                                      | 1–23  | 1–22   | 0–14   | 1–27  | 0–24  |          |
| Inventario de Ansiedad de Beck <sup>c</sup> (Mediana, Min-Max)    | 4   | 5     | 4      | 4.5    | 6     | 5     | 0.80     |
|   | 0–6                                       | 0–14  | 0–19   | 0–20   | 3–10  | 0–16  |          |

SEM: Error Estándar de la Media.

**a** Prueba estadística utilizada: prueba de la  $\chi^2$  de Pearson.

**b** Prueba estadística utilizada: Análisis de varianza de una vía.

**c** Prueba estadística utilizada: Kruskal-Wallis.

**d** Basado en (O'Leary et al., 1991).

## DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó si existe asociación de cada uno de los tres SNPs, rs2180619, rs1406977 y rs1049353 del gen CNR1 sobre el desempeño en las 5 variables de eficiencia de la atención (alerta, orientación, sistema ejecutivo, porcentaje de respuestas correctas, tiempos de reacción de las respuestas correctas). Además, se probó el efecto dominante y aditivo del conjunto de los alelos de riesgo de cada SNP rs2180619, rs1406977 y rs1049353 (G/G/G respectivamente).

Observamos que la distribución alélica del SNP rs1406977 en nuestra muestra de adultos jóvenes sanos no se encontraba en equilibrio de Hardy-Weinberg. Sin embargo, es importante considerar que la población mexicana-mestiza es una población mixta, con diversidad genética debido a la mezcla de ancestros europeos, indígenas y africanos, entre otros (Romero-Hidalgo et al., 2017). Esta diversidad puede dar lugar a variaciones en las frecuencias alélicas y genotípicas que pueden resultar en una desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg. Es interesante notar que las frecuencias alélicas y genotípicas de este SNP varían considerablemente entre las diferentes poblaciones (ver **Tabla 3**). Por ejemplo, la frecuencia del alelo G es mucho más baja en la población africana (0.120) en comparación con la población de ascendencia mexicana en Los Ángeles, California (0.391). Esto sugiere que este SNP puede estar sujeto a diferencias de selección natural, flujo génico o deriva genética entre estas poblaciones: El flujo génico se refiere al movimiento de genotipos de una población a otra a través de migraciones. Si existe un flujo génico significativo entre poblaciones con diferentes frecuencias alélicas, puede generar una desviación del equilibrio de HWE en la población receptora. Es posible que haya ocurrido un flujo génico diferencial entre las poblaciones parentales que contribuyen a la población mexicana-mestiza, lo que resulta en diferencias en las frecuencias alélicas entre los SNPs evaluados. El SNP rs1406977 puede haber experimentado un flujo génico diferente al de los otros dos SNPs.

La restricción de nuestra muestra a participantes cuyos padres y abuelos nacieron en México, aunque es un paso importante, no es suficiente para minimizar la variación genética ancestral. Esto se debe a que los individuos de diferentes regiones de México pueden tener distintas proporciones de ancestros europeos, indígenas y africanos, lo que conduce a diferencias en las frecuencias alélicas entre estos subgrupos. Sin embargo, nuestro estudio representa un avance significativo en el conocimiento de la diversidad del gen CNR1 en los habitantes del centro de México.

Los resultados de la asociación entre los genotipos del gen CNR1 y el desempeño en la atención mostraron una asociación significativa entre cada uno de los tres SNP con el desempeño en el porcentaje de respuestas correctas de la tarea. No encontramos una asociación con los componentes especializados de Alerta, Orientación y Ejecutivo de la atención. El porcentaje de respuestas correctas en la Tarea de Redes de Atención proporciona una medida general de la precisión con la que un individuo puede resolver el conflicto y responder correctamente a los estímulos presentados durante la tarea. Esta medida nos permite evaluar la capacidad general de atención de un individuo. En el contexto de la ANT, un mayor porcentaje de respuestas correctas puede indicar que el individuo es capaz de seleccionar la información relevante e ignorar la irrelevante para lograr resolver el conflicto y responder lo antes posible en cada ensayo, además, de mantener su atención de manera efectiva durante la tarea, en general, lo anterior sugiere una mayor eficiencia en la atención. Por otro lado, un menor porcentaje de respuestas correctas puede indicar dificultades en la capacidad de atención.

Para comprender los efectos que los alelos G ejercen sobre el porcentaje de respuestas correctas y la atención, probamos dos modelos genéticos alternativos, uno dominante y otro aditivo. Basados en el criterio estadístico AIC, se encontró que el modelo aditivo explica mejor el impacto de la configuración genotípica de los alelos G en el porcentaje de respuestas correctas en la ANT que el modelo dominante; además, el modelo aditivo explica mayor proporción de la varianza con una mayor potencia estadística la relación entre los alelos de riesgo y la eficiencia en las respuestas correctas de la tarea de atención. Esto implica que la presencia del alelo G podría tener un impacto dosis-dependiente en el desempeño de la atención (**Figura 5**), es decir, un mayor número de alelos G se asoció con un mayor desempeño en la tarea de atención.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio sugieren que el receptor CB1 podría estar ejerciendo un efecto modulador en la atención, es decir en la capacidad general del individuo para seleccionar, procesar y responder de manera correcta a los estímulos objetivo. Sin embargo, el impacto del receptor CB1 parece no ser lo suficientemente específico o sensible como para observar sus efectos en los tres componentes de atención. Esto sugiere que el receptor CB1 influye quizá a un nivel más básico o general en el mecanismo que subyacen a la atención.

Aunque el alelo G de los tres polimorfismos previamente ha sido asociado con algunas conductas de riesgo o fenotipos potencialmente desventajosos y en la presente investigación se consideró al alelo G como el alelo de riesgo, los resultados son contrarios y muestran que, un

mayor desempeño en la tarea se asoció con un mayor número de alelos G. es decir que el alelo G proporciona cierto grado de ventaja para el desempeño en la atención. Se pueden plantear diversas hipótesis para explicar las posibles vías de acción por las cuales las variaciones del gen CNR1, en particular el alelo G, pueden mejorar la atención. Sin embargo, es evidente que se necesita mucha más investigación para entender esta relación. Por ahora, basándonos en la información más actual disponible, se ha encontrado que los alelos G o su contraparte C en las regiones reguladoras de los genes, aportan mayor estabilidad al ARNm e influyen en la transcripción además de mejorar las probabilidades en la expresión de una proteína final totalmente funcional. Los pares G-C en el ADN están conectados por tres enlaces de hidrógeno, en comparación con los dos enlaces de los pares A-T. Esto hace que los enlaces G-C sean más fuertes y resistentes. El cambio de un alelo A por uno G como ocurre en dos de los polimorfismos aquí evaluados podría tener un impacto significativo en la regulación de la expresión génica, en la estabilidad y disponibilidad de la molécula de ARNm, en la función de la proteína codificada por el gen o, en última instancia, puede afectar la cantidad de receptor CB1 producido por una célula o tejido, así como su sensibilidad a las señales endocannabinoides y exocannabinoides. De hecho los genotipos con al menos una G del polimorfismo rs1406977 comparados con los AA, se asociaron previamente con un efecto funcional; los portadores del alelo G mostraron menor disponibilidad de ARNm en la corteza prefrontal en cerebros post mortem de individuos sin patologías psiquiátricas (Colizzi et al., 2015), y recientemente la expresión de ARNm del gen CNR1 se correlacionó positivamente con los niveles de expresión de la proteína CB1 en regiones como el hipocampo, la amígdala y el tálamo (Pak et al., 2023); regiones que se ha demostrado que participan en capacidades cognitivas como la memoria (Wirz et al., 2018) y la atención (Hoogman et al., 2017). Esto sugiere que los portadores del alelo G en nuestro estudio, potencialmente presenten menor disponibilidad de ARNm y menor expresión de la proteína, pero quizá expresen una proteína de mayor calidad y resistencia, beneficios proporcionados por el alelo G. Los polimorfismos sinónimos como el rs1406977 aunque aparentemente no cambia la composición de la proteína final si puede tener efectos sutiles pero significativos en la función de la proteína. Como hemos mencionado, se puede modificar el ARNm, siendo este más susceptible a la degradación o por el contrario, ser una molécula más resistente; también se puede modificar la velocidad de traducción; alterar la estructura secundaria del ARNm en el sitio de unión ribosómica, entre otros (Sauna & Kimchi-Sarfaty, 2011). De hecho, el rs1406977 en asociación con el polimorfismo rs20417 de la enzima

cox-2 se encontró que modifican la actividad cerebral sobre todo en la DLPFC (Taurisano et al., 2016) y en ratones se ha encontrado que, activar la vía CB1- cox-2 con  $\Delta 9$ -THC afecta la plasticidad sináptica y el aprendizaje espacial (Chen et al., 2013). Son múltiples las vías por las cuales los polimorfismos del CB1 (rs2180619, rs1406977 y rs1049353) mediante el alelo G pudiesen mejorar la eficiencia en la atención sin embargo se requieren más estudios que profundicen en el tema.

Nuestros hallazgos son significativos y confiables, ya que no se vieron afectados por variables conocidas que se sabe que afectan el rendimiento de la atención, tal como se muestra en la **Tabla 7**. El análisis de estas variables reveló que no había diferencias en función del número de alelos de riesgo en la configuración genotípica. Estos resultados son relevantes para la interpretación de nuestro estudio, ya que, al controlar y considerar estas variables conocidas, pudimos demostrar que la asociación encontrada entre los polimorfismos y la precisión de las respuestas (porcentaje de respuestas correctas) en la ANT no se debió a factores de confusión externos. Al eliminar la influencia de estas variables, podemos establecer que los alelos G de los polimorfismos rs2180619, rs1406977 y rs1049353 tienen un efecto independiente y conjunto en la precisión de las respuestas en la tarea. Estos hallazgos sugieren que la variabilidad genética del gen CNR1 puede tener efectos funcionales en la proteína CB1, la cual está densamente distribuida en regiones cerebrales, como la corteza prefrontal dorsolateral, el lóbulo parietal superior y el tálamo (Burns et al., 2007; Ceccarini et al., 2015; Hirvonen, 2015; Radhakrishnan et al., 2022; Van Laere, Goffin, et al., 2008). Estas regiones son conocidas por participar activamente en los mecanismos de atención (Corbetta & Shulman, 2002), Los efectos genéticos aquí observados no se deben simplemente a factores externos o variables conocidas y fortalecen la validez de nuestra asociación genética y proporcionan una base sólida para futuras investigaciones y consideraciones clínicas.

Por otro lado, el porcentaje de respuestas correctas en nuestro estudio explicó el 9% de la varianza, un efecto de mayor tamaño en comparación con otros SNP, por ejemplo, haplotipos del gen que codifica a la enzima MAOA (monoamina oxidasa A), han explicado alrededor del 2% de la varianza total en la eficiencia de ANT (Fossella, Sommer, et al., 2002).

Nuestros resultados destacan la relevancia de la regulación genética del gen CNR1 en el desempeño atencional. El hecho de que el desempeño general en la ANT fuera predicho por el número de alelos de riesgo del gen CNR1 sugiere que este gen podría afectar también otras

funciones cognitivas, dado que la atención comparte entre el 30 y el 70 % de la varianza con la inteligencia fluida general (Ren et al., 2013; Schweizer et al., 2005) y de 30% con la memoria (Draheim et al., 2023) por ello consideramos que este gen y particularmente los polimorfismos aquí estudiados son buenos candidato en futuras investigaciones que ayuden a comprender los sustratos genéticos de las diferencias individuales en fenotipos complejos como la cognición en participantes sanos.

El presente estudio tiene algunas fortalezas y limitaciones. Se realizó sobre una muestra bien caracterizada de mestizos mexicanos, sin patologías psiquiátricas o psicológicas y sin consumo y/o dependencia de alguna sustancia ilícita. Fue un gran esfuerzo conseguir esta muestra, al menos en la población evaluada de adultos jóvenes, en su mayoría estudiantes universitarios.

Nuestro trabajo de investigación puede no ser el primero que sugiere la interacción de las variantes del gen CNR1 con el rendimiento de la atención (Buchmann et al., 2015; Cosker et al., 2018; Johnson et al., 1997; Ruiz-Contreras et al., 2014); sin embargo, este es el primer estudio que prueba esta asociación directamente. Incluso cuando el tamaño de la muestra puede considerarse reducido, obtuvimos un alto poder estadístico para la predicción del efecto de la dosis del alelo G para estos tres SNP en la atención. Este hallazgo subraya la robustez y la relevancia de nuestras conclusiones, respaldando la coherencia de los resultados obtenidos. Sin embargo, nuestros resultados deben replicarse en muestras más grandes o en estudios de asociación del genoma completo (GWAS). Por otro lado, una limitación que tuvimos en este estudio fue que no pudimos registrar ninguna medida neurofisiológica para asociarla con el desempeño conductual y los polimorfismos genéticos, es decir, asociar la conducta con cambios neurofisiológicos. Una limitación adicional podría residir en el conocimiento limitado sobre el efecto funcional de los tres SNPs, la cantidad de receptores disponibles o sobre la capacidad de pegado a sus ligandos endógenos. Este conocimiento adicional resultaría esencial para una comprensión más precisa de la relación entre los polimorfismos del gen CNR1 y la atención.

## CONCLUSION

En conclusión, nuestros datos mostraron que existe un efecto de dosis dependiente del alelo G para los SNPs rs1406977, rs2180619 y rs1049353 del gen CNR1 en el desempeño global de atención. Por lo tanto, nuestros datos sugieren al sistema cannabinoide como participante en los mecanismos que subyacen a la atención, y al gen CNR1 como un gen candidato en la comprensión de las diferencias individuales en el rendimiento de la atención.

## REFERENCIAS

- Abdullaev, Y., Posner, M. I., Nunnally, R., & Dishion, T. J. (2010). Functional MRI evidence for inefficient attentional control in adolescent chronic cannabis abuse. *Behavioural Brain Research*, *215*(1), 45–57. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.06.023>
- Abi-dargham, A., Mawlawi, O., Lombardo, I., Gil, R., Martinez, D., Huang, Y., Hwang, D., Keilp, J., Kochan, L., Heertum, R. Van, Gorman, J. M., & Laruelle, M. (2002). *Prefrontal Dopamine D 1 Receptors and Working Memory in Schizophrenia*. *22*(9), 3708–3719.
- Agrawal, A., & Lynskey, M. T. (2009). Candidate genes for cannabis use disorders: findings, challenges and directions. *Addiction (Abingdon, England)*, *104*(4), 518–532. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02504.x>
- Agrawal, A., Nelson, E. C., Littlefield, A. K., Bucholz, K. K., Henders, A. K., Madden, P. A. F., Martin, N. G., Grant, W., Pergadia, M. L., Sher, K. J., Heath, A. C., & Michael, T. (2012). *Cannabinoid receptor (CNR1) genotype moderates the effects of childhood physical abuse on anhedonia and depression*. *69*(7), 732–740. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.2273.Cannabinoid>
- Agrawal, A., Wetherill, L., Dick, D. M., Xuei, X., Hinrichs, A., Hesselbrock, V., Kramer, J., Nurnberger, J. I., Schuckit, M., Bierut, L. J., Edenberg, H. J., & Foroud, T. (2009). Evidence for association between polymorphisms in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene and cannabis dependence. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *150B*(5), 736–740. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30881>
- Altshuler, D. M., Durbin, R. M., Abecasis, G. R., Bentley, D. R., Chakravarti, A., Clark, A. G., Donnelly, P., Eichler, E. E., Flicek, P., Gabriel, S. B., Gibbs, R. A., Green, E. D., Hurler, M. E., Knoppers, B. M., Korbel, J. O., Lander, E. S., Lee, C., Lehrach, H., Mardis, E. R., ... Lacroute, P. (2012). An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*, *491*(7422), 56–65. <https://doi.org/10.1038/nature11632>
- Ameri, A. (1999). The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in Neurobiology*, *58*(4), 315–348. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00087-2](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00087-2)
- Avery, M. C., Dutt, N., & Krichmar, J. L. (2014). Mechanisms underlying the basal forebrain enhancement of top-down and bottom-up attention. *European Journal of Neuroscience*, *39*(5), 852–865. <https://doi.org/10.1111/ejn.12433>
- Ayorech, Z., Selzam, S., Smith-Woolley, E., Knopik, V. S., Neiderhiser, J. M., DeFries, J. C., & Plomin, R. (2016). Publication Trends Over 55 Years of Behavioral Genetic Research. *Behavior Genetics*, *46*(5), 603–607. <https://doi.org/10.1007/s10519-016-9786-2>
- Baluch, F., & Itti, L. (2011). Mechanisms of top-down attention. *Trends in neurosciences*, *34*(4), 210–224. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.02.003>

- Barnett, J. H., Jones, P. B., Robbins, T. W., & Müller, U. (2007). Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: A meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Molecular Psychiatry*, *12*(5), 502–509. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001973>
- Battisti, R. a, Roodenrys, S., Johnstone, S. J., Pesa, N., Hermens, D. F., & Solowij, N. (2010). Chronic cannabis users show altered neurophysiological functioning on Stroop task conflict resolution. *Psychopharmacology*, *212*(4), 613–624. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1988-3>
- Bekris, L. M., Yu, C.-E., Bird, T. D., & Tsuang, D. W. (2010). Genetics of Alzheimer disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, *23*(4), 213–227. <https://doi.org/10.1177/0891988710383571>
- Benjamini, Y., Drai, D., Elmer, G., Kafkafi, N., & Golani, I. (2001). Controlling the false discovery rate in behavior genetics research. *Behavioural Brain Research*, *125*(1–2), 279–284. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00297-2](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00297-2)
- Bi, X., Yang, L., Li, T., Wang, B., Zhu, H., & Zhang, H. (2017). Genome-wide mediation analysis of psychiatric and cognitive traits through imaging phenotypes. *Human Brain Mapping*, *38*(8), 4088–4097. <https://doi.org/10.1002/hbm.23650>
- Bocker, K. B. E., Gerritsen, J., Hunault, C. C., Kruidenier, M., Mensinga, T. T., & Kenemans, J. L. (2010). Cannabis with high  $\Delta^9$ -THC contents affects perception and visual selective attention acutely: An event-related potential study. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *96*(1), 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.04.008>
- Bonini, S. A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M., & Mastinu, A. (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. En *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 227, pp. 300–315). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>
- Boucart, M., Michael, G. A., Bubicco, G., Ponchel, A., Waucquier, N., Deplanque, D., Deguil, J., & Bordet, R. (2015). Cholinergic modulation of stimulus-driven attentional capture. *Behavioural Brain Research*, *283*, 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.01.024>
- Bowling, J. T., Friston, K. J., & Hopfinger, J. B. (2020). Top-down versus bottom-up attention differentially modulate frontal–parietal connectivity. *Human Brain Mapping*, *41*(4), 928–942. <https://doi.org/10.1002/hbm.24850>
- Breckel, T. P. K., Giessing, C., Gieseler, A., Querbach, S., Reuter, M., & Thiel, C. M. (2015). Nicotinic modulation of attention-related neural activity differentiates polymorphisms of DRD2 and CHRNA4 receptor genes. *PLoS ONE*, *10*(6), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126460>
- Brosch, T., Scherer, K. R., Grandjean, D., & Sander, D. (2013). The impact of emotion on perception, attention, memory, and decision-making. En *Swiss Medical Weekly* (Vol. 143). SMW supporting association. <https://doi.org/10.4414/smw.2013.13786>
- Buchmann, A. F., Hohm, E., Witt, S. H., Blomeyer, D., Jennen-Steinmetz, C., Schmidt, M. H., Esser, G., Banaschewski, T., Brandeis, D., & Laucht, M. (2015). Role of CNR1 polymorphisms in moderating the effects of psychosocial adversity on impulsivity in adolescents. *Journal of Neural Transmission*, *122*(3), 455–463. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1266-3>
- Burns, H. D., Van Laere, K., Sanabria-Bohórquez, S., Hamill, T. G., Bormans, G., Eng, W., Gibson, R., Ryan, C., Connolly, B., Patel, S., Krause, S., Vanko, A., Van Hecken, A., Dupont, P., De Lepeleire, I., Rothenberg, P., Stoch, S. A., Cote, J., Haggmann, W. K., ... Hargreaves, R. J. (2007). [18F]MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*, 9800–9805. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703472104>
- Ceccarini, J., Kuepper, R., Kemels, D., Van Os, J., Henquet, C., & Van Laere, K. (2015). [18F]MK-9470 PET measurement of cannabinoid CB1 receptor availability in chronic cannabis users. *Addiction Biology*, *20*(2), 357–367. <https://doi.org/10.1111/adb.12116>

