

Polimorfismos del ADN en el alcoholismo

Isabel Pastor^{a,b} y Francisco Javier Laso^a



^aUnidad de Alcoholismo. Servicio de Medicina Interna II. Hospital Universitario de Salamanca.

^bUnidad de Medicina Molecular. Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

De forma genérica, bajo el término alcoholismo se incluye un conjunto heterogéneo de trastornos cuyo denominador común es su relación con la ingesta de etanol. En los últimos años se están acumulando evidencias científicas indicadoras de que existe un componente genético subyacente implicado tanto en la susceptibilidad a padecer la enfermedad alcohólica como en su expresión clínica. Estudios realizados en familias de pacientes alcohólicos, en gemelos y en sujetos adoptados han puesto en evidencia que existe un importante factor hereditario en el desarrollo del alcoholismo^{1,2}. Se ha demostrado que no hay un gen candidato principal causante del alcoholismo, sino que se considera que en esta enfermedad deben de interactuar diversos genes, cada uno de ellos con un efecto pequeño, pero aditivo, sobre el fenotipo; junto a esto hay que considerar la influencia ambiental. En todo caso, la existencia de factores genéticos asociados con el alcoholismo no significa que éste pueda considerarse una enfermedad hereditaria genuina; lo que se transmite por herencia son determinados rasgos cuya presencia o ausencia condicionan el desarrollo de la enfermedad. Nos referimos, por ejemplo, a la sensibilidad individual al etanol, determinante a su vez de los efectos subjetivos y objetivos producidos por el alcohol, a la edad en la que se inicia la ingesta, al desarrollo de tolerancia y abstinencia alcohólicas, o a la farmacocinética del etanol.

Un abordaje habitual en la búsqueda de factores genéticos asociados con el alcoholismo es el estudio de posibles polimorfismos en genes cuyo producto proteico interviene en la fisiopatología de la enfermedad (la denominada «estrategia del gen candidato»). En el momento actual, los genes que parecen ser más relevantes en el ámbito del alcoholismo son los que codifican enzimas implicadas en el metabolismo del etanol y aquellos cuyo producto tiene que ver con las vías cerebrales de la adicción al alcohol³.

Los únicos factores genéticos plenamente establecidos en relación con una susceptibilidad diferente para el desarrollo de alcoholismo son los polimorfismos de los genes codificadores de los principales sistemas enzimáticos que intervienen en el metabolismo hepático del etanol: alcohol deshidrogenasa (ADH), que cataboliza el paso de etanol a acetaldehído; aldehído deshidrogenasa (ALDH), que facilita la conversión de acetaldehído en acetato; y citocromo P450IIE1 (CYP2E1), que interviene en la transformación de alcohol en acetaldehído cuando la ingesta de alcohol es excesiva. Tanto los genes que codifican la ADH2 (*ADH1B*) y la ADH3 (*ADH1C*) como el gen *ALDH2* presentan polimorfis-

mos con trascendencia funcional. Así, los alelos *ADH1B**2, *ADH1B**3 y *ADH1C**1 codifican isoformas de ADH dotadas de una mayor actividad enzimática, lo que determina el consiguiente incremento de la velocidad de síntesis de acetaldehído y, como consecuencia de ello, la ingesta de alcohol se acompaña de un incremento de los efectos secundarios vinculados a dicho metabolito. El alelo *ALDH2**2 codifica una isoforma mitocondrial de ALDH cuya actividad enzimática es casi nula, por lo que el acetaldehído no puede degradarse a acetato y se va acumulando en la sangre. Los alelos *ADH1B**2 y *ALDH2**2, frecuentes en poblaciones orientales y raros en poblaciones blancas y africanas, se consideran factores protectores frente al desarrollo de alcoholismo^{3,4}. El gen que codifica la enzima CYP2E1 presenta varios polimorfismos, entre los cuales el más estudiado es el que se localiza en la región promotora; este polimorfismo conduce a una actividad transcritora mayor en los individuos homocigotos para el alelo *c2*. Este alelo es frecuente en orientales y raro en blancos. Asimismo, en orientales se ha comprobado que los portadores del alelo *c2* y además homocigotos para el alelo *ALDH2**1 presentan con mayor frecuencia un consumo excesivo de alcohol⁵.

A diferencia de otras muchas drogas de abuso, el etanol no interactúa con un receptor específico en el cerebro, sino con receptores neuronales diversos, interfiriendo y modificando diferentes mecanismos de neurotransmisión; entre sus efectos destaca la potenciación de la transmisión dopaminérgica en el sistema mesolímbico, centro fundamental del sistema de recompensa, el cual a su vez está modulado por sistemas de neurotransmisión tales como el opioide, el serotoninérgico, el gabaérgico y otros⁶.

