



REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA

www.elsevier.es/pr



EDITORIAL

Genotipo y dependencia nicotínica

Genotype & Nicotine Dependence

La contribución de determinantes genéticos en la adicción a la nicotina es objeto de investigación desde hace muchos años, existiendo evidencias acerca del papel determinante de algunos genes en dicha adicción. Aunque factores ambientales como la influencia familiar y de los padres o la publicidad contribuyan al inicio al consumo de tabaco, su uso continuado está determinado por la dependencia nicotínica. La investigación clínica ha puesto de relieve la existencia de diferencias individuales en la capacidad de las personas para convertirse en dependientes de la nicotina, y también en su capacidad para abandonar el consumo de tabaco posteriormente. Aunque las causas hereditarias de tales variaciones fueron sugeridas hace más de cincuenta años, los avances en la genética del comportamiento y de la biología molecular han renovado el interés por la investigación de las bases genéticas de la dependencia a la nicotina, que se encuentra todavía dentro del territorio de la investigación básica, sin poder aún determinar su proyección clínica.

En 1958, Fisher señaló la posibilidad de que existiese una relación entre genoma, consumo de tabaco y cáncer de pulmón, sugiriendo la existencia de genes que durante la juventud predispondrían al consumo de tabaco y que, más tarde, durante la edad adulta, predispondrían también a los fumadores a padecer cáncer de pulmón. Posteriormente publicó los hallazgos observados en un estudio llevado a cabo con gemelos varones alemanes monocigotos y dicigotos, señalando que la concordancia de fumadores era mayor entre los gemelos monocigotos que entre los dicigotos¹. Estos estudios, que pretendían poner en tela de juicio los primeros hallazgos de Richard Doll² acerca de la relación entre consumo de tabaco y cáncer de pulmón, son sin embargo el punto de partida de investigaciones posteriores sobre genética y tabaco.

Los estudios poblacionales en gemelos han sido utilizados durante muchos años para examinar la genética de numerosas enfermedades. Si la proporción de gemelos monocigotos concordantes para un rasgo en estudio es mayor que la proporción de dicigotos, es probable que los genes influyan en ese carácter. Si no hay diferencia significativa en las tasas de concordancia el rasgo probablemente se vea más influenciado por factores ambientales que por factores genéticos.

La mayoría de estos estudios utilizan cohortes de gemelos buscando descubrir factores ambientales que puedan influir sobre una misma base genética, en base al hecho de haber recibido una misma educación en un mismo ambiente familiar (por padres biológicos o adoptados) o en ambientes diferentes (educación de uno de los gemelos por los padres biológicos y otro por padres adoptados). Por ello, las investigaciones acerca de la importancia de la genética en la adicción a la nicotina se basaron inicialmente en este tipo de estudios poblacionales.

A finales del siglo xx el interés por conocer las relaciones existentes entre genotipo, fenotipo y consumo de tabaco ha aumentado considerablemente y diversos estudios han permitido esclarecer algunos de los factores implicados en el desarrollo y mantenimiento del consumo de tabaco. Aunque los primeros estudios sugerían una influencia limitada de la herencia en la adicción a la nicotina, estudios posteriores realizados con muestras poblacionales de mayor tamaño y modelos de análisis de datos más sofisticados han encontrado importantes influencias genéticas sobre aspectos relacionados con la conducta fumadora. Son tres los aspectos fundamentales de los estudios que intentan asociar genes y adicción al tabaco: la importancia que el genotipo puede tener en el inicio al consumo durante la infancia o juventud, su influencia en la intensidad del consumo y su papel en el mantenimiento de la adicción durante la edad adulta, con especial atención a la mayor o menor dificultad para abandonarlo y a la relación de esta dificultad con el Síndrome de Abstinencia Nicotínica.

Diversos autores han estudiado la influencia genética en la iniciación al consumo de tabaco. Eaves y Eysenck³ encontraron que la concordancia es más frecuente entre hermanos biológicos que entre adoptivos. Carmelli et al⁴ observaron en 4.960 pares de gemelos varones fumadores una mayor concordancia entre gemelos monocigotos que entre dicigotos. Posteriormente Osler et al⁵ han encontrado una asociación entre fumadores adoptados y sus hermanos biológicos, y entre fumadoras adoptadas y sus madres biológicas, lo que parece indicar que existe una influencia genética superior a la que puedan ejercer otros factores ambientales específicamente relacionados con la conducta.