- Chen, R., Zhang, J., Fan, N., Teng, Z. Q., Wu, Y., Yang, H., Tang, Y. P., Sun, H., Song, Y., & Chen, C. (2013).  $\Delta^9$ -THC-caused synaptic and memory impairments are mediated through COX-2 signaling. *Cell*, *155*(5), 1154. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.042>
- Clarke, A. D. F., Irons, J. L., James, W., Leber, A. B., & Hunt, A. R. (2022). Stable individual differences in strategies within, but not between, visual search tasks. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *75*(2), 289–296. <https://doi.org/10.1177/1747021820929190>
- Colizzi, M., Fazio, L., Ferranti, L., Porcelli, A., Masellis, R., Marvulli, D., Bonvino, A., Ursini, G., Blasi, G., & Bertolino, A. (2015). Functional Genetic Variation of the Cannabinoid Receptor 1 and Cannabis Use Interact on Prefrontal Connectivity and Related Working Memory Behavior. *Neuropsychopharmacology*, *40*(3), 640–649. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.213>
- Corbetta, M., Miezin, F. M., Shulman, G. L., & Petersen, S. E. (1993). A PET study of visuospatial attention. *Journal of Neuroscience*, *13*(3), 1202–1226. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.13-03-01202.1993>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews. Neuroscience*, *3*(3), 201–215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Cosker, E., Schwitzer, T., Ramoz, N., Ligier, F., Lalanne, L., Gorwood, P., Schwan, R., & Laprévotte, V. (2018). The effect of interactions between genetics and cannabis use on neurocognition. A review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *82*, 95–106. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.11.024>
- de Krom, M., van der Schouw, Y. T., Hendriks, J., Ophoff, R. a, van Gils, C. H., Stolk, R. P., Grobbee, D. E., & Adan, R. (2007). Common genetic variations in CCK, leptin, and leptin receptor genes are associated with specific human eating patterns. *Diabetes*, *56*(1), 276–280. <https://doi.org/10.2337/db06-0473>
- de Souza, A. R., Faria-Jr, A., & Klein, R. M. (2021). On the origins and evolution of the Attention Network Tests. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *126*, 560–572. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.02.028>
- Deyoe, E. A., Huddleston, W. E., Greenberg, A. S., Deyoe, E. A. ;, & Huddleston, W. E. ; (2022). *Are Neuronal Mechanisms of Attentional Modulation Universal Across Human Sensory and Motor Brain Maps? Across Human Sensory and Motor Brain Maps?* [https://dc.uwm.edu/kinesiology\\_facart/8](https://dc.uwm.edu/kinesiology_facart/8)
- Di Marzo, V. (2006). A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists. *Trends in pharmacological sciences*, *27*(3), 134–140. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.01.010>
- Di Marzo, V., & Deutsch, D. G. (1998). Biochemistry of the endogenous ligands of cannabinoid receptors. *Neurobiology of disease*, *5*(6 Pt B), 386–404. <https://doi.org/10.1006/nbdi.1998.0214>
- Di Marzo, V., Melck, D., Bisogno, T., & De Petrocellis, L. (1998). Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends in Neurosciences*, *21*(12), 521–528. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(98\)01283-1](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01283-1)
- Dincheva, I., Glatt, C. E., & Lee, F. S. (2012). Impact of the BDNF Val66Met polymorphism on cognition: Implications for behavioral genetics. *Neuroscientist*, *18*(5), 439–451. <https://doi.org/10.1177/1073858411431646>
- Domschke, K., Dannlowski, U., Ohrmann, P., Lawford, B., Bauer, J., Kugel, H., Heindel, W., Young, R., Morris, P., Arolt, V., Deckert, J., Suslow, T., & Baune, B. T. (2008). Cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene: Impact on antidepressant treatment response and emotion processing in Major Depression. *European Neuropsychopharmacology*, *18*(10), 751–759. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.05.003>
- Draheim, C., Tshukara, J. S., & Engle, R. W. (2023). Replication and extension of the toolbox approach to measuring attention control. *Behavior Research Methods*. <https://doi.org/10.3758/s13428-023-02140-2>
- Dugué, L., Merriam, E. P., Heeger, D. J., & Carrasco, M. (2018). Specific visual subregions of TPJ mediate reorienting of spatial attention. *Cerebral Cortex*, *28*(7), 2375–2390. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx140>

- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., Goldman, D., & Weinberger, D. R. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(12), 6917–6922. <https://doi.org/10.1073/pnas.111134598>
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D. R. (2003a). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112(2), 257–269. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12553913>
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D. R. (2003b). The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function and its val/met polymorphism in human memory and hippocampal function and suggest val/met exerts these effects by impacting intracellular trafficking and activity-dependent secretion of BDNF. *En Cell* (Vol. 112).
- Ehlers, C. L., Slutske, W. S., Lind, P. a., & Wilhelmsen, K. C. (2007). Association between single nucleotide polymorphisms in the cannabinoid receptor gene (CNR1) and impulsivity in southwest California Indians. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*, 10(6), 805–811. <https://doi.org/10.1375/twin.10.6.805>
- Ekinci, İ., Ekinci, E., Buyukkaba, M., Cinar, A., Kirac Utku, İ., Ozkan, H., Tunc, M., Kumbasar, A., & Tabak, O. (2021). Selective Attention and Information Processing Speed in Graves' Disease: Stroop Interference Effect. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.14072>
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16(1), 143–149. <https://doi.org/10.3758/BF03203267>
- Fachner, J. (2006). An Ethno-Methodological Approach to Cannabis and Music Perception, with EEG Brain Mapping in a Naturalistic Setting. *Anthropology of Consciousness*, 17(2), 78–103. <https://doi.org/10.1525/ac.2006.17.2.78>
- Fan, J., Gu, X., Guise, K. G., Liu, X., Fossella, J., Wang, H., & Posner, M. I. (2009). *Testing the behavioral interaction and integration of attentional networks*. 70(2), 209–220. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.02.002>
- Fan, J., McCandliss, B. D., Fossella, J., Flombaum, J. I., & Posner, M. I. (2005). The activation of attentional networks. *NeuroImage*, 26(2), 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.004>
- Fan, J., McCandliss, B. D., Sommer, T., Raz, A., & Posner, M. I. (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of cognitive neuroscience*, 14(3), 340–347. <https://doi.org/10.1162/089892902317361886>
- Fan, Wu, Y., Fossella, J. a, & Posner, M. I. (2001). Assessing the heritability of attentional networks. *BMC neuroscience*, 2, 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-2-14>
- Fang, Y. J., Tan, C. H., Tu, S. C., Liu, C. Y., & Yu, R. L. (2019). More than an “inverted-U”? An exploratory study of the association between the catechol-o-methyltransferase gene polymorphism and executive functions in Parkinson's disease. *PLoS ONE*, 14(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214146>
- Fenesi, B., Fang, H., Kovacevic, A., Oremus, M., Raina, P., & Heisz, J. J. (2017). Physical exercise moderates the relationship of apolipoprotein E (APOE) genotype and dementia risk: a population-based study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 56(1), 297–303. <https://doi.org/10.3233/JAD-160424>
- Fossella, J., Posner, M. I., Fan, J., Swanson, J. M., & Pfaff, D. W. (2002). Attentional phenotypes for the analysis of higher mental function. *TheScientificWorldJournal*, 2, 217–223. <https://doi.org/10.1100/tsw.2002.93>
- Fossella, J., Sommer, T., Fan, J., Wu, Y., Swanson, J. M., Pfaff, D. W., & Posner, M. I. (2002). Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC neuroscience*, 3, 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-3-14>

- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(26), 10046–10051. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604187103>
- Frazer, K. A., Ballinger, D. G., Cox, D. R., Hinds, D. A., Stuve, L. L., Gibbs, R. A., Belmont, J. W., Boudreau, A., Hardenbol, P., Leal, S. M., Pasternak, S., Wheeler, D. A., Willis, T. D., Yu, F., Yang, H., Zeng, C., Gao, Y., Hu, H., Hu, W., ... Stewart, J. (2007). A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*, *449*(7164), 851–861. <https://doi.org/10.1038/nature06258>
- Fuller, J. L. (1982). Psychology and genetics: A happy marriage? *Canadian Psychology / Psychologie canadienne*, *23*(1), 11–21. <https://doi.org/10.1037/h0081227>
- Galton, F., Sydney, S. W., Dudley, J., Warwick, E., Henry, S., Mary, S., Robt, S., & Herbert, W. (1869). *Hereditary Genius*.
- Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Journal of the American Chemical Society*, *86*(8), 1646–1647. <https://doi.org/10.1021/ja01062a046>
- Garcia-Garcia, M., Via, M., Zarnowiec, K., SanMiguel, I., Escera, C., & Clemente, I. C. (2017). COMT and DRD2/ANKK-1 gene-gene interaction account for resetting of gamma neural oscillations to auditory stimulus-driven attention. *PLoS ONE*, *12*(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172362>
- Gazzaley, A., & Nobre, A. C. (2012). Top-down modulation: bridging selective attention and working memory. *Trends in cognitive sciences*, *16*(2), 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.014>
- Glubb, D. M., & Innocenti, F. (2011). Mechanisms of genetic regulation in gene expression: Examples from drug metabolizing enzymes and transporters. En *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine* (Vol. 3, Número 3, pp. 299–313). <https://doi.org/10.1002/wsbm.125>
- Gong, P., Zheng, A., Chen, D., Ge, W., Lv, C., Zhang, K., Gao, X., & Zhang, F. (2009). Effect of BDNF Val66Met polymorphism on digital working memory and spatial localization in a healthy chinese han population. *Journal of Molecular Neuroscience*, *38*(3), 250–256. <https://doi.org/10.1007/s12031-009-9205-8>
- Greenwood, P. M., Fossella, J. a, & Parasuraman, R. (2005). Specificity of the effect of a nicotinic receptor polymorphism on individual differences in visuospatial attention. *Journal of cognitive neuroscience*, *17*(10), 1611–1620. <https://doi.org/10.1162/089892905774597281>
- Greenwood, P. M., & Parasuraman, R. (2003). Normal Genetic Variation, Cognition, and Aging. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, *2*(4), 278–306. <https://doi.org/10.1177/1534582303260641>
- Hamill, T. G., Bormans, G., Eng, W., Burns, H. D., Laere, K. Van, Sanabria-boho, S., Gibson, R., Ryan, C., Connolly, B., Patel, S., Krause, S., Vanko, A., Hecken, A. Van, Dupont, P., Lepeleire, I. De, Rothenberg, P., Stoch, S. A., Cote, J., Haggmann, W. K., ... Hargreaves, R. J. (2007). [18F]MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*, 9800–9805. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703472104>
- Heiser, P., Heinzl-Gutenbrunner, M., Frey, J., Smidt, J., Grabarkiewicz, J., Friedel, S., Kühnau, W., Schmidtke, J., Remschmidt, H., & Hebebrand, J. (2006). Twin study on heritability of activity, attention, and impulsivity as assessed by objective measures. *Journal of Attention Disorders*, *9*(4), 575–581. <https://doi.org/10.1177/1087054705284298>
- Heishman, S. J., Kleykamp, B. A., & Singleton, E. G. (2010). Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. En *Psychopharmacology* (Vol. 210, Número 4, pp. 453–469). <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1848-1>
- Heitland, I., Kenemans, J. L., Böcker, K. B. E., & Baas, J. M. P. (2014). Genetic variability in the human cannabinoid receptor 1 is associated with resting state EEG theta power in humans. *Behavioural Brain Research*, *274*, 344–348. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.003>

- Herman, A. I., Kranzler, H. R., Cubells, J. F., Gelernter, J., & Covault, J. (2006). Association study of the CNR1 gene exon 3 alternative promoter region polymorphisms and substance dependence. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *141B*(5), 499–503. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30325>
- Hermann, H., Marsicano, G., & Lutz, B. (2002). Coexpression of the cannabinoid receptor type 1 with dopamine and serotonin receptors in distinct neuronal subpopulations of the adult mouse forebrain. *Neuroscience*, *109*(3), 451–460. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00509-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00509-7)
- Hirvonen, J. (2015). *In vivo* imaging of the cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor with positron emission tomography. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *97*(6), 565–567. <https://doi.org/10.1002/cpt.116>
- Hong, E. P., MacDonald, M. E., Wheeler, V. C., Jones, L., Holmans, P., Orth, M., Monckton, D. G., Long, J. D., Kwak, S., Gusella, J. F., & Lee, J. M. (2021). Huntington's Disease Pathogenesis: Two Sequential Components. En *Journal of Huntington's Disease* (Vol. 10, Número 1, pp. 35–51). IOS Press BV. <https://doi.org/10.3233/JHD-200427>
- Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Mennes, M., Zwiers, M. P., Schweren, L. S. J., van Hulzen, K. J. E., Medland, S. E., Shumskaya, E., Jahanshad, N., Zeeuw, P. de, Szekely, E., Sudre, G., Wolfers, T., Onnink, A. M. H., Dammers, J. T., Mostert, J. C., Vives-Gilabert, Y., Kohls, G., ... Franke, B. (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry*, *4*(4), 310–319. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30049-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30049-4)
- Hopfer, C. J., Young, S. E., Purcell, S., Crowley, T. J., Stallings, M. C., Corley, R. P., Rhee, S. H., Smolen, A., Krauter, K., Hewitt, J. K., & Ehringer, M. A. (2006). Cannabis receptor haplotype associated with fewer cannabis dependence symptoms in adolescents. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *141B*(8), 895–901. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30378>
- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Felder, C. C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B. R., Mechoulam, R., & Pertwee, R. G. (2002). *International Union of Pharmacology . XXVII . Classification of Cannabinoid Receptors*. *54*(2), 161–202.
- Hunt, R., Sauna, Z. E., Ambudkar, S. V., & Gottesman, M. M. (2009). Silent (Synonymous) SNPs: Should We Care About Them?. In: Komar A. (eds) Single Nucleotide Polymorphisms. *Methods in Molecular Biol*, *578*(1), 23–39. <https://doi.org/10.1007/978-1-60327-411-1>
- Ikeda, Y., Funayama, T., Tateno, A., Fukayama, H., Okubo, Y., & Suzuki, H. (2017). Modafinil enhances alerting-related brain activity in attention networks. *Psychopharmacology*, *234*(14), 2077–2089. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4614-9>
- Ilan, A. B., Smith, M. E., & Gevins, A. (2004). Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology*, *176*(2), 214–222. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1868-9>
- Isbell, E., Stevens, C., Hampton Wray, A., Bell, T., & Neville, H. J. (2016). 5-HTTLPR polymorphism is linked to neural mechanisms of selective attention in preschoolers from lower socioeconomic status backgrounds. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *22*, 36–47. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.10.002>
- Ishigami, Y., & Klein, R. M. (2015). Repeated Measurement of the Components of Attention With Young Children Using the Attention Network Test: Stability, Isolability, Robustness, and Reliability. *Journal of Cognition and Development*, *16*(1), 144–159. <https://doi.org/10.1080/15248372.2013.803971>
- Jehee, J. F. M., Brady, D. K., & Tong, F. (2011). Attention improves encoding of task relevant features in the human visual cortex. *Journal of Neuroscience*, *31*(22), 8210–8219. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6153-09.2011>
- Johnson, J. P., Muhleman, D., MacMurray, J., Gade, R., Verde, R., Ask, M., Kelley, J., & De Comings. (1997). Association between the cannabinoid receptor gene (CNRI) and the P300 event-related potential. *Molecular Psychiatry*, *2*(2), 169–171. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000246>