La dopamina desempeña un papel importante en el refuerzo positivo producido por el consumo de alcohol. La presencia de polimorfismos en genes relacionados con la síntesis y degradación de este neurotransmisor, con su recaptador o con alguno de sus 5 subtipos de receptores, podría influir en la vulnerabilidad individual al alcohol. Los genes más estudiados del sistema dopaminérgico son los que codifican los receptores de la dopamina, especialmente el receptor D2, codificado por el gen *DRD2*. En 1990 se estudió en alcohólicos la primera variante identificada de ese gen (*TaqI*), que se localiza en una zona no codificadora de su extremo 3', y se encontró que la presencia del alelo *TaqI* A1 se asociaba con alcoholismo⁷; aunque este polimorfismo no produce cambios funcionales en la proteína codificada, sí determina un menor número de receptores cerebrales de dopamina disponibles. Sin embargo, los estudios posteriores, cuidadosamente controlados y con muestras amplias de población, no han aportado resultados concluyentes en cuanto a la citada asociación^{3,8,9}. Tampoco se ha observado que el alcoholismo se asocie con polimorfismos localizados en los genes de otros receptores de la dopamina (*DRD1*, *DRD3* y *DRD4*), ni con el gen que codifica su proteína transportadora.

Correspondencia: Dr. F.J. Laso.

Unidad de Alcoholismo. Servicio de Medicina Interna II. Hospital Universitario. P.º de San Vicente, 58-112. 37007 Salamanca. España.
Correo electrónico: laso@usal.es

Recibido el 11-11-2004; aceptado para su publicación el 27-11-2004.

Los opioides endógenos parecen estar implicados tanto en la sensibilidad inicial al alcohol como en sus efectos reforzadores. La activación del receptor opioide por el etanol produce un efecto eufórico relacionado con las propiedades reforzadoras de los opiáceos, y aumenta asimismo la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. De ahí que uno de sus antagonistas, la naltrexona, disminuya el consumo de alcohol y reduzca las recaídas del hábito alcohólico. El gen que codifica el receptor opioide (*OPRM1*) presenta varios polimorfismos, entre los que destaca el que se localiza en el exón 1 (*A118G*), cuyo alelo *118G* confiere al receptor una afinidad por la betaendorfina tres veces mayor que el alelo *118A*. En los estudios disponibles no se ha encontrado una asociación clara entre ese polimorfismo y la dependencia alcohólica¹⁰, aunque sí parece existir una asociación con la respuesta al tratamiento con naltrexona, de tal forma que el número de recaídas es menor en los individuos portadores del alelo *118G*¹¹.

La serotonina se asocia con los efectos de refuerzo del alcohol a través de sus efectos sobre la regulación del humor y la reducción de la ansiedad. Los antagonistas del receptor 5HT₃ de la serotonina bloquean el efecto liberador de dopamina producido por el alcohol en el núcleo *accumbens*, y los inhibidores de la recaptación de serotonina previenen los síntomas de abstinencia alcohólica. No hay evidencia de que exista una asociación entre polimorfismos de genes que codifican receptores de serotonina (*HTR1A*, *HTR2A*, *HTR2C*) y el desarrollo de alcoholismo¹². El gen del transportador de la serotonina presenta un polimorfismo en la región promotora (*SLC6A4*) y sus 2 alelos (*L*, largo, y *S*, corto) tienen diferente eficacia transcritora. El papel de este polimorfismo en el desarrollo del alcoholismo es controvertido, ya que hay estudios en los que el alcoholismo se asocia con alguno de los 2 alelos, y otros en que no se encuentra ningún tipo de asociación^{3,12-14}.

El ácido gammaaminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibidor presente en el cerebro. Los efectos ansiolíticos y sedantes del etanol se han relacionado con su unión a los receptores GABA_A, compuestos por varias subunidades agrupadas en familias, cuyos genes están localizados en cromosomas diferentes (4, 5 y 15). Son escasos los estudios de correlación de polimorfismos de esos genes con el alcoholismo; se ha constatado una asociación entre la dependencia del alcohol y polimorfismos de los genes *GABRB1* (ubicado en el cromosoma 4), *GABRB3* y *GABRA5* (cromosoma 15), pero no con los genes *GABRA1* y *GABRA6* (ambos en el cromosoma 5)^{3,12,15}.

De lo expuesto hasta aquí hay que destacar que, a pesar de la variedad de estudios disponibles, sólo han aportado resultados realmente concluyentes los relativos a polimorfismos del ADN en genes que codifican enzimas implicadas en el metabolismo del etanol en individuos orientales. No obstante, se están abriendo nuevas líneas de investigación gracias al conocimiento de otros receptores celulares, de nuevas vías de señalización y comunicación intercelular implicadas en el alcoholismo, y a partir de los hallazgos de ensayos realizados en modelos animales modificados genéticamente¹⁶. Por ejemplo, se han analizado polimorfismos en genes tales como los que codifican el neuropéptido Y¹⁷, el receptor de cannabinoides¹⁸, la tirosinasa *fyn* –moduladora de la actividad de los receptores NMDA (N-metil-D aspartato)–¹⁹, el transportador de glutamato²⁰, el receptor sigma-1²¹, la síntesis del óxido nítrico neuronal¹⁶ o las proteinasas A y C¹⁶. Recientemente, nuestro grupo ha encontrado una mayor susceptibilidad para desarrollar alcoholismo en presencia de un polimorfismo del gen que codifica el antagonista del receptor de la interleucina 1 (*IL1RN*)²². En el futuro, el mejor

conocimiento de los mecanismos moleculares de la enfermedad alcohólica y la detección de nuevos polimorfismos del ADN relacionados con ella podrían conducir a nuevos tratamientos del alcoholismo, adecuados al genotipo individual.