Otro aspecto estudiado es la contribución de los genes al mantenimiento a largo plazo del consumo de tabaco⁶. Autores como Madden⁶ y Heath⁷ señalaron que, al igual que sucedía con los factores ambientales, existen factores genéticos determinantes del mantenimiento del consumo, aunque Kendler et al⁸ creen que los factores que explican la iniciación y el mantenimiento son comunes. También se ha señalado que el genotipo contribuye al mantenimiento del la dependencia reduciendo las posibilidades de abandono del tabaco modulando la intensidad del SAN. Maden et al⁹ describieron la existencia de una relación lineal entre la intensidad del síndrome de abstinencia y los fallos en los intentos de abandono y Xian et al¹⁰ observaron que el fracaso en los intentos de abandono y la intensidad del SAN se asociaba a factores genéticos, mientras que no encontraron evidencia de que factores ambientales como la conducta familiar contribuyesen a esa mayor dificultad. Xian et al¹⁰ señalaron que la influencia genética representaba un 54% de la varianza del riesgo para fracasar en los intentos de abandono. Incluso Li et al¹¹ han realizado un metaanálisis en el que analizan la influencia del sexo en la iniciación y en el mantenimiento del consumo y concluyen que el genotipo influye más en la iniciación y en el mantenimiento del consumo de tabaco en mujeres adultas en comparación con los varones.

Se ha señalado también la limitación de los estudios poblacionales realizados en gemelos llamando la atención sobre el hecho de que este tipo de estudios sobrevaloran el índice de heredabilidad.

El gran avance en las técnicas de genética molecular ha permitido caracterizar algunos de los genes que codifican las proteínas implicadas en la adicción en general y a la nicotina y el alcohol en particular. Se han localizado regiones en los cromosomas 2, 5, 7, 9, 11, 17, 19, 22 y X que estarían asociadas con la adicción a la nicotina. El estudio de estas regiones está permitiendo definir genes relacionados con el metabolismo hepático de la nicotina y también los responsables de su acción a nivel del sistema nervioso central (SNC) relacionando receptores y neurotransmisores cerebrales.

Los procesos de metabolización de la nicotina tienen lugar fundamentalmente en el hígado y en ellos intervienen enzimas de la familia de los citocromos P450, que actúan catalizando la conversión de nicotina en cotinina, siendo los más implicados el CYP2A6 y el CYP2D6 y posiblemente el CYP2B6. Polimorfismos en los genes que codifican estas enzimas pueden determinar diferencias en la metabolización de la nicotina, y por ello comportamientos diferentes ante el tabaco de las personas portadoras de dichos polimorfismos, que actuarían en unos casos como protectores siendo más frecuentes en no fumadores, y los fumadores portadores de dichas variantes fumarían menos cigarrillos al día y tendrían mayores probabilidades de éxito en sus intentos de abandono del tabaco¹².

Es igualmente conocida la existencia de metabolizadores lentos y rápidos, así como la regulación de este proceso por la enzima derivada del citocromo P-450 CYP2D6. Los individuos con dos alelos defectuosos del gen CYP2D6 tienen una menor capacidad para metabolizar drogas y se les denomina metabolizadores lentos. Si tienen uno o dos de los alelos normales se les denomina metabolizadores rápidos, y a los que tienen más de dos copias se les denomina metabolizadores ultrarrápidos. Algunos autores como Turgeon et

al¹³ han señalado que los metabolizadores lentos son más frecuentemente no fumadores y tienen menos posibilidades de volverse adictos si consumen tabaco y Saarikoski et al¹⁴ señalan que la prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en los fumadores importantes es cuatro veces mayor que en los no fumadores.

En el momento actual los estudios sobre el papel del metabolismo de la nicotina y la importancia que determinados polimorfismos de genes relacionados con el mismo puedan tener en la adicción nicotínica siguen abiertos.

La nicotina actúa a nivel del SNC interfiriendo en diferentes sistemas de neurotransmisión actuando sobre los receptores o los neurotransmisores de esos sistemas. La vía dopaminérgica mejor conocida de los mecanismos de adicción a la nicotina es la vía mesolímbica, que se origina en el área tegmental ventral y se prolonga hasta el núcleo accumbens y la corteza frontal.