- Jurado, S., Villegas, E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V., & Varela, R. (1998). La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Mental*, 21(3).
- Jurewicz, K., Paluch, K., Wolak, T., & Wróbel, A. (2020). Large-scale brain networks underlying non-spatial attention updating: Towards understanding the function of the temporoparietal junction. *Cortex*, 133, 247–265. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.09.023>
- Karnath, H.-O. (2001). New insights into the functions of the superior temporal cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(8), 568–576. <https://doi.org/10.1038/35086057>
- Kerckhoff, G. (2001). Spatial hemineglect in humans. *Progress in Neurobiology*, 63(1), 1–27. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(00\)00028-9](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00028-9)
- Kinney, J. B., Murugan, A., Callan, C. G., & Cox, E. C. (2010). Using deep sequencing to characterize the biophysical mechanism of a transcriptional regulatory sequence. 107(20). <https://doi.org/10.1073/pnas.1004290107/-/DCSupplemental>
- Klug, A. (1968). Rosalind Franklin and the Discovery of the Structure of DNA. *Nature*, 219(5156), 808–810. <https://doi.org/10.1038/219808a0>
- Knickmeyer, R. C., Xia, K., Lu, Z., Ahn, M., Jha, S. C., Zou, F., Zhu, H., Styner, M., & Gilmore, J. H. (2017). Impact of Demographic and Obstetric Factors on Infant Brain Volumes: A Population Neuroscience Study. *Cerebral Cortex*, 27(12), 5616–5625. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw331>
- Kopp, B., Lange, F., & Steinke, A. (2021). The Reliability of the Wisconsin Card Sorting Test in Clinical Practice. *Assessment*, 28(1), 248–263. <https://doi.org/10.1177/1073191119866257>
- Kowal, M. A., Hazekamp, A., Colzato, L. S., Van Steenbergen, H., Van Der Wee, N. J. A., Durieux, J., Manai, M., & Hommel, B. (2015). Cannabis and creativity: Highly potent cannabis impairs divergent thinking in regular cannabis users. *Psychopharmacology*, 232(6), 1123–1134. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3749-1>
- Krebs, J. E., Lewin Benjamin, Goldstein Elliott S., & Kilpatrick Stephen T. (2014). *Lewins GENES XI* (11a ed.).
- Laird, A. R., Fox, P. M., Eickhoff, S. B., Turner, J. A., Ray, K. L., McKay, D. R., Glahn, D. C., Beckmann, C. F., Smith, S. M., & Fox, P. T. (2011). *Behavioral Interpretations of Intrinsic Connectivity Networks*.
- Lamb, Y. N., Thompson, C. S., McKay, N. S., Waldie, K. E., & Kirk, I. J. (2015). The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) val66met polymorphism differentially affects performance on subscales of the Wechsler Memory Scale – Third Edition (WMS-III). *Frontiers in Psychology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01212>
- Lazary, J., Lazary, A., Gonda, X., Benko, A., Molnar, E., Hunyady, L., Juhasz, G., & Bagdy, G. (2009). Promoter variants of the cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) in interaction with 5-HTTLPR affect the anxious phenotype. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 150B(8), 1118–1127. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31024>
- Lee, S., Minowa, M. T., & Mouradian, M. M. (1996). Two Distinct Promoters Drive Transcription of the Human D1A Dopamine Receptor Gene \*. 271(41), 25292–25299.
- Leighton, C., Botto, A., Silva, J. R., Jiménez, J. P., & Luyten, P. (2017). Vulnerability or sensitivity to the environment? Methodological issues, trends, and recommendations in gene-environment interactions research in human behavior. En *Frontiers in Psychiatry* (Vol. 8, Número JUN). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00106>
- Leng, Y., Shi, Y., Yu, Q., Van Horn, J. D., Tang, H., Li, J., Xu, W., Ge, X., Tang, Y., Han, Y., Zhang, D., Xiao, M., Zhang, H., Pang, Z., Toga, A. W., & Liu, S. (2016). Phenotypic and Genetic Correlations between the Lobar Segments of the Inferior Fronto-occipital Fasciculus and Attention. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep33015>

- Lewkowicz, D. J., & Hansen-Tift, A. M. (2012). Infants deploy selective attention to the mouth of a talking face when learning speech. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(5), 1431–1436. <https://doi.org/10.1073/pnas.1114783109>
- Lindsay, G. W., & Miller, K. D. (2018). *How biological attention mechanisms improve task performance in a large-scale visual system model*. <https://doi.org/10.7554/eLife.38105.001>
- Liu, Q.-R., Pan, C.-H., Hishimoto, A., Li, C.-Y., Xi, Z.-X., Llorente-Berzal, A., Viveros, M.-P., Ishiguro, H., Arinami, T., Onaivi, E. S., & Uhl, G. R. (2009). Species differences in cannabinoid receptor 2 ( *CNR2* gene): identification of novel human and rodent CB2 isoforms, differential tissue expression and regulation by cannabinoid receptor ligands. *Genes, Brain and Behavior*, 8(5), 519–530. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2009.00498.x>
- Londoño, O. L. P. (2009). *La atención: un proceso psicológico básico Attention as a basic psychological process*.
- Luna, F. G., Roca, J., Martín-Arévalo, E., & Lupiáñez, J. (2021). Measuring attention and vigilance in the laboratory vs. online: The split-half reliability of the ANTI-Vea. *Behavior research methods*, 53(3), 1124–1147. <https://doi.org/10.3758/s13428-020-01483-4>
- Lundwall, R. A., Dannemiller, J. L., & Goldsmith, H. H. (2017). Genetic associations with reflexive visual attention in infancy and childhood. *Developmental Science*, 20(3), e12371. <https://doi.org/10.1111/desc.12371>
- Maddox, B. (2003). The double helix and the “wronged heroine”. En *Nature* (Vol. 421, Número 6921, pp. 407–408). <https://doi.org/10.1038/nature01399>
- Mannarelli, D., Pauletti, C., Currà, A., Marinelli, L., Corrado, A., Delle Chiaie, R., & Fattapposta, F. (2019). The Cerebellum Modulates Attention Network Functioning: Evidence from a Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation and Attention Network Test Study. *Cerebellum*, 18(3), 457–468. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01014-8>
- Markett, S., Nothdurfter, D., Focsa, A., Reuter, M., & Jawinski, P. (2022). Attention networks and the intrinsic network structure of the human brain. *Human Brain Mapping*, 43(4), 1431–1448. <https://doi.org/10.1002/hbm.25734>
- Marsicano, G., & Lutz, B. (1999). *Expression of the cannabinoid receptor CB1 in distinct neuronal subpopulations in the adult mouse forebrain*. 11(August), 4213–4225.
- Marsicano, G., Lutz, B., & Kurtis, E. (2006). *Neuromodulatory functions of the endocannabinoid system*. 29, 1–19.
- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., & Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346(6284), 561–564. <https://doi.org/10.1038/346561a0>
- Maxson, S. C. (2012). Behavioral Genetics. En *Handbook of Psychology, Second Edition*. John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9781118133880.hop203001>
- McMains, S., & Kastner, S. (2011). Interactions of top-down and bottom-up mechanisms in human visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 31(2), 587–597. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3766-10.2011>
- Meddens, C. A., Van Der List, A. C. J., Nieuwenhuis, E. E. S., & Mokry, M. (2019). Non-coding DNA in IBD: From sequence variation in DNA regulatory elements to novel therapeutic potential. *Gut*, 68(5), 928–941. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317516>
- Melis, M., & Pistis, M. (2007). Endocannabinoid signaling in midbrain dopamine neurons: more than physiology? *Current neuropharmacology*, 5(4), 268–277. <https://doi.org/10.2174/157015907782793612>
- Melis, M., Pistis, M., Perra, S., Muntoni, A. L., Pillolla, G., & Gessa, G. L. (2004). Endocannabinoids mediate presynaptic inhibition of glutamatergic transmission in rat ventral tegmental area dopamine neurons through activation of CB1 receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(1), 53–62. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4503-03.2004>

- Miyajima, F., Ollier, W., Mayes, A., Jackson, A., Thacker, N., Rabbitt, P., Pendleton, N., Horan, M., & Payton, A. (2008). Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly. *Genes, Brain and Behavior*, 7(4), 411–417. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2007.00363.x>
- Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61–65. <https://doi.org/10.1038/365061a0>
- Murphy, T., Matheson, J., Mann, R. E., Brands, B., Wickens, C. M., Tiwari, A. K., Zai, C. C., Kennedy, J., & Le Foll, B. (2021). Influence of cannabinoid receptor 1 genetic variants on the subjective effects of smoked cannabis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14). <https://doi.org/10.3390/ijms22147388>
- Myers, C. S., Taylor, R. C., Salmeron, B. J., Waters, A. J., & Heishman, S. J. (2013). Nicotine enhances alerting, but not executive, attention in smokers and nonsmokers. *Nicotine and Tobacco Research*, 15(1), 277–281. <https://doi.org/10.1093/ntr/nts108>
- Ney, L. J., Matthews, A., Hsu, C. M. K., Zuj, D. V., Nicholson, E., Steward, T., Nichols, D., Graham, B., Harrison, B., Bruno, R., & Felmingham, K. (2021). Cannabinoid polymorphisms interact with plasma endocannabinoid levels to predict fear extinction learning. *Depression and Anxiety*, 38(10), 1087–1099. <https://doi.org/10.1002/da.23170>
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126(2), 220–246. <https://doi.org/10.1037//0033-2909.126.2.220>
- Nikolas, M. A., & Momany, A. M. (2017). DRD4 Variants Moderate the Impact of Parental Characteristics on Child Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Exploratory Evidence from a Multiplex Family Design. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 45(3), 429–442. <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0264-y>
- Notaras, M., Hill, R., & Van Den Buuse, M. (2015). The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: Progress and controversy. En *Molecular Psychiatry* (Vol. 20, Número 8, pp. 916–930). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.27>
- Novembre, J. (2022). The background and legacy of Lewontin’s apportionment of human genetic diversity. En *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* (Vol. 377, Número 1852). Royal Society Publishing. <https://doi.org/10.1098/rstb.2020.0406>
- Nurk, S., Koren, S., Rhie, A., Rautiainen, M., Bzikadze, A. V., Mikheenko, A., Vollger, M. R., Altemose, N., Uralsky, L., Gershman, A., Aganezov, S., Hoyt, S. J., Diekhans, M., Logsdon, G. A., Alonge, M., Antonarakis, S. E., Borchers, M., Bouffard, G. G., Brooks, S. Y., ... Phillippy, A. M. (2022). The complete sequence of a human genome. *Science*, 376(6588), 44–53. <https://doi.org/10.1126/science.abj6987>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Ortega-Mora, I. E., Caballero-Sánchez, U., Román-López, T. V., Rosas-Escobar, C. B., Méndez-Díaz, M., Próspero-García, O. E., & Ruiz-Contreras, A. E. (2021). The Alerting and Orienting Systems of Attention Are Modified by Cannabis Dependence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 27(6), 520–532. <https://doi.org/10.1017/S1355617721000369>
- Pak, K., Kantonen, T., Pekkarinen, L., Nuutila, P., & Nummenmaa, L. (2023). Association of CNR1 gene and cannabinoid 1 receptor protein in the human brain. *Journal of Neuroscience Research*, 101(3), 327–337. <https://doi.org/10.1002/jnr.25149>
- Paneri, S., & Gregoriou, G. G. (2017). Top-down control of visual attention by the prefrontal cortex. Functional specialization and long-range interactions. *Frontiers in Neuroscience*, 11(SEP), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00545>

- Parasuraman, R., Greenwood, P. M., Kumar, R., & Fossella, J. (2005). Beyond heritability: Neurotransmitter genes differentially modulate visuospatial attention and working memory. *Psychological Science*, *16*(3), 200–207. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2005.00804.x>
- Pavan, W. J., & Sturm, R. A. (2019). *The Genetics of Human Skin and Hair Pigmentation*. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083118>
- Pertwee, R. G. (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology & Therapeutics*, *74*(2), 129–180. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(97\)82001-3](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(97)82001-3)
- Pertwee, R. G. (2006). Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *British journal of pharmacology*, *147* Suppl, S163-71. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706406>
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annual Review of Neuroscience*, *35*(1), 73–89. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525>
- Petersen, S. E., Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). the Attention System of The Human Brain. *Annual Review of Neuroscience*, *13*, 25–42. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>
- Pinto, Y., van der Leij, A. R., Sligte, I. G., Lamme, V. A. F., & Scholte, H. S. (2013). Bottom-up and top-down attention are independent. *Journal of vision*, *13*(3), 16. <https://doi.org/10.1167/13.3.16>
- Pistis, M., Ferraro, L., Pira, L., Flore, G., Tanganelli, S., Luigi, G., & Devoto, P. (2002). Short communication D 9 - Tetrahydrocannabinol decreases extracellular GABA and increases extracellular glutamate and dopamine levels in the rat prefrontal cortex: an in vivo microdialysis study. *Brain Research*, *948*, 155–158.
- Plomin, R., DeFries, J. C., Knopik, V. S., & Neiderhiser, J. M. (2013). *Behavioral genetics* (6a ed.).
- Plomin, R., DeFries, J. C., Knopik, V. S., & Neiderhiser, J. M. (2016). Top 10 Replicated Findings From Behavioral Genetics. *Perspectives on Psychological Science*, *11*(1), 3–23. <https://doi.org/10.1177/1745691615617439>
- Plomin, R., & Spinath, F. M. (2002). Genetics and general cognitive ability (g). *Trends in Cognitive Sciences*, *6*(4), 169–176. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01853-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01853-2)
- Polanco, F. (2016). *THE CONCEPT OF BEHAVIOR IN PSYCHOLOGY: A HISTORICAL AND SOCIO-CULTURAL ANALYSIS* (Vol. 2, Número 1). <http://revistainteracciones.com>
- Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *32*(1), 3–25. <https://doi.org/10.1080/00335558008248231>
- Posner, M. I. (2008). Measuring alertness. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1129*, 193–199. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.011>
- Posner, M. I. (2014). *Orienting of Attention: then and now*. *1*(12). <https://doi.org/10.1038/nature13314.A>
- Posner, M. I., & Boies, S. J. (1971). Components of attention. *Psychological Review*, *78*(5), 391–408. <https://doi.org/10.1037/h0031333>
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The Attention System of the Human Brain. *Annual Review of Neuroscience*, *13*(1), 25–42. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>
- Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (2007). Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annual review of psychology*, *58*, 1–23. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085516>
- Posner, M. I., Snyder, C. R., & Davidson, B. J. (1980). Attention and the detection of signals. *Journal of experimental psychology*, *109*(2), 160–174. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.109.2.160>
- Posthuma, D., De Geus, E. J. C., & Boomsma, D. I. (2001). Perceptual speed and IQ are associated through common genetic factors. *Behavior Genetics*, *31*(6), 593–602. <https://doi.org/10.1023/A:1013349512683>

- Posthuma, D., Neale, M. C., Boomsma, D. I., & De Geus, E. J. C. (2001). Are smarter brains running faster? Heritability of alpha peak frequency, IQ, and their interrelation. *Behavior Genetics*, *31*(6), 567–579. <https://doi.org/10.1023/A:1013345411774>
- Qi, L., Kraft, P., Hunter, D. J., & Hu, F. B. (2008). The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women. *Human molecular genetics*, *17*(22), 3502–3508. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn242>
- Qiu, G. H., Zheng, X., Fu, M., Huang, C., & Yang, X. (2019). The protective function of non-coding DNA in DNA damage accumulation with age and its roles in age-related diseases. En *Biogerontology* (Vol. 20, Número 6, pp. 741–761). Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/s10522-019-09832-3>
- Radhakrishnan, R., Worhunsky, P. D., Zheng, M. Q., Najafzadeh, S., Gallezot, J. D., Planeta, B., Henry, S., Nabulsi, N., Ranganathan, M., Skosnik, P. D., Pittman, B., Cyril D'Souza, D., Carson, R. E., Huang, Y., Potenza, M. N., & Matuskey, D. (2022). Age, gender and body-mass-index relationships with in vivo CB1 receptor availability in healthy humans measured with [11C]OMAR PET. *NeuroImage*, *264*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119674>
- Ramírez-Bello, J., & Jiménez-Morales, M. (2017). Functional implications of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in protein-coding and non-coding RNA genes in multifactorial diseases. En *Gac Med Mex* (Vol. 153). [www.anmm.org.mx](http://www.anmm.org.mx)
- Ranjbar-Slamloo, Y., & Fazlali, Z. (2020). Dopamine and Noradrenaline in the Brain; Overlapping or Dissociate Functions? *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00334>
- Read, C. Y. (2017). Primer in Genetics and Genomics, Article 3—Explaining Human Diversity: The Role of DNA. *Biological Research for Nursing*, *19*(3), 350–356. <https://doi.org/10.1177/1099800417698798>
- Ren, X., Altmeyer, M., Reiss, S., & Schweizer, K. (2013). Process-based account for the effects of perceptual attention and executive attention on fluid intelligence: An integrative approach. *Acta psychologica*, *142*(2), 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2012.12.007>
- Romero-Hidalgo, S., Ochoa-Leyva, A., Garcíarrubio, A., Acuña-Alonzo, V., Antúnez-Argüelles, E., Balcazar-Quintero, M., Barquera-Lozano, R., Carnevale, A., Cornejo-Granados, F., Fernández-López, J. C., García-Herrera, R., García-Ortiz, H., Granados-Silvestre, Á., Granados, J., Guerrero-Romero, F., Hernández-Lemus, E., León-Mimila, P., Macín-Pérez, G., Martínez-Hernández, A., ... Soberón, X. (2017). Demographic history and biologically relevant genetic variation of Native Mexicans inferred from whole-genome sequencing. *Nature Communications*, *8*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01194-z>
- Romualdi, C., Balding, D., Nasidze, I. S., Risch, G., Robichaux, M., Sherry, S. T., Stoneking, M., Batzer, M. A., & Barbujani, G. (2002). Patterns of human diversity, within and among continents, inferred from biallelic DNA polymorphisms. *Genome Research*, *12*(4), 602–612. <https://doi.org/10.1101/gr.214902>
- Rubia, K., Hyde, Z., Halari, R., Giampietro, V., & Smith, A. (2010). Effects of age and sex on developmental neural networks of visual-spatial attention allocation. *NeuroImage*, *51*(2), 817–827. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.058>
- Rudroff, T., Workman, C. D., Gander, P. E., Deters, J. R., & Boles Ponto, L. L. (2022). Differences in Inhibitory Control and Resting Brain Metabolism between Older Chronic Users of Tetrahydrocannabinol (THC) or Cannabidiol (CBD)—A Pilot Study. *Brain Sciences*, *12*(7). <https://doi.org/10.3390/brainsci12070819>
- Rueda, M. R., Moyano, S., & Rico-Picó, J. (2021). Attention: The grounds of self-regulated cognition. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*. <https://doi.org/10.1002/wcs.1582>
- Rueda, M. R., Moyano, S., & Rico-Picó, J. (2023). Attention: The grounds of self-regulated cognition. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, *14*(1). <https://doi.org/10.1002/wcs.1582>