Agradecimiento

A Rogelio González Sarmiento (Unidad de Medicina Molecular del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca), por la revisión del manuscrito y por sus pertinentes sugerencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reich T, Hinrichs A, Culverhouse R, Bierut L. Genetic studies of alcoholism and substance dependence. *Am J Hum Genet.* 1999;65:599-605.
2. Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, Crowe RR, Hesselbrock V, Nurnberger Jr Jr, et al. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55:982-8.
3. Dick DM, Foroud T. Candidate genes for alcohol dependence: a review of genetic evidence from human studies. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27:868-79.
4. Crabb DW, Matsumoto M, Chang D, You M. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. *Proc Nutr Soc.* 2004;63:49-63.
5. Sun F, Tsuritani I, Honda R, Ma ZY, Yamada Y. Association of genetic polymorphisms of alcohol-metabolizing enzymes with excessive alcohol consumption in Japanese men. *Hum Genet.* 1999;105:295-300.
6. Pérez-Rial S, Ortiz S, Manzanares J. Neurobiología de la dependencia alcohólica. *Trastornos Adictivos.* 2003;5:4-12.
7. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P, et al. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA.* 1990;263:2055-60.
8. Noble EP, Zhang X, Ritchie TL, Sparkes RS. Haplotypes at the DRD2 locus and severe alcoholism. *Am J Med Genet.* 2000;96:622-31.
9. Sander T, Ladehoff M, Samochowicz J, Finckh U, Rommelspacher H, Schmidt LG. Lack of the an allelic association between polymorphism of the dopamine D2 receptor gene and alcohol dependence in the German population. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999;23:578-81.
10. Rommelspacher H, Smolka M, Schimidt LG, Samochowicz J, Hoehe MR. Genetic analysis of the μ -opioid receptor in alcohol-dependent individuals. *Alcohol.* 2001;24:129-35.
11. Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, Petinati H, Gelernter J, Volpicelli JR, et al. A functional polymorphism of the μ -opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28:1546-52.
12. Schuckit MA, Mazzanti C, Smith TL, Ahmed U, Radel M, Iwata N, et al. Selective genotyping for the role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and GABA_A receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study. *Biol Psychiatry.* 1999;45:647-51.
13. Lichtermann D, Hranilovic D, Trixler M, Franke P, Jernej B, Delmo CD, et al. Support for allelic association of a polymorphic site in the promoter region of the serotonin transporter gene with risk for alcohol dependence. *Am J Psychiatry.* 2000;157:2045-7.
14. Kranzler H, Lappalainen J, Nellissery M, Gelernter J. Association study of alcoholism subtypes with a functional promoter polymorphism in the serotonin transporter protein gene. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002;26:1330-5.
15. Song J, Koller DL, Foroud T, Carr K, Zhao J, Rice J, et al. Association of GABA_A receptors and alcohol dependence and the effects of genetic imprinting. *Am J Med Genet.* 2003;117B:39-45.
16. Schumann G, Spanagel R, Mann K. Candidate genes for alcohol dependence: animal studies. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27:880-8.
17. Lappalainen J, Kranzler HR, Malison R, Price L, Van Dyck C, Rosenheck RA, et al. A functional neuropeptide Y Leu7Pro polymorphism associated with alcohol dependence in a large population sample from the United States. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59:825-31.
18. Preuss UW, Koller G, Zill P, Bondy B, Soyka M. Alcoholism-related phenotypes and genetic variants of CB1 receptor. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003;253:275-80.
19. Schumann G, Rujescu D, Kissling C, Soyka M, Dahmen N, Preuss UW, et al. Analysis of genetic variations of protein tyrosine kinase *fyn* and their association with alcohol dependence in two independent cohorts. *Biol Psychiatry.* 2003;54:1422-6.
20. Sander T, Ostapowicz A, Samochowicz J, Smolka M, Winterer G, Schmidt LG. Genetic variation of the glutamate transporter EAAT2 gene and vulnerability to alcohol dependence. *Psychiatr Genet.* 2000;10:103-7.
21. Miyatake R, Furukawa A, Matsushita S, Higuchi S, Suwaki H. Functional polymorphisms in the sigma₁ receptor gene associated with alcoholism. *Biol Psychiatry.* 2004;55:85-90.
22. Pastor IJ, Laso FJ, Ávila JJ, Rodríguez RE, González-Sarmiento R. Polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with alcoholism in Spanish men. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24:1479-82.