Aunque diversos autores^{15,16} han observado asociaciones significativas entre el consumo de tabaco y determinados polimorfismos de los genes reguladores de los receptores de la dopamina DRD1 y DRD2, estos resultados son muy variables e implican a distintos genes. También se ha estudiado el papel del gen regulador del transporte de dopamina señalando que el polimorfismo SLC6A3*9 que produce valores endógenos más elevados de dopamina produce una menor predisposición a fumar, un inicio al consumo más tardío, y una mayor facilidad para su abandono y para mantener la abstinencia. En sentido inverso otro polimorfismo, el SLC6A3*10, que produce niveles inferiores de dopamina, podría facilitar el consumo de tabaco para aumentar dichos niveles. Incluso se ha señalado que los fumadores portadores del alelo *10 responderían mejor al tratamiento con bupropión o TSN que los fumadores que poseen el alelo *9, por el efecto de reposición de dopamina que producen¹⁷. Los genes implicados en el metabolismo de la dopamina a través de diversas enzimas también han sido estudiados sin poder demostrar ninguna asociación clínica relevante.

Tanto en el caso de los receptores como del transportador de dopamina muchos de los resultados publicados no se han podido confirmar en estudios posteriores, por lo que se necesita una evidencia más sólida para establecer la relación entre dichos genes y el consumo de tabaco, aunque parece claro que cumplen un papel en la dependencia de la nicotina.

Otro sistema estudiado es el serotoninérgico, estableciéndose que la ausencia de nicotina produce una disminución de serotonina que podría ser responsable de algunas manifestaciones del SAN, pudiendo estar implicados el gen de la triptofano hidroxilasa (TPH) que participa en la biosíntesis de la serotonina, el gen de la proteína transportadora de la serotonina, o el gen del receptor de serotonina. También existe interés por el estudio de los sistemas noradrenérgico, glutamatergico, opiode, cannabinoide y colinérgico.

Cada vez cobra mayor importancia el estudio de los receptores nicotínicos, siendo los hallazgos relacionados con los receptores CHRNA3, CHRNA4 y CHRNA5 los que han mostrado hallazgos más concluyentes, así como asociaciones o bucles entre los genes de los receptores CHRNA3-CHRNA6 y también de los receptores CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4¹⁸.

Por lo tanto, la identificación de los genes (y sus polimorfismos) de los receptores colinérgicos en los que actúa la nicotina provocando el refuerzo positivo, y también de los

receptores responsables de la dependencia y el SAN, pueden proporcionar información valiosa sobre la neurobiología de la nicotina en los fumadores y facilitar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la adicción al tabaco¹⁹.

La genética como determinante del consumo de tabaco parece ser importante. La dificultad en la identificación de los genes candidatos está determinada por el hecho de que probablemente sean múltiples (el tabaquismo sería así una enfermedad poligénica) y cada gen aporte un peso pequeño a la formación de fenotipos asociados con el tabaquismo. Por ello es necesario examinar la interacción entre los diversos genes candidatos mediante el estudio de haplotipos o la asociación de múltiples polimorfismos, por lo que trabajos futuros además de continuar el estudio de diversos sistemas neuronales deben investigar el papel que pueden desempeñar nuevos sistemas y la interacción entre ellos.

Por otra parte, en los últimos años se ha vuelto la mirada hacia el postulado inicial de Fisher, es decir al estudio de la posibilidad de que los mismos genes determinen la susceptibilidad al consumo de tabaco y al desarrollo de enfermedades causadas por el mismo, relacionando algunos genes con la intensidad del consumo, la dependencia nicotínica y la génesis del cáncer de pulmón o la enfermedad arterial periférica²⁰ y con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)²¹. Genes reguladores colinérgicos están siendo estudiados como candidatos responsables inicialmente de la dependencia nicotínica y posteriormente del desarrollo de la EPOC y el cáncer de pulmón, siendo los genes de los receptores CHRNA3-CHRNA5-CHRNA4 los principales candidatos. Aún es pronto para determinar si se trata de un efecto directo sobre la vulnerabilidad para padecer estas enfermedades, o si se puede explicar por el aumento del riesgo de sufrirlas por fumar cigarrillos.

Finalmente, en los últimos años ha adquirido gran importancia los estudios de las variaciones epigenéticas y su influencia en el desarrollo de diferentes adicciones. Las modificaciones en la metilación del ADN o en la acetilación de las histonas modulan la expresión génica y están implicadas en la modulación de la adicción a diferentes drogas, entre ellas la nicotina²². Es más, el propio consumo de tabaco induce modificaciones epigenéticas que pueden estar implicadas en el desarrollo de enfermedades como la EPOC, el asma y el cáncer de pulmón²³. Estos estudios son relevantes no sólo por mejorar nuestro conocimiento sobre las bases moleculares de las enfermedades humanas sino porque, al ser reversibles las modificaciones epigenéticas, abren la puerta a nuevas estrategias terapéuticas empleando fármacos que actúan sobre los mecanismos epigenéticos de regulación génica.