- Rueda, M. R., Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (2005). The development of executive attention: Contributions to the emergence of self-regulation. *Developmental Neuropsychology*, 28(2), 573–594. [https://doi.org/10.1207/s15326942dn2802\\_2](https://doi.org/10.1207/s15326942dn2802_2)
- Rueda, M. R., Rothbart, M. K., McCandliss, B. D., Saccomanno, L., & Posner, M. I. (2005). Training, maturation, and genetic influences on the development of executive attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(41), 14931–14936. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506897102>
- Ruiz-Contreras, A. E., Carrillo-Sánchez, K., Ortega-Mora, I., Barrera-Tlapa, M. A., Román-López, T. V., Rosas-Escobar, C. B., Flores-Barrera, L., Caballero-Sánchez, U., Muñoz-Torres, Z., Romero-Hidalgo, S., Hernández-Morales, S., González-Barrios, J. A., Vadillo-Ortega, F., Méndez-Díaz, M., Aguilar-Roblero, R., & Prospéro-García, O. (2014). Performance in working memory and attentional control is associated with the rs2180619 SNP in the CNR1 gene. *Genes, Brain and Behavior*, 13(2), 173–178. <https://doi.org/10.1111/gbb.12097>
- Ruiz-Contreras, A. E., Román-López, T. V., Caballero-Sánchez, U., Rosas-Escobar, C. B., Ortega-Mora, E. I., Barrera-Tlapa, M. A., Romero-Hidalgo, S., Carrillo-Sánchez, K., Hernández-Morales, S., Vadillo-Ortega, F., González-Barrios, J. A., Méndez-Díaz, M., & Prospéro-García, O. (2017). Because difficulty is not the same for everyone: the impact of complexity in working memory is associated with cannabinoid 1 receptor genetic variation in young adults. *Memory*, 25(3). <https://doi.org/10.1080/09658211.2016.1172642>
- Ruiz-Contreras, Carrillo-Sánchez, Gómez-López, Vadillo-Ortega, Hernández-Morales, S., Carnevale-Cantoni, A., Espejel-Núñez, A., Méndez-Díaz, M., & Prospéro-García, O. (2013). Working memory performance in young adults is associated to the AATn polymorphism of the CNR1 gene. *Behavioural brain research*, 236(1), 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.08.031>
- Ryberg, E., Vu, H. K., Larsson, N., Groblewski, T., Hjorth, S., Elebring, T., Sjögren, S., & Greasley, P. J. (2005). Identification and characterisation of a novel splice variant of the human CB1 receptor. *FEBS Letters*, 579(1), 259–264. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.11.085>
- Sagheddu, C., Muntoni, A. L., Pistis, M., & Melis, M. (2015). Endocannabinoid Signaling in Motivation, Reward, and Addiction: Influences on Mesocorticolimbic Dopamine Function. En *International Review of Neurobiology* (1a ed., Vol. 125). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2015.10.004>
- Saito, D. N., Fujisawa, T. X., Yanaka, H. T., Fujii, T., Kochiyama, T., Makita, K., Tomoda, A., & Okazawa, H. (2022). Development of attentional networks during childhood and adolescence: A functional MRI study. *Neuropsychopharmacology Reports*, 42(2), 191–198. <https://doi.org/10.1002/npr2.12246>
- Sarrias-Arrabal, E., Izquierdo-Ayuso, G., & Vázquez-Marrufo, M. (2023). Attentional networks in neurodegenerative diseases: anatomical and functional evidence from the Attention Network Test. En *Neurologia* (Vol. 38, Número 3, pp. 206–217). Spanish Society of Neurology. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.05.015>
- Sauna, Z. E., & Kimchi-Sarfaty, C. (2011). Understanding the contribution of synonymous mutations to human disease. *Nature Reviews Genetics*, 12(10), 683–691. <https://doi.org/10.1038/nrg3051>
- Scarpina, F., & Tagini, S. (2017). The stroop color and word test. En *Frontiers in Psychology* (Vol. 8, Número APR). Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00557>
- Schiff, N. D. (2008). Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129, 105–118. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.029>
- Schmidt, L. G., Samochowiec, J., Finckh, U., Fiszler-Piosik, E., Horodnicki, J., Wendel, B., Rommelspacher, H., & Hoehe, M. R. (2002). Association of a CB1 Cannabinoid Receptor Gene (CNR1) polymorphism with severe alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 65(3), 221–224. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(01\)00164-8](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(01)00164-8)
- Schweizer, K., Moosbrugger, H., & Goldhammer, F. (2005). The structure of the relationship between attention and intelligence. *Intelligence*, 33(6), 589–611. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2005.07.001>

- Shalev, N., Vangkilde, S., Neville, M. J., Tunbridge, E. M., Nobre, A. C., & Chechlacz, M. (2019). Dissociable Catecholaminergic Modulation of Visual Attention: Differential Effects of Catechol-O-Methyltransferase and Dopamine Beta-Hydroxylase Genes on Visual Attention. *Neuroscience*, *412*, 175–189. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.05.068>
- Shinn-Cunningham, B. (2017). Cortical and sensory causes of individual differences in selective attention ability among listeners with normal hearing thresholds. En *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* (Vol. 60, Número 10, pp. 2976–2988). American Speech-Language-Hearing Association. [https://doi.org/10.1044/2017\\_JSLHR-H-17-0080](https://doi.org/10.1044/2017_JSLHR-H-17-0080)
- Simion, F., Leo, I., Turati, C., Valenza, E., & Dalla Barba, B. (2007). How face specialization emerges in the first months of life. En *Progress in Brain Research* (Vol. 164, pp. 169–185). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)64009-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)64009-6)
- Smith, E. E., & Kosslyn, S. M. (2008). *Cognitive processes: models and neural bases* (1st ed.). Pearson Educación, Madrid.
- Solowij, N., Michie, P. T., & Fox, a M. (1995). Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biological psychiatry*, *37*(10), 731–739. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00178-6](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00178-6)
- Solowij, N., Michie, P. T., & Fox, A. M. (1991). Effects of long-term cannabis use on selective attention: An event-related potential study. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *40*(3), 683–688. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(91\)90382-C](https://doi.org/10.1016/0091-3057(91)90382-C)
- Song, H. N., Oh, S., & Lee, S. A. (2022). Electrophysiological Responses to Rapidly Presented Affective Stimuli Predict Individual Differences in Subsequent Attention. *eNeuro*, *9*(1). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0285-21.2021>
- Stanwood, G. D., Washington, R. A., Shumsky, J. S., & Levitt, P. (2001). Prenatal cocaine exposure produces consistent developmental alterations in dopamine-rich regions of the cerebral cortex. *Neuroscience*, *106*(1), 5–14. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00256-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00256-1)
- Stevens, C., & Bavelier, D. (2012). The role of selective attention on academic foundations: A cognitive neuroscience perspective. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *2*(SUPPL. 1), S30–S48. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.11.001>
- Stins, J. F., de Sonneville, L. M. J., Groot, A. S., Polderman, T. C., van Baal, C. G. C. M., & Boomsma, D. I. (2005). Heritability of selective attention and working memory in preschoolers. *Behavior genetics*, *35*(4), 407–416. <https://doi.org/10.1007/s10519-004-3875-3>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*(6), 643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Suo, X., Ding, H., Li, X., Zhang, Y., Liang, M., Zhang, Y., Yu, C., & Qin, W. (2021). Anatomical and functional coupling between the dorsal and ventral attention networks. *NeuroImage*, *232*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117868>
- Takeuchi, T., Yoshimoto, S., Shimada, Y., Kochiyama, T., & Kondo, H. M. (2017). Individual differences in visual motion perception and neurotransmitter concentrations in the human brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *372*(1714). <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0111>
- Taurisano, P., Antonucci, L. A., Fazio, L., Rampino, A., Romano, R., Porcelli, A., Masellis, R., Colizzi, M., Quarto, T., Torretta, S., Di Giorgio, A., Pergola, G., Bertolino, A., & Blasi, G. (2016). Prefrontal activity during working memory is modulated by the interaction of variation in CB1 and COX2 coding genes and correlates with frequency of cannabis use. *Cortex*, *May*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.05.010>

- Thiele, A., & Bellgrove, M. A. (2018). Neuromodulation of Attention. En *Neuron* (Vol. 97, Número 4, pp. 769–785). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.008>
- Treisman, A. M. (1960). Contextual cues in selective listening. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 12(4), 242–248. <https://doi.org/10.1080/17470216008416732>
- Van Laere, K., Goffin, K., Casteels, C., Dupont, P., Mortelmans, L., de Hoon, J., & Bormans, G. (2008). Gender-dependent increases with healthy aging of the human cannabinoid-type 1 receptor binding using [(18F)MK-9470 PET. *NeuroImage*, 39(4), 1533–1541. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.053>
- Van Laere, K., Koole, M., Sanabria Bohorquez, S. M., Goffin, K., Guenther, I., Belanger, M. J., Cote, J., Rothenberg, P., De Lepeleire, I., Grachev, I. D., Hargreaves, R. J., Bormans, G., & Burns, H. D. (2008). Whole-body biodistribution and radiation dosimetry of the human cannabinoid type-1 receptor ligand 18F-MK-9470 in healthy subjects. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 49(3), 439–445. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.047290>
- VanRaden, P. M. (2008). Efficient methods to compute genomic predictions. *Journal of Dairy Science*, 91(11), 4414–4423. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0980>
- Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A., & Yang, J. (2017). 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. En *American Journal of Human Genetics* (Vol. 101, Número 1, pp. 5–22). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>
- Vockley, C. M., Barrera, A., & Reddy, T. E. (2017). Decoding the role of regulatory element polymorphisms in complex disease. En *Current Opinion in Genetics and Development* (Vol. 43, pp. 38–45). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2016.10.007>
- Voelker, P., Rothbart, M. K., & Posner, M. I. (2016). A polymorphism related to methylation influences attention during performance of speeded skills. *AIMS Neuroscience*, 3(1), 40–55. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2016.1.40>
- Wang, X., Tomso, D. J., Liu, X., & Bell, D. a. (2005). Single nucleotide polymorphism in transcriptional regulatory regions and expression of environmentally responsive genes. *Toxicology and applied pharmacology*, 207(2 Suppl), 84–90. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.09.024>
- Watson, J. D., & Crick, F. H. C. (1953). Molecular structure of nucleic acids. En *Nature* (Vol. 173, pp. 737–738).
- Weiss, E. M., Schuster, G., Fink, A., Reiser, E. M., Mittenecker, E., Niederstätter, H., Nagl, S., Parson, W., & Papousek, I. (2014). Influences of COMT and 5-HTTLPR polymorphisms on cognitive flexibility in healthy women: Inhibition of prepotent responses and memory updating. *PLoS ONE*, 9(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085506>
- Wirz, L., Reuter, M., Felten, A., & Schwabe, L. (2018). An endocannabinoid receptor polymorphism modulates affective processing under stress. *Social cognitive and affective neuroscience*, 13(11), 1177–1189. <https://doi.org/10.1093/scan/nsy083>
- Wu, T., Mackie, M. A., Chen, C., & Fan, J. (2022). Representational coding of overt and covert orienting of visuospatial attention in the frontoparietal network. *NeuroImage*, 261. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119499>
- Xiao, M., Ge, H., Khundrakpam, B. S., Xu, J., Bezgin, G., Leng, Y., Zhao, L., Tang, Y., Ge, X., Jeon, S., Xu, W., Evans, A. C., & Liu, S. (2016). Attention performance measured by attention network test is correlated with global and regional efficiency of structural brain networks. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10(OCT). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00194>
- Xu, C., Sun, J., Duan, H., Ji, F., Tian, X., Zhai, Y., Wang, S., Pang, Z., Zhang, D., Zhao, Z., Li, S., Gue, M. M., Hjelmberg, J. V. B., Christensen, K., & Tan, Q. (2015). Gene, environment and cognitive function: A Chinese twin ageing study. *Age and Ageing*, 44(3), 452–457. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv015>

- Xuan, B., Mackie, M. A., Spagna, A., Wu, T., Tian, Y., Hof, P. R., & Fan, J. (2016). The activation of interactive attentional networks. *NeuroImage*, *129*, 308–319. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.01.017>
- Yasuda, Y., Hashimoto, R., Ohi, K., Yamamori, H., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Fujino, H., Fukunaga, M., Horiguchi, M., Takeda, M., & Ichinose, H. (2014). A functional polymorphism of the GTP cyclohydrolase 1 gene predicts attention performance. *Neuroscience Letters*, *566*, 46–49. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.02.019>
- Zhang, P. P.-W., Ishiguro, H., Ohtsuki, T., Hess, J., Carillo, F., Walther, D., Onaivi, E. S., Arinami, T., & Uhl, G. R. (2004). Human cannabinoid receptor 1: 5' exons, candidate regulatory regions, polymorphisms, haplotypes and association with polysubstance abuse. *Molecular Psychiatry*, *9*(10), 916–931. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001560>

# ANEXOS

## Anexo 1.

### DATOS GENERALES

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Hora: \_\_\_\_\_

Sexo: H M

Tel: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Cel.: \_\_\_\_\_

Lateralidad: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Escolaridad y carrera: \_\_\_\_\_

(Obtener años de estudio hasta el último semestre terminado) \_\_\_\_\_

Promedio gral. \_\_\_\_\_

¿Padece alguna enfermedad? SÍ NO ¿cuál?

¿Actualmente tomas algún medicamento? SÍ NO  
¿cuál? \_\_\_\_\_

| Antidopping  | Positivo | Negativo |
|--------------|----------|----------|
| THC          |          |          |
| Anfetamina   |          |          |
| Barbitúricos |          |          |
| Cocaína      |          |          |
| Opioides     |          |          |

*\*Si el antidopping para alguna sustancia resulta positiva, posponer la cita con el sujeto experimental.*

|                   |
|-------------------|
| Peso: _____ kg    |
| Estatura: _____ m |

### ¿En dónde nació?

Participante: \_\_\_\_\_

|                |                |
|----------------|----------------|
| Madre          | Padre          |
| Abuela materna | Abuela paterna |
| Abuelo materno | Abuelo paterno |

Anexo 2

ANTECEDENTES NEUROLÓGICOS Y PSIQUIÁTRICO

| Condición  | Sí/No  | ¿Quién?                       | ¿Medicación del participante en los últimos 6 meses? |
|--|--|-------------------------------|--|
| Depresión  | ☹/☺  | Papá/Mamá/Hermano/Hijo/Sujeto | Sí ☹   |
| Trastorno bipolar  | ☹/☺  | Papá/Mamá/Hermano/Hijo/Sujeto | Sí ☹   |
| Episodio maníaco   | ☹/☺  | Papá/Mamá/Hermano/Hijo/Sujeto | Sí ☹   |
| Ansiedad   | ☹/☺  | Papá/Mamá/Hermano/Hijo/Sujeto | Sí ☹   |
| Trastorno Obsesivo-Compulsivo  | ☹/☺  | Papá/Mamá/Hermano/Hijo/Sujeto | Sí ☹   |
| Trastorno por déficit de Atención e hiperactividad<br>(1) inatento<br>(2) hiperactivo<br>(3) mixto | ☹/☺  | Papá/Mamá/Hermano/Hijo/Sujeto | Sí ☹   |
| Traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia.  | ☹(sujeto)/☺  | .....                         | Sí ☹   |
| Trastorno autista, Trastorno de Asperger.  | ☹/☺  | Papá/Mamá/Hermano/Hijo/Sujeto | Sí ☹   |
| Trastorno de Tourette.   | ☹/☺  | Papá/Mamá/Hermano/Hijo/Sujeto | Sí ☹   |
| Esquizofrenia  | ☹/☺  | Papá/Mamá/Hermano/Hijo/Sujeto | Sí ☹   |
| Narcolepsia  | ☹(sujeto)/☺  | .....                         | Sí ☹   |
| Epilepsia  | ☹/☺  | Papá/Mamá/Hermano/Hijo/Sujeto | Sí ☹   |
| Enfermedad de Parkinson  | ☹/☺  | Papá/Mamá/Hermano/Hijo/Sujeto | Sí ☹   |
| Enfermedad de Huntington   | ☹/☺  | Papá/Mamá/Hermano/Hijo/Sujeto | Sí ☹   |
| Demencia tipo Alzheimer  | ☹/☺  | Papá/Mamá/Hermano/Hijo/Sujeto | Sí ☹   |
| ¿Algún otro?   | Buscar información en internet y consultar con Ale | Papá/Mamá/Hermano/Hijo/Sujeto | Sí ☹   |

Anexo 3

INVENTARIO DE EDIMBGURGO

**INSTRUCCIONES:**

El siguiente cuestionario tiene como objetivo que indiques la preferencia del uso de tus manos y otras partes del cuerpo. Contesta con la mayor veracidad marcando con una cruz la columna que sea más apropiada para indicar **la preferencia de uso** en las siguientes situaciones:

| SITUACIÓN   | DERECHA MUY PREFERENTE | DERECHA PREFERENTE | INDIFERENTE | IZQUIERDA PREFERENTE | IZQUIERDA MUY PREFERENTE |
|---|------------------------|--------------------|-------------|----------------------|--------------------------|
| 1. ¿Qué mano utilizas para escribir?                                | ++                     | +                  | + +         | +                    | ++                       |
| 2. ¿Qué mano utilizas para dibujar?                                 | ++                     | +                  | + +         | +                    | ++                       |
| 3. ¿Qué mano utilizas para tirar o arrojar un objeto?               | ++                     | +                  | + +         | +                    | ++                       |
| 4. ¿Con qué mano recortas?  | ++                     | +                  | + +         | +                    | ++                       |
| 5. ¿Qué mano utilizas para cepillarte los dientes?                  | ++                     | +                  | + +         | +                    | ++                       |
| 6. ¿Con qué mano utilizas el cuchillo para cortar?                  | ++                     | +                  | + +         | +                    | ++                       |
| 7. ¿Con qué mano utilizas la cuchara al comer?                      | ++                     | +                  | + +         | +                    | ++                       |
| 8. ¿Con qué mano barres (la mano que está en la posición superior)? | ++                     | +                  | + +         | +                    | ++                       |
| 9. ¿Con qué mano enciendes un cerillo?                              | ++                     | +                  | + +         | +                    | ++                       |
| 10. ¿Con qué mano abres un frasco?                                  | ++                     | +                  | + +         | +                    | ++                       |
| 11. ¿Con cuál pie prefieres patear?                                 | ++                     | +                  | + +         | +                    | ++                       |
| 12. ¿Con qué ojo ves a través de un tubo?                           | ++                     | +                  | + +         | +                    | ++                       |

Total:

$$\frac{\sum \text{Derechas} - \sum \text{Izquierdas}}{\sum \text{Derechas} + \sum \text{Izquierdas}} \times 100$$

Anexo 4

EVALUACIÓN DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

¿Alguna vez en tu vida?

Nota: NO autoaplicable

| Sustancia   | ¿Has consumido. ? |    | En toda tu vida, cuántas veces estimas que la has consumido | ¿A qué edad la probaste ? | ¿En qué periodo ha ocurrido u ocurrió el consumo de (la droga)? | ¿Has consumido los últimos 6 meses? |      | ¿Consumiste en las últimas 24 horas? |      |
|---|-------------------|----|---|---------------------------|---|-------------------------------------|------|--------------------------------------|------|
|   | SÍ                | NO |   |                           |   | SÍ ☹                                | NO   | SÍ ☹                                 | NO ☹ |
| <i>Cafeína</i>  | SÍ                | NO | 0 1 2 3 4   |                           |   | SÍ ☹                                | NO   | # de bebidas con cafeína?            |      |
| <i>Nicotina</i>   | SÍ                | NO | 0 1 2 3 4   |                           |   | SÍ ☹                                | NO   | # de cigarrros?                      |      |
| <i>Alcohol</i>  | SÍ                | NO | 0 1 2 3 4   |                           |   | SÍ ☹                                | NO   | # de copas?                          |      |
| <i>Marihuana:</i> hachís, THC, pasto, hierba, mota, reefer.   | SÍ                | NO |   |                           |   | SÍ ☹                                | NO ☹ | SÍ ☹                                 | NO ☹ |
| <i>Estimulante:</i> tachas, anfetaminas, speed, cristal, dexedrina, ritalín, píldoras adelgazantes  | SÍ                | NO |   |                           |   | SÍ ☹                                | NO ☹ | SÍ ☹                                 | NO ☹ |
| <i>Cocaína:</i> inhalada, intravenosa, crack, speedball.  | SÍ                | NO |   |                           |   | SÍ ☹                                | NO ☹ | SÍ ☹                                 | NO ☹ |
| <i>Narcóticos:</i> heroína, morfina, dilaudid, opio, demerol, metadona, codeína, Percodan, Darvon, Vicodin, hidrocodona, oxicontina, duragesic, Tramadol, Pentazocina, Propoxifeno. | SÍ                | NO |   |                           |   | SÍ ☹                                | NO ☹ | SÍ ☹                                 | NO ☹ |
| <i>Alucinógenos:</i> LSD (ácido), mezcalina, peyote, PCP (polvo de ángel, peace pill), psilocibina, STP, hongos, éxtasis.   | SÍ                | NO |   |                           |   | SÍ ☹                                | NO ☹ | SÍ ☹                                 | NO ☹ |
| <i>Inhalantes:</i> pegamento, éter, óxido nitroso (gas de La risa), anil o butil nitrato (poppers), thinner, gasolina.  | SÍ                | NO |   |                           |   | SÍ ☹                                | NO ☹ | SÍ ☹                                 | NO ☹ |
| <i>Tranquilizantes:</i> diazepam, Qualud, Seconal (reds), valium, xanax, librium, atibán, dalman, halción, barbitúricos, "Miltown", tranqumazin, lexatin, orfidal, haldol.          | SÍ                | NO |   |                           |   | SÍ ☹                                | NO ☹ | SÍ ☹                                 | NO ☹ |
| <i>Otras sustancias:</i> Esteroides, pastillas dietéticas o para dormir.  | SÍ                | NO |   |                           |   | SÍ ☹                                | NO ☹ | SÍ ☹                                 | NO ☹ |
| <b>Alguna otra droga (si consumió alguna sustancia naturista en las últimas 24 horas = ☹):</b>  | SÍ                | NO |   |                           |   | SÍ ☹                                | NO ☹ | SÍ ☹                                 | NO ☹ |
| <i>Alguna otra droga:</i>   | SÍ                | NO |   |                           |   | SÍ ☹                                | NO ☹ | SÍ ☹                                 | NO ☹ |

Consumo ≥ 6 veces en 6 meses en cualquier droga = Historia de Consumo

Anexo 5

**Historia de Consumo de \_\_\_\_\_**

Considerando todas las veces que consumiste \_\_\_\_\_, marca con una cruz la columna que corresponda a tu caso.

**a)**

|   |           |           |
|---|-----------|-----------|
| ¿Necesitabas consumir más _____ para conseguir los mismos efectos que cuando comenzaste a consumirla?   | <b>SÍ</b> | <b>NO</b> |
| Cuando reducías la cantidad de _____ ¿temblaban tus manos, sudabas, o te sentías agitado? ¿Consumías _____ o alguna sustancia similar para evitar estos síntomas? | <b>SÍ</b> | <b>NO</b> |
| Durante el tiempo en el que consumías _____ ¿acababas consumiendo más de lo que en un principio habías planeado?  | <b>SÍ</b> | <b>NO</b> |
| ¿Trataste de reducir o dejar de consumir _____ pero fracasaste?   | <b>SÍ</b> | <b>NO</b> |
| Los días en los que consumías _____ ¿empleabas mucho tiempo en la obtención de la sustancia, en consumirla y en recuperarte de sus efectos?                       | <b>SÍ</b> | <b>NO</b> |
| ¿Pasaste menos tiempo trabajando, disfrutando de tus pasatiempos, o estando con otros debido a tu consumo de _____?   | <b>SÍ</b> | <b>NO</b> |
| ¿Continuaste consumiendo _____ a pesar de saber que esto te causaba problemas de salud físicos y/o psicológicos?  | <b>SÍ</b> | <b>NO</b> |

**b)**

|   |           |           |
|---|-----------|-----------|
| ¿Consumiste de forma recurrente _____, lo que conllevó a un deterioro o malestar, cuando tenías responsabilidades en la escuela, trabajo o casa y que te ocasionó algún problema? | <b>SÍ</b> | <b>NO</b> |
| ¿Estuviste bajo el efecto de _____ en alguna situación en la que corrías un riesgo físico (por ejemplo, conducir un automóvil, motocicleta, embarcación o utilizar una máquina)?  | <b>SÍ</b> | <b>NO</b> |
| ¿Tuviste problemas legales debido a tu consumo de _____ (por ejemplo, un arresto o perturbación del orden público)?   | <b>SÍ</b> | <b>NO</b> |
| ¿Continuaste consumiendo _____ a pesar de saber que esto te ocasionaba problemas con tu familia u otras personas?   | <b>SÍ</b> | <b>NO</b> |

---

**Esta zona será llenada por el investigador**

|          |                         |  |
|----------|-------------------------|--|
| <b>D</b> | Total <b>SÍ a</b> (3/7) |  |
| <b>A</b> | Total <b>SÍ b</b> (1/4) |  |

Anexo 6

INVENTARIO DE ANSIEDAD DE BECK

INSTRUCCIONES: Abajo en cada fila está una lista que contiene los síntomas más comunes de la ansiedad. Lee cuidadosamente cada afirmación e indica la columna que describe *cuánto te ha molestado cada síntoma durante la última semana, incluyendo el día de hoy*. Marca con una X en la columna correspondiente, según la intensidad de la molestia.

| <b>SÍNTOMA</b>  | <b><i>Nada o poco</i></b> | <b><i>Más o menos</i></b> | <b><i>Moderadamente</i></b> | <b><i>Severamente</i></b> |
|---|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| <i>Entumecimiento, hormigueo</i>  |                           |                           |                             |                           |
| <i>Sensación de oleadas de calor-bochornos (sensación no debida al calor)</i> |                           |                           |                             |                           |
| <i>Debilitamiento en las piernas</i>  |                           |                           |                             |                           |
| <i>Dificultad para relajarse</i>  |                           |                           |                             |                           |
| <i>Miedo a que le pase a uno lo peor</i>                                      |                           |                           |                             |                           |
| <i>Sensación de mareo</i>   |                           |                           |                             |                           |
| <i>Opresión en el pecho, latidos acelerados</i>                               |                           |                           |                             |                           |
| <i>Inseguridad</i>  |                           |                           |                             |                           |
| <i>Terror</i>   |                           |                           |                             |                           |
| <i>Nerviosismo</i>  |                           |                           |                             |                           |
| <i>Sensación de ahogo</i>   |                           |                           |                             |                           |
| <i>Manos temblorosas</i>  |                           |                           |                             |                           |
| <i>Cuerpo tembloroso</i>  |                           |                           |                             |                           |
| <i>Miedo a perder el control</i>  |                           |                           |                             |                           |
| <i>Dificultad para respirar</i>   |                           |                           |                             |                           |
| <i>Miedo a morir</i>  |                           |                           |                             |                           |
| <i>Asustado</i>   |                           |                           |                             |                           |
| <i>Indigestión</i>  |                           |                           |                             |                           |
| <i>Debilidad</i>  |                           |                           |                             |                           |
| <i>Ruborización, sonrojamiento</i>  |                           |                           |                             |                           |
| <i>Sudoración (no debida a calor)</i>   |                           |                           |                             |                           |

0

1

2

3

|       |  |
|-------|--|
| Total |  |
|-------|--|

TRUCCIONES: En este cuestionario se encuentran grupos de oraciones. Por favor, lee cada una adosamente y escoge la oración en cada grupo que mejor describe *la forma en que te has sentido 'tima semana, incluyendo el día de hoy. Asegúrate de leer todas las oraciones en cada grupo antes acer tu elección.* Encierra en un círculo el número que está al lado de la oración que escogiste. Si ten varias oraciones de un grupo que se aplican a tu caso, encierra cada una de ellas.

|   |
|---|
| Yo no me siento triste                              |
| Me siento triste                                    |
| Me siento triste todo el tiempo y no puedo evitarlo |
| Estoy tan triste o infeliz que no puedo soportarlo  |

|   |
|---|
| En general, no me siento descorazonado por el futuro                      |
| Me siento descorazonado por mi futuro                                     |
| Siento que no tengo nada que esperar del futuro                           |
| Siento que el futuro no tiene esperanza y que las cosas no pueden mejorar |

|  |
|--|
| Yo no me siento como un fracasado                                |
| Siento que he fracasado más que las personas en general          |
| Al repasar lo que he vivido, todo lo que veo son muchos fracasos |
| Siento que soy un completo fracaso como persona                  |

|   |
|---|
| Obtengo tanta satisfacción de las cosas como solía hacerlo  |
| Yo no disfruto de las cosas de la manera como solía hacerlo |
| Ya no obtengo verdadera satisfacción de nada                |
| Estoy insatisfecho o aburrido con todo                      |

|  |
|--|
| En realidad yo no me siento culpable         |
| Me siento culpable gran parte del tiempo     |
| Me siento culpable la mayor parte del tiempo |
| Me siento culpable todo el tiempo            |

|   |
|---|
| Yo no me siento que esté siendo castigado |
| Siento que podría ser castigado           |
| Espero ser castigado                      |
| Siento que he sido castigado              |

|   |   |
|---|---|
| 0 | Yo no me siento desilusionado de mí mismo |
| 1 | Estoy desilusionado de mí mismo           |
| 2 | Estoy disgustado conmigo mismo            |
| 3 | Me odio                                   |

|   |   |
|---|---|
| 0 | Yo no me siento que sea peor que otras personas     |
| 1 | Me critico a mí mismo por mis debilidades y errores |
| 2 | Me culpo todo el tiempo por mis fallas              |
| 3 | Me culpo por todo lo malo que sucede                |

|   |   |
|---|---|
| 0 | Yo no tengo pensamientos suicidas                       |
| 1 | Tengo pensamientos suicidas pero no los llevaría a cabo |
| 2 | Me gustaría suicidarme                                  |
| 3 | Me suicidaría si tuviera oportunidad                    |

|   |  |
|---|--|
| 0 | Yo no lloro más de lo usual  |
| 1 | Lloro más ahora de lo que solía hacerlo                                  |
| 2 | Actualmente lloro todo el tiempo   |
| 3 | Antes podía llorar, pero ahora no lo puedo hacer a pesar de que lo deseo |

|   |  |
|---|--|
| 0 | Yo no estoy más irritable de lo que solía estar        |
| 1 | Me enojo o me irrito más fácilmente que antes          |
| 2 | Me siento irritado todo el tiempo                      |
| 3 | Ya no me irrito de las cosas por las que solía hacerlo |

|   |  |
|---|--|
| 0 | Yo no he perdido el interés en la gente                  |
| 1 | Estoy menos interesado en la gente de lo que solía estar |
| 2 | He perdido en gran manera el interés en la gente         |
| 3 | He perdido todo el interés en la gente                   |

|   |
|---|
| Tomo las decisiones tan bien como siempre lo he hecho |
| Pospongo tomar decisiones más que antes               |
| Tengo más dificultad en tomar decisiones que antes    |
| Ya no puedo tomar decisiones                          |

|   |
|---|
| Yo no siento que me vea peor de como me veía  |
| Estoy preocupado de verme viejo o poco atractivo                                    |
| Siento que hay cambios permanentes en mi apariencia que me hacen ver poco atractivo |
| Creo que me veo feo   |

|  |
|--|
| Puedo trabajar tan bien como antes         |
| Requiero de más esfuerzo para iniciar algo |
| Tengo que obligarme para hacer algo        |
| Yo no puedo hacer ningún trabajo           |

|  |
|--|
| Puedo dormir tan bien como antes   |
| Ya no duermo tan bien como solía hacerlo   |
| Me despierto una o dos horas más temprano de lo normal y me cuesta trabajo volverme a dormir |
| Me despierto muchas horas antes de lo que solía hacerlo y no me puedo volver a dormir        |

|   |
|---|
| Yo no me canso más de lo habitual               |
| Me canso más fácilmente de lo que solía hacerlo |
| Con cualquier cosa que hago me canso            |
| Estoy muy cansado para hacer cualquier cosa     |

|   |
|---|
| Mi apetito no es peor de lo habitual        |
| Mi apetito no es tan bueno como solía serlo |
| Mi apetito está muy mal ahora               |
| No tengo apetito de nada                    |

|  |
|--|
| No he perdido peso últimamente                                     |
| He perdido más de 2 kg   |
| He perdido más de 4 kg   |
| He perdido más de 8 kg   |
| ¿Estás tratando de perder peso de manera intencional? Tacha: Sí No |

|   |  |
|---|--|
| 0 | Yo no estoy más preocupado por mi salud que antes  |
| 1 | Estoy preocupado acerca de problemas físicos como dolores, malestar estomacal o constipación |
| 2 | Estoy muy preocupado por problemas físicos y es difícil pensar en algo más                   |
| 3 | Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que no puedo pensar en ninguna otra cosa      |

|   |   |
|---|---|
| 0 | Yo no he notado algún cambio reciente en mi interés por el sexo |
| 1 | Estoy menos interesado en el sexo de lo que estaba              |
| 2 | Estoy mucho menos interesado en el sexo ahora                   |
| 3 | He perdido completamente el interés por el sexo                 |

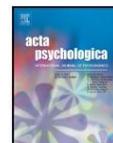
|                      |   |   |
|----------------------|---|---|
| Nombre participante: |   |   |
| Número:              |   |   |
| Sexo:                | M | H |
| Edad:                |   |   |
| Entrevistó:          |   |   |
| Fecha:               |   |   |



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Psychologica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/actpsy](http://www.elsevier.com/locate/actpsy)



## Allele-dosage genetic polymorphisms of cannabinoid receptor 1 predict attention, but not working memory performance in humans

Elsa Ivett Ortega-Mora<sup>a</sup>, Ulises Caballero-Sánchez<sup>a</sup>, Talía V. Román-López<sup>a</sup>,  
Cintia B. Rosas-Escobar<sup>a</sup>, Juan Antonio González-Barríos<sup>b</sup>, Sandra Romero-Hidalgo<sup>c</sup>,  
Mónica Méndez-Díaz<sup>d</sup>, Oscar E. Prospéro-García<sup>d</sup>, Alejandra E. Ruiz-Contreras<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Lab. Neurogenómica Cognitiva, Coord. Psicobiología y Neurociencias, Fac. Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Mexico

<sup>b</sup> Lab. Medicina Genómica, Hospital Regional 1o de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Mexico

<sup>c</sup> Departamento de Genómica Computacional, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Mexico

<sup>d</sup> Lab. Cannabinoides, Depto. Fisiología, Fac. Medicina, UNAM, Mexico

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Attention  
Attention Network Test  
Working memory  
Endocannabinoid system  
CB1 receptor  
Single-nucleotide polymorphism

### ABSTRACT

Attention and working memory (WM) are under high genetic regulation. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the CNR1 gene, that encode for CB1R, have previously been shown to be related with individual differences in attentional control and WM. However, it remains unclear whether there is an allele-dosage or a dominant contribution of polymorphisms of CNR1 affecting attention and WM performance. This study evaluated the associations between attention and WM performance and three SNPs of CNR1: rs1406977, rs2180619, and rs1049353, previously associated with both processes. Healthy volunteers ( $n = 127$ ) were asked to perform the Attention Network Task (ANT) to evaluate their overall attention and alerting, orienting, and executive systems, and the n-back task for evaluating their WM. All subjects were genotyped using qPCR with TaqMan assays; and dominant and additive models were assessed using the risk alleles of each SNP as the predictor variable. Results showed an individual association of the three SNPs with attention performance, but the composite genotype by the three alleles had the greatest contribution. Moreover, the additive-dosage model showed that for each G-allele added to the genotypic configuration, there was an increase in the percentage of correct responses respect to carriers who have no risk alleles in their genotypic configuration. The number of risk alleles in the genotypic configurations did not predict efficiency in any of the attention systems, nor in WM performance. Our model showed a contribution of three single nucleotide polymorphisms of the CNR1 gene to explain 9% of the variance of attention in an additive manner.

### 1. Introduction

Attention is a crucial cognitive function for successfully carrying out a variety of everyday conscious activities (Han, 2017b; Lundwall et al., 2017). It allows selection of information (Han, 2017a; Stevens & Bavelier, 2012) and it filters out irrelevant (distracting) stimuli (Noudoost et al., 2010), prioritizing a deeper processing of relevant stimuli for goal-directed behavior. On the other hand, working memory (WM) is a cognitive system that allows one to maintain and manipulate task-relevant information for guiding subsequent behavior (Gazzaley & Nobre, 2012).

There is extensive evidence of individual differences in attention and

WM (Dong et al., 2015; Gaspar et al., 2016; Vogel & Machizawa, 2004; Zanto & Gazzaley, 2009). Genetic variability seems to modulate these individual differences (Bouchard & Loehlin, 2001; Friedman et al., 2008; Luciano et al., 2001; Plomin, 2003). The estimation of heritability for attention is between 0.41 and 0.89 (Arden et al., 2016; Fan et al., 2001; Posthuma et al., 2002; Stins et al., 2005), whereas it is between 0.36 and 0.78 for WM (Blokland et al., 2008; Etzel et al., 2020; Gustavson et al., 2018; Posthuma et al., 2002). Although some candidate genes, such as those involved in the dopaminergic or glutamatergic systems, have been associated with attention and WM performance regulation (Fossella et al., 2002; Parasuraman et al., 2006; Rampino et al., 2017; Voelker et al., 2017). Recently, the CNR1 gene (6q14-15),

Abbreviations: WM, working memory; ANT, Attention Network Task; CB1R, cannabinoid receptor 1.

\* Corresponding author at: Av. Universidad 3004, Col. UNAM, Del. Coyoacan C.P. 04510, CDMX, Mexico.

E-mail address: [aleruiz@unam.mx](mailto:aleruiz@unam.mx) (A.E. Ruiz-Contreras).

<https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2021.103299>

Received 3 June 2020; Received in revised form 5 March 2021; Accepted 17 March 2021

Available online 31 March 2021

0001-6918/© 2021 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

[0001-6918/© 2021 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

which encodes for cannabinoid receptor 1 (CB1R), has been considered a candidate gene for WM regulation (Papassotiropoulos & de Quervain, 2015; Ruiz-Contreras et al., 2017); and potentially for attention regulation, as well (Ruiz-Contreras et al., 2014; Stadelmann et al., 2011).

CB1R belongs to a complex system with multiple roles (Dinu et al., 2009), named the endocannabinoid system (ECS). It is composed of cannabinoid receptors CB1 and CB2, their respective genes (CNR1 and CNR2), and their endogenous ligands, (e.g., anandamide, 2-arachidonylglycerol, oleamide); and the enzymes which mediate endogenous ligands' biosynthesis and degradation (fatty acid amide hydrolase and monoacylglycerol lipase, among others). CB1R is one of the most abundant and widely expressed G protein-coupled receptors in the brain, including those areas involved in attention and in WM, such as the prefrontal cortex (PFC), hippocampus, striatum, and caudate (Tao et al., 2020). CB1R modulates the release of other neurotransmitters, such as glutamate, GABA, and dopamine (Lenkey et al., 2015; Pistis et al., 2002). CB1R agonists change the metabolic activity and expression of immediate early genes (e.g., c-fos and c-jun) in the prefrontal cortex and in the nucleus accumbens (Molaei et al., 2016), thereby impinging upon mechanisms that are regulating cognitive function. Besides, the administration of CB1R agonists produces deleterious effects on attention (Arguello & Jentsch, 2004; Weinstein et al., 2016) and WM performance (Bossong et al., 2012).

Some single nucleotide polymorphisms (SNP) of the CNR1 gene are associated with cognition. The G allele of rs1406977 (Table 1) is associated with less accuracy during the performance of a WM task and diminished prefrontal connectivity compared with AA subjects. Also, G-carriers exhibited less mRNA expression in the prefrontal cortex than the AA subjects in postmortem analysis (Colizzi et al., 2015).

Also, an association between rs2180619 (Table 1) and performance in attentional control and WM tasks has been previously reported (Ruiz-Contreras et al., 2014; Ruiz-Contreras et al., 2017). Nevertheless, what remains unclear is if the genotype effect is on WM, attention, or both. In independent studies, each of these SNPs (rs1406977 and rs2180619) showed that G-allele carriers exhibited worse WM performance than the A carriers (Colizzi et al., 2015; Ruiz-Contreras et al., 2014; Ruiz-Contreras et al., 2017); however, it is unknown if both SNPs can be associated with attention.

Regarding rs1049353 (Table 1), it has been broadly associated with cognitive function: healthy GG subjects showed less electroencephalographic theta power, indicative of lower performance on numerous cognitive tasks, during a resting state condition, compared with A-carriers (Finnigan & Robertson, 2011; Heitand et al., 2012), albeit, there is no direct evidence of its association with attention performance or WM. Given the previous results pointing to broad cognitive function, in this study, we will consider the G allele as the risk allele for cognitive performance.

Our study aimed to test the association of these three SNPs of CNR1, rs1406977, rs2180619, and rs1049353, with attention and WM performance, considering the risk alleles for these SNPs (G/G/G, respectively) forming a genotypic configuration. In this regard, we expected an association of the risk alleles in the genotypic configuration with a negative impact on attention and WM performance in healthy Mexican mestizo young adults. For the purposes of the study we defined "Mexican-Mestizo" as the genetic admixture given by the European, Native American, African, and Asian ancestry in the vast majority of the Mexican population (Martínez-Cortés et al., 2015; Romero-Hidalgo et al., 2017; Silva-Zolezzi et al., 2009). On the other hand, the G risk allele for these SNPs was evaluated as to whether it is acting in a dominant or in an additive-dosage genetic manner in the genotype, associated with attention and WM performance.

## 2. Methods

### 2.1. Participants

Volunteers between 20 and 30 years old were recruited through printed advertisements in different areas throughout Mexico City and by social media (Facebook and email). The sample size required for achieving a power of 0.8 for the one-sided at level  $\alpha = 0.05$  was 150. This sample size was calculated according to our previous work (Ruiz-Contreras et al., 2017) and it is relatively similar to previous works where the SNPs investigated here were associated with a cognitive measure (Supplementary Table 1). We recruited 150 individuals; however, our final sample was 127 young participants (66 women). Twenty-three subjects were excluded from the final sample, mainly for two reasons. One, because some samples could not be genotyped for technical reasons, for at least one of the three SNPs in 16 subjects; and second, seven subjects presented more than 10% of no response in either one of our two cognitive tasks, attention, or WM. Nonetheless, our sample size was relatively similar to those previously reported (Supplementary Table 1). All participants were right-handed (Oldfield, 1971), and had normal or corrected to normal vision; all of them had at least 12 years of schooling, mainly university students, and all were native Spanish speakers. They responded to a structured interview based on the MINI International Neuropsychiatric Interview (Sheehan & Lecrubier, 2011). This helped to rule out any neurological or psychiatric disorder (including any illicit drug disorder, or any head trauma resulting in loss of consciousness that required clinical evaluation). Raven's Advanced Progressive Matrices were used to evaluate general cognitive ability (Raven et al., 1998); and data were transformed to intelligence quotient according to (O'Leary et al., 1991). Exclusion criteria were to have severe symptoms associated with depression and/or anxiety (measured using the Beck Depression Inventory and the Beck Anxiety Inventory, respectively, validated in

**Table 1**

Information about the Single Nucleotide Polymorphisms for the CNR1 gene. The risk allele was defined as the allele associated with lower cognitive performance (see Introduction section).

| SNP       | Alleles            | Ancestral allele | Gene: consequence    | MAF | Frequency <sup>a</sup> | Risk-allele | Position in genome    | HapMap 3-MEX <sup>b</sup> |                          |                          |                         |                         |
|-----------|--------------------|------------------|----------------------|-----|------------------------|-------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| rs1406977 | A/C/G <sup>c</sup> | A                | None                 | G   | 0.239                  | G           | 88,175,102            | AA <sup>d</sup><br>0.420  | AG <sup>d</sup><br>0.440 | GG <sup>d</sup><br>0.140 | A <sup>e</sup><br>0.640 | G <sup>e</sup><br>0.360 |
| rs2180619 | G/A                | G                | 2KB upstream variant | G   | 0.468                  | G           | 88168233 <sup>f</sup> | AA <sup>d</sup><br>0.286  | AG <sup>d</sup><br>0.469 | GG <sup>d</sup><br>0.245 | A <sup>e</sup><br>0.520 | G <sup>e</sup><br>0.480 |
| rs1049353 | G/A <sup>c</sup>   | G                | Synonymous variant   | A   | 0.129                  | G           | 88,143,916            | AA <sup>d</sup><br>0.000  | AG <sup>d</sup><br>0.180 | GG <sup>d</sup><br>0.820 | A <sup>e</sup><br>0.090 | G <sup>e</sup><br>0.910 |

Data are obtained from the dbSNP <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>.

MAF: Minor Allele Frequency.

<sup>a</sup> Based on 1000G.

<sup>b</sup> Data from the HapMap 3 of Mexican ancestry in Los Angeles, California.

<sup>c</sup> Alleles are reported in reverse orientation to genome.

<sup>d</sup> Genotypic proportion.

<sup>e</sup> Allelic proportion.

<sup>f</sup> 6869 nucleotides downstream from rs1406977.

Mexican populations (Jurado et al., 1998)), having an illness, being currently under medication, having consumed alcohol 24 h before the experimental session or taken any illicit drug in the last six months. Experiments were performed between 10:00 and 18:00 h, to control the diurnal effect in cognitive performance (Valdez, 2019). All participants signed a written informed consent before the evaluations. The experimental protocol is part of a larger research project that was endorsed by the Research and Ethics Committee at UNAM's School of Medicine. Participants received a detailed description of the research basis at the end of the experimental session.

## 2.2. Cognitive tasks

### 2.2.1. The Attention Network Task (ANT)

The ANT is depicted in Supplementary Fig. 1, as detailed previously (Fan et al., 2002). We considered two manipulations: cue and type of trial. There were three possibilities for cue condition: no-cue (no warning about the target arrival), double cue (two asterisks displayed, one above and the other below the fixation point, warning of the upcoming arrival of the target), and spatial cue (an asterisk which was displayed right on the target location, above or below the fixation point, warning of target's arrival; visual angle of each asterisk was  $1.8^\circ$  displayed  $0.55^\circ$  above or below the fixation point); and two possibilities for the type of trial (congruent vs. incongruent, see below).

For each trial, a fixation point was presented at the center of the screen (with a variable interval to avoid habituation, between 400 and 1600 ms, mean: 999.40 ms; standard deviation = 349 ms), followed by a cue displayed above or below the fixation point (100 ms or it was absent); next, the sole presence of the fixation point (400 ms) was followed by the target stimulus (1700 ms). It consisted of an arrangement of five horizontal arrows displayed  $0.55^\circ$  above or below the fixation point. The target stimulus could be one of two types of trials, based on two flanking conditions: a central arrow pointing in the same direction as the flanking arrows (congruent target trial; i.e.,  $\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow$ ); or a central arrow pointing in the opposite direction of the arrows which are flanking it (incongruent target trial; i.e.,  $\rightarrow\rightarrow\leftarrow\rightarrow\rightarrow$ ). Participants had to determine the direction of the central arrow, left or right, by pushing the corresponding button; subjects had up to 1700 ms to answer. At a viewing distance of 100 cm, the central arrow was at a visual angle of  $0.3^\circ$ . The total visual angle of the central arrow with the five flankers was  $1.1^\circ \times 1.7^\circ$  (vertical and horizontal, respectively). The trial ended with a blank displayed for 1000 ms. The fixation point, cues, and target stimuli were dark gray (with RGB values of  $R = 100$ ,  $G = 100$ ,  $B = 100$ ) displayed on bright gray wallpaper (RGB: 200, 200, 200), to avoid post images.

Participants performed a total of 120 trials; there were 40 trials for each type of cue (no-cue, double cue, and spatial cue); half of them were congruent, and the other half incongruent. Reaction times for correct responses were measured and used to obtain the alerting score (the mean reaction time of the no-cue condition minus that of the double cue condition; i.e., participants are expecting to see the target stimuli), the orienting score (the mean reaction time of the double cue condition minus that of the spatial cue condition; i.e., participants know the exact position of the target), and the executive score (the mean reaction time of the incongruent condition minus that of the congruent trials; i.e., subjects have to solve the conflict in incongruent trials). In addition, the overall mean reaction times, as well as the percentage of correct responses, were measured. Accurate and fast responses were stressed.

### 2.2.2. N-back task

Supplementary Fig. 1 shows the n-back task, as reported earlier (Ruiz-Contreras et al., 2017). Briefly, the task consisted of the sequential presentation of 120 individual consonant letters that have a similar phoneme in Spanish (i.e., B, C, D, G, K, P, T) displayed for 500 ms, followed by a blank screen for 1000 ms. Participants had to indicate if the current letter on display was the same (target) or different (non-target) from that presented n-trials (2 or 3) before in the sequence.

Participants indicated by pressing a button using one of their index fingers, counterbalanced among subjects, if the current letter was a target (a match), and using the other index finger if it was a non-target (a non-match). They had 1500 ms to respond to the task. To challenge our participants' performance, they solved levels of complexity of the n-back task (i.e., 2- and 3-back) in independent blocks. In each one, 24 trials were targets, and 96, non-targets. Dark gray letters (visual angles:  $0.69^\circ$  vertical, and  $0.45^\circ$  horizontal) on a light gray background were displayed (to avoid post-images) at the center of the screen. The  $d'$  index was calculated to identify the accuracy of each participant to discriminate targets from non-targets, for 2- and 3-back tasks, as previously reported (Haatveit et al., 2010).

Participants were seated 1 m away from the monitor screen; experiments were run in a light chamber. An Acer Aspire 5920 Core Duo (1.2 GHz) laptop was used for running the experiments and E-prime v1.2 (Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, PA, USA) was used for time-controlled presentations and responses for the ANT and n-back tasks. Experiments are available for the scientific community, upon request.

## 2.3. Genetic analysis

Participants provided a saliva sample for genetic analysis using the Oragene collection kit (OG-500; DNA Genotek Inc., Ottawa, ON, Canada). Genomic deoxyribonucleic acid was isolated using the Prep-ITL2P DNA Purification Protocol (DNA Genotek Inc.). DNA concentrations and purity were quantified by using NanoDrop-1000 digital spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific Inc., Wilmington, DE, USA). Its integrity was verified by using 1% agarose gel electrophoresis. Genotypes for rs1406977, rs2180619, and rs1049353 were determined by using a TaqMan allelic discrimination assay (ID: C\_30749303.10, C\_15841551.10, and C\_1652590.10, for rs1406977, rs2180619, and rs1049353, respectively; Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) in the 7900HT Fast Real-Time PCR System (Thermo-Applied Biosystems, FosterCity, CA, USA). Samples, including no-template controls, were genotyped by duplicate, and only consistent results were included in the study. Genotypes were confirmed by comparing the allelic discrimination plot with its amplification plot. A genotypic configuration refers to the genotypic set of the alleles of the rs1406977, rs2180619, and rs1049353 of the CNR1 gene. Thus, the number of risk alleles in the genotypic configuration can be determined (see further dominant and additive models). Supplementary Table 2 shows the genotypic configurations detected in our sample.

## 2.4. Statistical analysis

Database is available on the Open Science Framework at <https://osf.io/5c64b/>. Analyses were carried out using jamovi. (Version 1.2) (<https://www.jamovi.org>).

The Hardy-Weinberg equilibrium for the rs2180619, rs1406977, and the rs1049353 CNR1 SNPs was calculated. Chi-square ( $\chi^2$ ) was worked out for the allelic distributions.

Given the allelic distribution for rs1406977 and rs1049353 two genotype groups were compared in behavioral results. For rs1406977, GG and GA were combined to form a G-carrier; for rs1049353, AA and AG were combined to form an A-carrier group. Each SNP was tested for its individual association with the dependent variables of the ANT (for alerting, orienting, executive control, percentage of correct responses, and reaction times for correct responses) and WM n-back task ( $d'$ ). For that purpose, independent samples Student's  $t$ -test was used for rs1406977 and rs1049353; and one-way Analysis of Variance (ANOVA), for rs2180619. Whereas a mixed two-way ANOVA was used for WM, considering each SNP as an independent factor, and task difficulty (2- vs. 3-back) as repeated measures factor. Tukey Honestly Significant Difference Test was used as a post hoc test for equal variances; and Games-Howell for unequal variances. Cohen's  $d$  and  $\eta_p^2$  were reported as effect

sizes for the Student's t-test and ANOVAs, respectively.

To test the type of association of the three SNPs with ANT and WM performance, two genetic models were tested, a dominant one and an additive one, using the G allele for each SNP. For both models, a simple regression analysis was performed for the ANT (percentage of correct responses, reaction times, alert, orientation, and executive control systems) and WM ( $d'$  for 2- and 3-back) variables. For the dominant model, the presence of the G allele in a dominant manner was used (i.e., G allele in homozygous or heterozygous form would be equal to 1, and the absence of G allele would be equal to zero) for each SNP as a predictor. In contrast, for the additive model, the number of the risk alleles in the genotypic configuration was used as the predictor (i.e., counting the number of G alleles in the genotypic configuration regardless of whether it is in the homozygous or heterozygous form). This way, for example, for rs1406977-rs2180619-rs1049353 someone who has a genotypic configuration AA-AG-AA is considered as having one risk allele for dominant (i.e., one G allele) and additive models; in contrast, someone who has a GG-GG-GG genotypic configuration is considered as having three risk alleles in the dominant model (i.e., at least one G-allele for

each SNP) and six risk alleles in the additive model (i.e., the total number of G-alleles for each SNP; see Supplementary Table 2).

Demographic data were compared as a function of the number of risk alleles in the genotypic configuration, depending on which model better predicted the ANT or WM variables. These were used to discard whether any of the demographic variables explained the potential association with attention and/or WM performance. Thus, a one-way analysis of variance (ANOVA), Pearson's  $\chi^2$  or Kruskal-Wallis tests were used, as appropriate. Results were considered statistically significant when  $p < 0.05$ .

### 3. Results

#### 3.1. Demographic data

The allelic distribution in our healthy young adult Mexican mestizo sample for the rs1406977 within the Hardy-Weinberg equilibrium (HWE; A: 0.43 G: 0.57;  $\chi^2(1) = 7.16, p = 0.007$ ). The allelic distribution of the other two SNPs was within the HWE (rs2180619, A: 0.56 G: 0.44;

**Table 2**

Means and standard error of the means for all the behavioral measures of the Attention Network Test and Working memory n-back task, as a function of the individual CNRI single nucleotide polymorphisms. Statistical differences are in bold.

| Attention Network Task |                          |          |      |           |      |                   |      |                                 |      |  |       |
|------------------------|--------------------------|----------|------|-----------|------|-------------------|------|---------------------------------|------|--|-------|
| SNP                    |                          | Alerting |      | Orienting |      | Executive control |      | Percentage of correct responses |      | Reaction times of correct responses (ms) |       |
|                        |                          | Mean     | SEM  | Mean      | SEM  | Mean              | SEM  | Mean                            | SEM  | Mean                                     | SEM   |
| rs1406977              | GG/GA (n = 93)           | 18.27    | 3.54 | 0.71      | 2.58 | 64.18             | 3.74 | 97.25                           | 0.28 | 605.7                                    | 9.19  |
|                        | AA (n = 34)              | 16.85    | 4.54 | 4.92      | 4.08 | 73.24             | 4.64 | 95.93                           | 0.51 | 590.51                                   | 13.24 |
|                        | $p^1$                    | 0.83     |      | 0.97      |      | 0.19              |      | 0.02                            |      | 0.38                                     |       |
|                        | Effect size <sup>1</sup> |          |      |           |      |                   |      | 0.47                            |      |  |       |
|                        | Power                    |          |      |           |      |                   |      | 0.65                            |      |  |       |
| rs2180619              | AA (n = 36)              | 17.38    | 5.65 | 5.04      | 4.02 | 68.19             | 5.93 | 96.11                           | 0.58 | 605.85                                   | 12.78 |
|                        | AG (n = 70)              | 18.92    | 3.95 | 1.44      | 3.16 | 66.16             | 4.06 | 96.89                           | 0.31 | 599.83                                   | 10.55 |
|                        | GG (n = 21)              | 15.31    | 5.98 | -2.35     | 3.99 | 65.38             | 7.22 | 98.25                           | 0.36 | 600.43                                   | 20.77 |
|                        | $p^2$                    | 0.90     |      | 0.57      |      | 0.91              |      | 0.003 <sup>3</sup>              |      | 0.94                                     |       |
|                        | Effect size <sup>2</sup> |          |      |           |      |                   |      | 0.06                            |      |  |       |
| rs1049353              | GG (n = 100)             | 17.65    | 3.23 | 2.48      | 2.36 | 66.44             | 3.16 | 97.26                           | 0.26 | 600.57                                   | 8.46  |
|                        | AA/AG (n = 27)           | 18.79    | 6.26 | -0.54     | 5.44 | 67.24             | 8.18 | 95.56                           | 0.66 | 605.56                                   | 17.53 |
|                        | $p^1$                    | 0.87     |      | 0.57      |      | 0.91              |      | 0.02                            |      | 0.80                                     |       |
|                        | Effect size <sup>1</sup> |          |      |           |      |                   |      | 0.56                            |      |  |       |
|                        | Power                    |          |      |           |      |                   |      | 0.81                            |      |  |       |

| Working memory: N-back task |                          |                |      |                 |      |                       |      |
|-----------------------------|--------------------------|----------------|------|-----------------|------|-----------------------|------|
| SNP                         |                          | Total ( $d'$ ) |      | 2-back ( $d'$ ) |      | 3-back ( $d'$ )       |      |
|                             |                          | Mean           | SEM  | Mean            | SEM  | Mean                  | SEM  |
| rs1406977                   | GG/GA (n = 93)           | 0.84           | 0.07 | 1.02            | 0.08 | 0.66                  | 0.08 |
|                             | AA (n = 34)              | 0.85           | 0.07 | 1.23            | 0.09 | 0.47                  | 0.09 |
|                             | $p^4$                    |                |      | Task difficulty |      | SNP × Task difficulty |      |
|                             | Effect size <sup>4</sup> |                | 0.92 | <0.00001        |      | 0.009 <sup>5</sup>    |      |
|                             | Power                    |                |      | 0.31            |      | 0.05                  |      |
| rs2180619                   | AA (n = 36)              | 0.76           | 0.08 | 1.05            | 0.10 | 0.46                  | 0.10 |
|                             | AG (n = 70)              | 0.82           | 0.07 | 1.03            | 0.09 | 0.60                  | 0.09 |
|                             | GG (n = 21)              | 0.97           | 0.09 | 1.17            | 0.12 | 0.76                  | 0.12 |
|                             | $p^5$                    |                | 0.29 | Task difficulty |      | SNP × Task difficulty |      |
|                             | Effect size <sup>4</sup> |                |      | <0.00001        |      | 0.55                  |      |
| rs1049353                   | GG (n = 100)             | 0.85           | 0.07 | 1.00            |      | 0.62                  | 0.08 |
|                             | AA/AG (n = 27)           | 0.85           | 0.07 | 1.07            | 0.08 | 0.56                  | 0.10 |
|                             | $p^4$                    |                |      | 1.14            | 0.1  | 0.43                  |      |
|                             | Effect size <sup>4</sup> |                | 0.97 | Task difficulty |      | SNP × Task difficulty |      |
|                             | Power                    |                |      | <0.00001        |      | 0.43                  |      |

<sup>1</sup> Student's t-test for independent samples was used, and Cohen's d was reported as effect size.

<sup>2</sup> One-way analysis of variance was used, and  $\eta_p^2$  was reported as effect size.

<sup>3</sup> Games-Howell post hoc Test revealed intragroup differences: GG group statistically differed from AA ( $p = 0.007$ ) and AG ( $p = 0.02$ ) groups.

<sup>4</sup> Mixed analysis of variance was used, and  $\eta_p^2$  was reported as effect size.

<sup>5</sup> Tukey post hoc Test indicated differences between 2- and 3-back ( $p < 0.0001$ ) but not between genotypes ( $p > 0.34$ ).

$\chi^2(1) = 1.77, p = 0.18$ ; rs1049353, G: 0.89 A: 0.11;  $\chi^2(1) = 0.24, p = 0.62$ ).

Given that the Mexican-Mestizo population is admixed, spurious results can occur because of population stratification at markers with unusual allele frequency differences among parental populations. Specifically, for rs1406977, rs2180619, and rs1049353, the allele frequency for the European population (99 CEU individuals from 1000 Genome Project; CEU means Utah residents with Northern and Western European ancestry) is 25%, 46%, and 79%, for the G allele, respectively. Whereas the corresponding allele frequency for the Mexican-Mestizo (64 MXL individuals from 1000 Genome Project; MXL means Mexican Ancestry from Los Angeles, USA) population is 39%, 49%, and 88% for the same allele.

### 3.2. Individual association of SNPs of CNRI with ANT and WM

Table 2 shows the means and standard error of the means or standard deviation, probabilities, effect sizes, and power results for the dependent variables for ANT and n-back task, for the individual association of SNPs of CNRI.

For rs1406977, between G-carriers and AA groups in ANT, there were differences only for the percentage of correct responses in the ANT ( $t_{125} = 2.36, p = 0.02$ , Cohen's  $d = 0.47$ ). G-carriers had a higher percentage of correct responses than AA subjects. No other difference was detected for the rest of the dependent variables in the ANT for this SNP ( $p > 0.05$ ; see Table 2 for specific probabilities). For the n-back task, there was only a significant interaction between rs1406977 and task difficulty ( $F_{1,125} = 6.99, p = 0.009, \eta_p^2 = 0.05$ ). Post hoc showed differences in the intra-genotype groups between 2- and 3-back, but not between genotypes.

For rs2180619, differences among genotypes were observed for the percentage of correct responses in the ANT ( $F_{2,59,59} = 6.34, p = 0.003, \eta_p^2 = 0.06$ ). Post hoc revealed GG subjects had a higher percentage of correct responses than AG subjects ( $p = 0.007$ ) and AA subjects ( $p = 0.02$ ). No other significant association was found for the ANT or the n-back task.

Finally, for rs1049353, there were differences between genotypes only in the percentage of correct responses ( $t_{34,22} = 2.41, p = 0.02$ , Cohen's  $d = 0.56$ ). GG individuals performed higher than A-carriers. There was no other difference in the rest of the dependent variables depending on this SNP.

### 3.3. Prediction of genotypic configuration on ANT

This section has a description of the effect of the dominant and the additive models for each dependent variable.

#### 3.3.1. Percentage of correct responses

The dominant model significantly predicted the percentage of correct responses [ $\beta = 0.22, SE = 0.09, t(126) = 2.47, p = 0.01$ ]. Thus, having the G allele as dominant on the genotypic configuration explained a significant proportion of the variance in the percentage of correct responses [ $R^2 = 0.05, F(1,125) = 6.11, p = 0.01$ ; power = 0.69; Akaike Information Criterion, AIC = 623.94].

The additive model also showed a significant effect of the number of risk alleles on the genotypic configuration in the percentage of correct responses [ $\beta = 0.68, SE = 0.19, t(126) = 3.60, p = 0.0005$ ]. The number of risk alleles in the genotypic configuration explained a significant proportion of the variance in the percentage of correct responses [ $R^2 = 0.09, F(1,125) = 12.96, p = 0.0005$ ; power = 0.95; AIC = 617.48; Fig. 1A]. For each risk allele in the genotypic configuration of rs1406977, rs2180619, and rs1049353, 0.68 is added to the percentage of correct responses with respect to carriers who have no risk alleles in their genotypic configuration.

#### 3.3.2. Reaction times of correct responses

The dominant ( $p = 0.79$ ) or additive ( $p = 0.79$ ) models did not significantly predict the reaction times for correct responses.

#### 3.3.3. Attention networks

**Alerting System:** No significant prediction was detected as a function of the dominant ( $p = 0.94$ ) or additive ( $p = 0.99$ ) model for this system.

**Orienting System:** No prediction for the orienting score was observed for the dominant ( $p = 0.33$ ) or additive ( $p = 0.40$ ) model.

**Executive System:** Neither the dominant ( $p = 0.42$ ) nor the additive ( $p = 0.69$ ) model significantly predict the executive system.

### 3.4. Prediction of genotypic configuration on WM

Neither the dominant or additive model significantly predicted the  $d'$  for 2-back (dominant model:  $p = 0.39$ ; additive model:  $p = 0.62$ ) or 3-back (dominant model:  $p = 0.05$ , power = 0.50; additive model:  $p = 0.065$ , power = 0.46; Fig. 1B).

In order to test if the prediction of the additive-dosage allele model

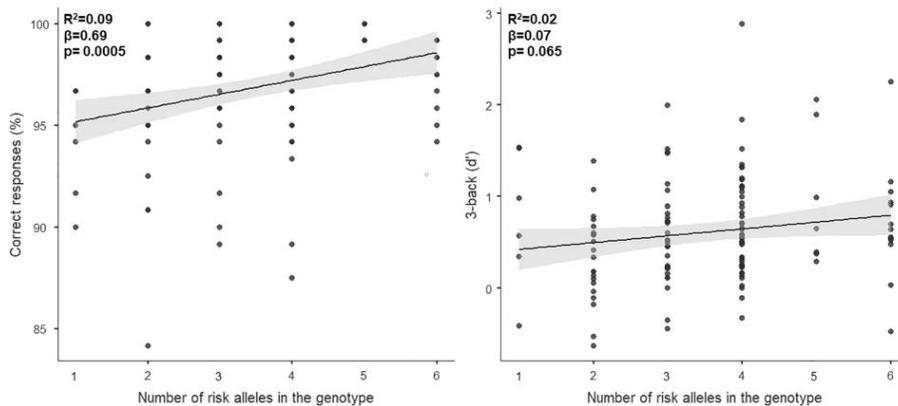


Fig. 1. The additive model, which considers the number of G-alleles in the genotypic configuration (rs1406977, rs2180619, and rs1045393), positively predicted the percentage of correct responses in the ANT (left) but not WM (right). Shadow shows the standard error.

was exclusively for attention and not for WM (i.e., 3-back), a Student's *t*-test was used. The slope for percentage of correct responses for ANT vs. slope of 3-back *d'* significantly differed ( $t(250) = 3.13, p = 0.002$ ), it was steeper for the percentage of correct responses for ANT.

Table 3 shows the descriptive and neuropsychological data from healthy Mexican mestizo subjects, stratified by the number of risk alleles in their genotype, according to the additive model. There were no statistical differences in sex, age, years of schooling, Raven's Standard Progressive Matrices, and Beck Depression and Anxiety inventories among groups (Table 3).

#### 4. Discussion

This study assessed the dominant and the additive effect of the risk alleles of three SNPs of CNR1, in the genotypic configuration, on attention and WM. In this regard, the risk allele for this research was the G allele for each of these SNPs. We observed an individual association of the three SNPs with attention performance. Thus, we tested two alternative genetic models, one dominant and the other additive, for G alleles in the genotypic configuration. Our results confirmed, based on the AIC, that the additive model better explains the impact of the G alleles on the genotypic configuration in the percentage of correct responses in the ANT than the dominant model. This suggests a larger influence of G alleles in the genotypic configuration of attention, albeit they do not influence any of the attention systems, i.e., the alert, orientation, or executive control. Thus, the effect we found suggests a broad modulatory effect of CB1R on attention rather than specifically on any one system of attention. On the other hand, dominant nor additive models explained the impact of the G allele on the genotypic configuration in WM. Indeed, it can be considered that the additive model showed a trend to be associated with WM (i.e.,  $p = 0.065$ ). Besides the comparison of slopes of the percentage of correct responses in ANT and *d'* in 3-back task in the additive model (Fig. 1), we could suggest a selective association of the G allele-dosage effect with attention and not with WM. We emphasize that our findings did not depend on variables that are known to affect attention performance (see Table 3), because they did not differ as a function of the number of risk alleles in the genotypic configuration.

It is noteworthy that the ANT does not evaluate selective or divided attention or top-down or bottom-up mechanisms (i.e., suppression of salient information or singletons). Therefore, further research is required to detect the potential role of CB1R in those domains of attention. On the other hand, the percentage of correct responses in our

study explained 9% of the variance, a larger size effect compared to other SNPs, i.e., MAOA, which have explained around 2% of ANT total variance (Fossella et al., 2002). Our results highlight the relevance of the genetic regulation of the CNR1 gene on attentional performance.

The fact that general performance in the ANT was predicted by the number of risk alleles of CNR1, suggests that CNR1 may impact other cognitive functions, given that attention shares between 30 and 70% of the variance with general fluid intelligence (Ren et al., 2013; Schweizer et al., 2005). In this context, it was unexpected that the number of risk alleles of CNR1 did not predict WM efficiency; we anticipated that the more G alleles in the genotypic configuration, the worse the performance. One plausible explanation can be as follows: for the rs2180619 and rs1049353, the G allele is the ancestral allele, whereas, for the rs1406977, the G allele is the derived allele. Attention is a basic cognitive function that works like a spotlight affecting other cognitive abilities. Moreover, attention helps to allocate cognitive resources (i.e., top-down process) in order to increase the likelihood of achieving a goal. In this regard, it is possible that the more ancestral alleles in the genotypic configuration (i.e., AA-GG-GG, for rs1406977, rs2180619, and rs1049353, respectively), the more efficiency in attention, providing a higher likelihood to an adaptive response to its demands. However, it was not possible to test this hypothesis here because of the frequency of the genotypic configurations we already had in our sample.

Previous studies agreed that attention and WM are closely related (Machizawa & Driver, 2011; Oelhafen et al., 2013), but they are different in several ways (Oberauer, 2019). They share some neurophysiological mechanisms, but they present differential connectivity to be performed (Mayer et al., 2010). For example, it has been reported that the left hemisphere is associated with attention, particularly, ventrolateral, medial prefrontal cortex and lateral temporal cortex, whereas the right hemisphere with WM, specifically, medial prefrontal cortex, medial parietal and lateral temporo-parietal cortices (Mayer et al., 2010), regions that may have differential expression of CB1R (Laurikainen et al., 2019). It would be important in further research to test if differential expression of CB1R is associated with ANT and n-back tasks. Hence, not only the brain mechanisms (Awth et al., 2006; Dixon et al., 2018; Fan et al., 2005), but gene expression too, involved in WM (Eriksson et al., 2015; Yapple et al., 2019) are quite different from those involved in attention. Thus, the differential expression of CB1R in those regions may explain the predictive relationship on attention and not in WM processes with the G alleles for the CNR1 gene in the genotypic configuration.

Table 3

Descriptive data of the sample depending on the number of risk alleles in the genotype. There were no differences among groups in any of the variables.

|  | Number of risk alleles in the genotype |       |        |        |       |       | <i>p</i> |
|--|--|-------|--------|--------|-------|-------|----------|
|  | 1                                      | 2     | 3      | 4      | 5     | 6     |          |
| <i>n</i> <sup>3</sup>                                    | 6                                      | 23    | 30     | 48     | 7     | 13    |          |
| Men/women ( <i>n</i> ) <sup>3</sup>                      | 2/4                                    | 6/17  | 14/16  | 26/22  | 6/1   | 7/6   | 0.23     |
| Age (Mean/SEM) <sup>3</sup>                              | 22.33                                  | 22.26 | 22.53  | 23.56  | 22.57 | 23.62 | 0.28     |
| Years of schooling (Mean/SEM) <sup>3</sup>               | 1.06                                   | 0.54  | 0.47   | 0.38   | 0.98  | 0.72  | 0.74     |
| Raven's Standard Progressive Matrices <sup>3,d</sup>     | 14.92                                  | 15.33 | 15.52  | 15.69  | 15.14 | 15.16 |          |
| Estimation of Intelligence Quotient (Mean/SEM)           | 0.64                                   | 0.33  | 0.29   | 0.23   | 0.59  | 0.43  |          |
| Score (Mean/SEM)   | 93.43                                  | 99.14 | 100.12 | 100.70 | 99.80 | 99.80 | 0.21     |
|  | 3.80                                   | 1.21  | 1.30   | 0.99   | 2.23  | 2.23  |          |
|  | 38.67                                  | 45.17 | 46.07  | 46.73  | 46.29 | 38.62 | 0.30     |
|  | 4.38                                   | 1.31  | 1.51   | 1.15   | 2.54  | 3.83  |          |
| Beck Depression Inventory <sup>7</sup> (Median, Min-Max) | 5                                      | 9     | 6      | 6      | 7     | 6     | 0.38     |
|  | 2-11                                   | 1-23  | 1-22   | 0-14   | 1-27  | 0-24  |          |
| Beck Anxiety Inventory <sup>7</sup> (Median, Min-Max)    | 4                                      | 5     | 4      | 4.5    | 6     | 5     | 0.80     |
|  | 0-6                                    | 0-14  | 0-19   | 0-20   | 3-10  | 0-16  |          |

SEM: Standard Error of the Mean.

<sup>a</sup> Statistical test used: Pearson's  $\chi^2$  test.

<sup>b</sup> Statistical test used: One-way Analysis of Variance.

<sup>c</sup> Statistical test used: Kruskal-Wallis.

<sup>d</sup> Based on O'Leary et al. (1991).

For rs1406977, prefrontal mRNA expression of CB1R was lower for G-carriers (Colizzi et al., 2015); for rs1049353, mRNA and protein expression of CB1R is lower for GG, compared to A-carriers (Horne et al., 2008; Moudi et al., 2021). No evidence of mRNA or protein expression has been reported for rs2180619. Regarding these results, it is likely that subjects who have in their genotypic configuration more G alleles of these SNPs of CNR1 present a reduced expression of CB1R, an optimal-homeostatic-level, i.e., not as low as experienced frequent cannabis users who have reduced CB1R expression (Ceccarini et al., 2015; Hirvonen et al., 2012) and is associated with a deleterious effect on attention (Ortega-Mora et al., in press; Abdullaev et al., 2010; Bocker et al., 2010; Cengel et al., 2018; Solowij et al., 1991; Solowij et al., 2002) and WM (Bossong et al., 2012; D'Souza et al., 2012; Robinson et al., 2007). Therefore, further research is required to test the hypothesis of the expression of CB1R depending on this G additive-dosage.

The present study has some strengths and limitations. It was conducted on a well-characterized sample of Mexican mestizo individuals, without symptoms related to any psychiatric or psychological illness and without use and/or dependence on any illicit substance. It took a great effort to get this sample, at least in the evaluated population of young adults, mostly university students. Our study may not be the first suggesting the interaction of CNR1 gene variants with attention performance (Buchmann et al., 2015; Cosker et al., 2018; Johnson et al., 1997; Ruiz-Contreras et al., 2014); however, this is the first study to prove this association directly. Even when the sample size can be considered small, we obtained a high statistical power for the prediction of the G allele-dosage effect for these three SNPs on attention. However, our results need to be replicated in larger samples, or in genome-wide association studies (GWAS). On the other hand, a limitation we had in this study was that we were unable to register any neurophysiological measure to associate it with the behavioral performance and with genetic polymorphisms to associate behavior with neurophysiological changes. Moreover, another important limitation was that we do not know the functional effect of the rs2180619 on CB1R expression, that would help us understand the potential relationship with the other polymorphisms more precisely.

In conclusion, our model showed that there is an allele-dosage effect of the G allele of rs1406977, rs2180619, and rs1049353 of the CNR1 gene on general performance in attention, but not on WM. Thus, our data point to the cannabinoid system as a contributor to attention performance, and the CNR1 gene is a candidate gene to understand individual differences in attention.

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2021.103299>.

#### Declaration of competing interest

None.

#### Acknowledgments

We are very grateful to Edith Monroy for her careful editing of the English manuscript. We also thank Dr. Raúl Aguilar-Roblero and Dr. Zeidy Muñoz-Torres for the discussion of the data of this research.

This work is Elsa Ivett Ortega-Mora's Doctoral Dissertation in the Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas of UNAM [fellowship number 586812 from CONACYT].

This work was supported by Dirección General de Asuntos del Personal Académico-Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, Universidad Nacional Autónoma de México (DGAPA-PAPIIT-UNAM) [Grant numbers: IN217918 to AERC, IN218620 to OPG, and IA205218 MMD; and ISSSTE-010.2015 to JAGB].

#### References

- Abdullaev, Y., Posner, M. I., Nunnally, R., & Dishion, T. J. (2010). Functional MRI evidence for inefficient attentional control in adolescent chronic cannabis abuse. *Behavioural Brain Research*, 215(1), 45–57. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.06.023>
- Arden, R., Luciano, M., Deary, I. J., Reynolds, C. A., Pedersen, N. L., Plassman, B. L., ... Visscher, P. M. (2016). The association between intelligence and lifespan is mostly genetic. *International Journal of Epidemiology*, 45(1), 178–185. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv112>
- Arguello, P. A., & Jentsch, J. D. (2004). Cannabinoid CB1 receptor-mediated impairment of visuospatial attention in the rat. *Psychopharmacology*, 177(1–2), 141–150. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1953-0>
- Awh, E., Vogel, E. K., & Oh, S. H. (2006). Interactions between attention and working memory. *Neuroscience*, 139(1), 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.08.023>
- Blokland, G. A. M., McMahon, K. L., Hoffman, J., Zhu, G., Meredith, M., Martin, N. G., ... Wright, M. J. (2008). Quantifying the heritability of task-related brain activation and performance during the N-back working memory task: A twin fMRI study. *Biological Psychology*, 79(1), 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.03.006>
- Bocker, K. B. E., Gerritsen, J., Hunault, C. C., Kruidenier, M., Mensinga, T. T., & Kenemans, J. L. (2010). Cannabis with high  $\Delta^9$ -THC content affects perception and visual selective attention acutely: An event-related potential study. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 96(1), 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.04.008>
- Bossong, M. G., Mattijn Jansma, van Hell, H. H., Jager, G., Oudman, E., Saliassi, E., ... Ramsey, N. F. (2012). Effects of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol on Human Working Memory Function.
- Bouchard, T. J., & Loehlin, J. C. (2001). Genes, Evolution, and Personality, 31(3), 243–273.
- Buchmann, A. F., Hohm, E., Witt, S. H., Blomeyer, D., Jennen-Steinmetz, C., Schmidt, M. H., ... Laucht, M. (2015). Role of CNR1 polymorphisms in moderating the effects of psychosocial adversity on impulsivity in adolescents. *Journal of Neural Transmission*, 122(3), 455–463. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1266-3>
- Ceccarini, J., Kuepper, R., Kemels, D., Van Os, J., Henquet, C., & Van Laere, K. (2015). [ $^{18}$ F]MK-9470 PET measurement of cannabinoid CB1 receptor availability in chronic cannabis users. *Addiction Biology*, 20(2), 357–367. <https://doi.org/10.1111/adb.12116>
- Cengel, H. Y., Bozkurt, M., Evren, C., Umut, G., Keskinilic, C., & Agachanli, R. (2018). Evaluation of cognitive functions in individuals with Synthetic Cannabinoid Use Disorder and comparison to individuals with Cannabis Use Disorder. *Psychiatry Research*. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.01.046>
- Colizzi, M., Fazio, L., Ferranti, L., Porcelli, A., Masellis, R., Marvulli, D., ... Bertolino, A. (2015). Functional genetic variation of the cannabinoid receptor 1 and cannabis use interact on prefrontal connectivity and related working memory behavior. *Neuropsychopharmacology*, 40(3), 640–649. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.213>
- Cosker, E., Schwitzer, T., Ramoz, N., Ligier, F., Lalanne, L., Gorwood, P., ... Laprevote, V. (2018). The effect of interactions between genetics and cannabis use on neurocognition. A review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 82, 95–106. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.11.024>
- Dinu, I. R., Popa, S., Bicu, M., Moja, E., & Moja, M. (2009). The implication of CNR1 gene's polymorphisms in the modulation of endocannabinoid system effects. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 47(1), 9–18.
- Dixon, M. L., La Vega, A. D., Mills, C., Andrews-hanna, J., Spreng, R. N., Cole, M. W., ... Spreng, R. N. (2018). Heterogeneity within the frontoparietal control network and its relationship to the default and dorsal attention networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(E1598–E1607). <https://doi.org/10.1073/pn>
- Dong, S., Reder, L. M., Yao, Y., Liu, Y., & Chen, F. (2015). Individual differences in working memory capacity are reflected in different ERP and EEG patterns to task difficulty. *Brain Research*, 1616, 146–156. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.05.003>
- D'Souza, D. C., Fridberg, D. J., Skosnik, P. D., Williams, A., Roach, B., Singh, N., ... Mathalon, D. (2012). Dose-related modulation of event-related potentials to novel and target stimuli by intravenous  $\Delta^9$ -THC in humans. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(7), 1632–1646. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.8>
- Eriksson, J., Vogel, E. K., Lansner, A., Bergström, F., & Nyberg, L. (2015). Neurocognitive architecture of working memory. *Neuron*, 88(1), 33–46. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.020>
- Etzel, J. A., Courtney, Y., Carey, C. E., Gehred, M. Z., Agrawal, A., & Braver, T. S. (2020). Pattern similarity analyses of frontoparietal task coding: Individual variation and genetic influences. *Cerebral Cortex*, 30(5), 3167–3183. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz301>
- Fan, J., McCandliss, B. D., Fossella, J., Flombaum, J. I., & Posner, M. I. (2005). The activation of attentional networks. *NeuroImage*, 26(2), 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.004>
- Fan, J., McCandliss, B. D., Sommer, T., Raz, A., & Posner, M. I. (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(3), 340–347. <https://doi.org/10.1162/089992902317361886>
- Fan, W. Y., Fossella, J. A., & Posner, M. I. (2001). Assessing the heritability of attentional networks. *BMC Neuroscience*, 2, 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-2-14>
- Finnigan, S., & Robertson, I. H. (2011). Resting EEG theta power correlates with cognitive performance in healthy older adults. *Psychophysiology*, 48(8), 1083–1087. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01173.x>

- Fossella, J., Sommer, T., Fan, J., Wu, Y., Swanson, J. M., Pfaff, D. W., & Posner, M. I. (2002). Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC Neuroscience*, 3, 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-3-14>
- Friedman, N. P., Miyake, A., Young, S. E., Defries, J. C., Corley, R. P., & Hewitt, J. K. (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *Journal of Experimental Psychology*, 137(2), 201–225. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.137.2.201>
- Gaspar, J. M., Christie, G. J., Prime, D. J., Jolicoeur, P., & McDonald, J. J. (2016). Inability to suppress salient distractors predicts low visual working memory capacity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(13), 3693–3698. <https://doi.org/10.1073/pnas.1523471113>
- Gazzaley, A., & Nobre, A. C. (2012). Top-down modulation: Bridging selective attention and working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(2), 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.014>
- Gustavson, D. E., Panizzon, M. S., Franz, C. E., Friedman, N. P., Reynolds, C. A., Jacobson, K. C., ... Kremen, W. S. (2018). Genetic and environmental architecture of executive functions in midlife. *Neuropsychology*, 32(1), 18–30. <https://doi.org/10.1037/neu0000389>
- Haavetveit, B. C., Sundet, K., Hugdahl, K., Ueland, T., Melle, I., & Andreassen, O. A. (2010). The validity of d prime as a working memory index: Results from the "Bergen n-back task". *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(8), 871–880. <https://doi.org/10.1080/13803391003596421>
- Han, S. W. (2017a). Search for capacity-limited and super-capacity search. *Experimental Psychology*, 64(3), 149–158. <https://doi.org/10.1027/1618-3169/a000356>
- Han, S. W. (2017b). The involvement of central attention in visual search is determined by task demands. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 79(3), 726–737. <https://doi.org/10.3758/s13414-017-1278-9>
- Heitland, I., Klumpers, F., Oosting, R. S., Evers, D. J. J., Leon Kenemans, J., & Baas, J. M. P. (2012). Failure to extinguish fear and genetic variability in the human cannabinoid receptor 1. *Translational Psychiatry*, 2(9), Article e162. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.90>
- Hirvonen, J., Goodwin, R. S., Li, C.-T., Terry, G. E., Zoghbi, S. S., Morse, C., ... Innis, R. B. (2012). Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Molecular Psychiatry*, 17(6), 642–649. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.82>
- Horne, A. W., Phillips, J. A., Kane, N., Lourenco, P. C., McDonald, S. E., Williams, A. R. W., ... Critchley, H. O. D. (2008). CB1 expression is attenuated in Fallopian tube and decidua of women with ectopic pregnancy. *PLoS One*, 3(12), 1–6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003969>
- Johnson, J. P., Muhleman, D., MacMurray, J., Gade, R., Verde, R., Ask, M., ... Comings, D. (1997). Association between the cannabinoid receptor gene (CNRI) and the P300 event-related potential. *Molecular Psychiatry*, 2(2), 169–171. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000246>
- Jurado, S., Villegas, E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V., & Varela, R. (1998). La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Mental*, 21(3).
- Laurikainen, H., Tuominen, L., Tikka, M., Merisaari, H., Armio, R. L., Sormunen, E., ... Hietala, J. (2019). Sex difference in brain CB1 receptor availability in man. *NeuroImage*, 184, 834–842. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.013>
- Lenkey, N., Kiriz, T., Holderith, N., Máté, Z., Szabó, G., Vizi, E. S., ... Nusser, Z. (2015). Tonic endocannabinoid-mediated modulation of GABA release is independent of the CB1 content of axon terminals. *Nature Communications*, 6. <https://doi.org/10.1038/ncomms7557>
- Luciano, M., Wright, M. J., Smith, G. A., Geffen, G. M., Geffen, L. B., & Martin, N. G. (2001). Genetic covariance among measures of information processing speed, working memory, and IQ. *Behavior Genetics*, 31(6), 581–592. <https://doi.org/10.1023/a:1013397428612>
- Lundwall, R. A., Dannenmiller, J. L., & Goldsmith, H. H. (2017). Genetic associations with reflexive visual attention in infancy and childhood. *Developmental Science*, 20(3), Article e12371. <https://doi.org/10.1111/desc.12371>
- Machizawa, M. G., & Driver, J. (2011). Principal component analysis of behavioural individual differences suggests that particular aspects of visual working memory may relate to specific aspects of attention. *Neuropsychologia*, 49(6), 1518–1526. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.11.032>
- Martínez-Cortés, G., Guzmán, L., Pereira, R., Saleido, V. H., Favela-Mendoza, A. F., Muñoz-Valle, J. F., ... Rangel-Villalobos, H. (2015). Genetic structure and forensic parameters of 38 Indels for human identification purposes in eight Mexican populations. *Forensic Science International: Genetics*, 17, 149–152. <https://doi.org/10.1016/j.foigen.2015.04.011>
- Mayer, J. S., Roebroeck, A., Maurer, K., & Linden, D. E. J. (2010). Specialization in the default mode: Task-induced brain deactivations dissociate between visual working memory and attention. *Human Brain Mapping*, 31(1), 126–139. <https://doi.org/10.1002/hbm.20850>
- Molaei, M., Fatahi, Z., Zaringhalam, J., & Haghparast, A. (2016). CB1 cannabinoid agonist (WIN5,521-2) within the basolateral amygdala induced sensitization to morphine and increased the level of  $\mu$ -opioid receptor and c-fos in the nucleus accumbens. *Journal of Molecular Neuroscience*, 58(4), 446–455. <https://doi.org/10.1007/s12031-016-0716-9>
- Moudi, B., Heidari, Z., Asemi-Rad, A., Mahmoudzadeh-Sagheb, H., Sheibak, N., Ghasemi, M., & Eslami, S. (2021). Cannabinoid receptor type-1 and its correlation with CB1 gene polymorphism-1359G/A in ectopic pregnancy compared to the control group. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*, 1–9. <https://doi.org/10.1111/jog.14688>
- Noudoost, B., Chang, M. H., Steinmetz, N. A., & Moore, T. (2010). Top-down control of visual attention. *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 183–190. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.003>
- Oberauer, K. (2019). Working memory and attention – A conceptual analysis and review. *Journal of Cognition*, 2(1), 1–23. <https://doi.org/10.5334/joc.58>
- Oelhafsen, S., Nikolaidis, A., Padovani, T., Blaser, D., Koenig, T., & Perrig, W. J. (2013). Increased parietal activity after training of interference control. *Neuropsychologia*, 51(13), 2781–2790. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.08.012>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- O'Leary, U.-M., Rusch, K. M., & Guastello, S. J. (1991). Estimating age-stratified WAIS-R from scores on the Raven's standard progressive matrices. *Journal of Clinical Psychology*, 47(2), 277–284. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(199103\)47:2<277::aid-jclp2270470215>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1097-4679(199103)47:2<277::aid-jclp2270470215>3.0.co;2-i)
- Papassotiropoulos, A., & de Quervain, D. J. F. (2015). Genetics of human memory functions in healthy cohorts. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 4, 7380. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.04.004>
- Parasuraman, R., Greenwood, P. M., Kumar, R., & Fossella, J. (2006). Beyond heritability: Neurotransmitter genes differentially modulate visuospatial attention and working memory. *Psychological Science*, 16(3), 200–207. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2005.00804.x>
- Pistis, M., Ferraro, L., Pira, L., Flore, G., Tanganelli, S., Luigi, G., & Devoto, P. (2002). Short communication D 9-Tetrahydrocannabinol decreases extracellular GABA and increases extracellular glutamate and dopamine levels in the rat prefrontal cortex: An in vivo microdialysis study. *Brain Research*, 948, 155–158.
- Plomin, R. (2003). Genetics, genes, genomics and g. *Molecular Psychiatry*, 8(1), 1–5. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001249>
- Posthuma, D., Mulder, E. J. C. M., Boomsma, D. I., & de Geus, E. J. C. (2002). Genetic analysis of IQ, processing speed and stimulus-response incongruity effects. *Biological Psychology*, 61(1–2), 157–182. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(02\)00057-1](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(02)00057-1)
- Rampino, A., Taurisano, P., Fanelli, G., Attrotto, M., Torretta, S., Antonucci, L. A., ... Bertolino, A. (2017). A Polygenic Risk Score of glutamatergic SNPs associated with schizophrenia predicts attentional behavior and related brain activity in healthy humans. *European Neuropsychopharmacology*, 27(9), 928–939. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.06.005>
- Raven, J., Raven, J. C., & Court, J. H. (1998). *Manual for Raven's progressive matrices and vocabulary scales, section 1: General overview*.
- Ren, X., Altmeyer, M., Reiss, S., & Schweizer, K. (2013). Process-based account for the effects of perceptual attention and executive attention on fluid intelligence: An integrative approach. *ACTPSY*, 142(2), 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2012.12.007>
- Robinson, L., Goonawardena, A. V., Pertwee, R. G., Hampson, R. E., & Riedel, G. (2007). The synthetic cannabinoid HU210 induces spatial memory deficits and suppresses hippocampal firing rate in rats. *British Journal of Pharmacology*, 151(5), 688–700. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707273>
- Romero-Hidalgo, S., Ochoa-Leyva, A., Garcíarrubio, A., Acuña-Alonso, V., Antúnez-Argüelles, E., Balcazar-Quintero, M., ... Soberón, X. (2017). Demographic history and biologically relevant genetic variation of Native Mexicans inferred from whole-genome sequencing. *Nature Communications*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01194-z>
- Ruiz-Contreras, A. E., Carrillo-Sánchez, K., Ortega-Mora, I., Barrera-Tlapa, M. A., Román-López, T. V., Rosas-Escobar, C. B., ... Prospero-García, O. (2014). Performance in working memory and attentional control is associated with the rs2180619 SNP in the CNR1 gene. *Genes, Brain and Behavior*, 13(2), 173–178. <https://doi.org/10.1111/gbb.12097>
- Ruiz-Contreras, R.-L., Caballero-Sánchez, U., Rosas-Escobar, C. B., Ortega-Mora, I., Barrera-Tlapa, M. A., ... Prospero-García, O. (2017). Because difficulty is not the same for everyone: The impact of complexity in working memory is associated with cannabinoid 1 receptor genetic variation in young adults. *Memory*, 25(335–343), 1–9. <https://doi.org/10.1080/09658211.2016.1172642>
- Schweizer, K., Moosbrugger, H., & Goldhammer, F. (2005). The structure of the relationship between attention and intelligence. *Intelligence*, 33(6), 589–611. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2005.07.001>
- Sheehan, D. V., & Lecrubier, Y. (2011). M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview) bei medical outcome systems, 0, 1–27. <https://doi.org/10.1590/S1516-4446200000300003>
- Silva-Zolezzi, I., Hidalgo-Miranda, A., Estrada-Gil, J., Fernandez-Lopez, J. C., Uribe-Figueroa, L., Contreras, A., ... Jimenez-Sanchez, G. (2009). Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(21), 8611–8616. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903045106>
- Solowij, N., Michie, P. T., & Fox, A. M. (1991). Effects of long-term cannabis use on selective attention: An event-related potential study. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 40(3), 683–688. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(91\)90382-C](https://doi.org/10.1016/0091-3057(91)90382-C)
- Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R. A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., ... Christensen, K., McRee, B., Vendetti, J., & Marijuana Treatment Project Research Group. (2002). Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*, 287(9), 1123–1131. <https://doi.org/10.1001/jama.287.9.1123>
- Stadelmann, A. M., Juckel, G., Arning, L., Gallinat, J., Eplén, J. T., & Roeser, P. (2011). Association between a cannabinoid receptor gene (CNRI) polymorphism and cannabinoid-induced alterations of the auditory event-related P300 potential. *Neuroscience Letters*, 496(1), 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.04.003>
- Stevens, C., & Bavelier, D. (2012). The role of selective attention on academic foundations: A cognitive neuroscience perspective. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2(Suppl. 1), S30–S48. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.11.001>
- Stins, J. F., de Sonneville, L. M. J., Groot, A. S., Polderman, T. C., van Baal, C. G. C. M., & Boomsma, D. I. (2005). Heritability of selective attention and working memory in

- preschoolers. *Behavior Genetics*, 35(4), 407–416. <https://doi.org/10.1007/s10519-004-3875-3>
- Tao, R., Li, C., Jaffe, A. E., Shin, J. H., Deep-Soboslay, A., Yamin, R., ... Kleinman, J. E. (2020). Cannabinoid receptor CNR1 expression and DNA methylation in human prefrontal cortex, hippocampus and caudate in brain development and schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0832-8>
- Valdez, P. (2019). Circadian rhythms in attention. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 92(1), 81–92.
- Voelker, P., Sheese, B. E., Rothbart, M. K., & Posner, M. I. (2017). Methylation polymorphism influences practice effects in children during attention tasks. *Cognitive Neuroscience*, 8(2), 72–84. <https://doi.org/10.1080/17588928.2016.1170006>
- Vogel, E. K., & Machizawa, M. G. (2004). Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature*, 428(6984), 748–751. <https://doi.org/10.1038/nature02447>
- Weinstein, A., Livny, A., & Weizman, A. (2016). Brain imaging studies on the cognitive, pharmacological and neurobiological effects of cannabis in humans: Evidence from studies of adult users. *Current Pharmaceutical Design*, 22(42), 6366–6379. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160822151323>
- Yaple, Z. A., Stevens, W. D., & Arsalidou, M. (2019). Meta-analyses of the n-back working memory task: fMRI evidence of age-related changes in prefrontal cortex involvement across the adult lifespan. *NeuroImage*, 196(April), 16–31. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.03.074>
- Zanto, T. P., & Gazzaley, A. (2009). Neural suppression of irrelevant information underlies optimal working memory performance. *The Journal of Neuroscience*, 29(10), 3059–3066. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4621-08.2009>