La mayoría de la información disponible hasta la fecha se ha obtenido mediante estudios que tienen limitaciones metodológicas. La inconsistencia en la evidencia actual limita la utilidad clínica de los hallazgos observados. Posiblemente las técnicas de investigación genética más modernas, que permiten la detección rápida (y barata) de las variaciones de múltiples genes permitirán que los estudios sean más eficientes en un futuro próximo, aunque su aplicabilidad clínica parece aún lejana. No obstante, la rápida evolución de la genética hace imposible predecir cuando será posible determinar de manera fiable la posibilidad de que una persona sea fumadora así como su nivel de dificultad para abandonar

el tabaco una vez iniciada al consumo, pero seguro que ello sucederá mucho más pronto que tarde.

M. Barrueco Ferrero^{a,b,c*} y R. González Sarmiento^{b,c}

^aServicio de Neumología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

^bDepartamento de Medicina de la Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

^cInstituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Salamanca, España.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mibafe@telefonica.net

Bibliografía

1. Fisher L, Kaij L, Denker S, Jonson E. Smoking habits of monozygotic twins. *Br Med J*. 1958;1:1090-5.
2. Doll R, Bradford Hill A. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking. *BMJ*. 1956;2:1071-81.
3. Eaves LJ, Eysenck HJ. The genetics of smoking. En: Eysenck HJ, editor. *The causes and effects of smoking*. London: Temple-Smith; 1980.
4. Carmelli D, Swan GE, Robinette D, Fabsitz R. Genetic influence on smoking — a study of male twins. *N Engl J Med*. 1992;327:829-33.
5. Osler M, Holst C, Prescott E, Sorensen TI. Influence of genes and family environment on adult smoking behavior assessed in an adoption study. *Genet Epidemiol*. 2001;21:193-200.
6. Madden PA, Heath AC, Pedersen NL, Kaprio J, Koskenvuo MJ, Martin NG. The genetics of smoking persistence in men and women: a multicultural study. *Behav Genet*. 1999;29:423-31.
7. Heath AC, Martin NG. Genetic models for the natural history of smoking: evidence for a genetic influence on smoking persistence. *Addict Behav*. 1993;18:19-34.
8. Kendler KS, Neale MC, Sullivan P, Corey LA, Gardner CO, Prescott CA. A population-based twin study in women of smoking initiation and nicotine dependence. *Psychol Med*. 1999;29:299-308.
9. Madden PA, Bucholz KK, Dinwiddie SH, Slutske WS, Bierut LJ, Statham DJ, et al. Nicotine withdrawal in women. *Addiction*. 1997;92:889-902.
10. Xian H, Scherrer JF, Madden PA, Lyons MJ, Tsuang M, True WR, et al. The heritability of failed smoking cessation and nicotine withdrawal in twins who smoked and attempted to quit. *Nicotine Tob Res*. 2003;5:245-54.
11. Li MD, Cheng R, Ma JZ, Swan GE. A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction*. 2003;98:23-31.
12. Pianezza ML, Sellers EM, Tyndale RF. Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature*. 1998;393:750.
13. Turgeon J, Labbe L, Lefez C, Lebel M. Debrisoquine metabolic ratio distribution differs between smokers and nonsmokers. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57:150-1.
14. Saarikoski ST, Sata F, Husgafvel-Pursiainen K, Rautalahti M, Haukka J, Impivaara O, et al. CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotype as a potential modifier of smoking behaviour. *Pharmacogenetics*. 2000;10:5-10.
15. Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, et al. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry*. 1997;2(1):44-56.
16. Noble EP, St Jeor ST, Ritchie T, Sydulko K, St Jeor SC, Fitch RJ, et al. D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking: a reward gene? *Med Hypotheses*. 1994;42:257-60.

17. Lerman C, Caporaso NE, Audrain J, Main D, Bowman ED, Lockshin B, et al. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. *Health Psychol.* 1999;18:14-20.
18. Saccone NL, Schwantes-An TH, Wang JC, Grucza RA, Breslau N, Hatsukami D, et al. Multiple distinct risk loci for nicotine dependence identified by dense coverage of the complete family of nicotinic receptor subunit (CHRN) genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B(4):453-66.
19. Fowler CD, Arends MA, Kenny PJ. Subtypes of nicotinic acetylcholine receptors in nicotine reward, dependence, and withdrawal: Evidence from genetically modified mice. *Behav Pharmacol.* 2008;19(5-6):461-84.
20. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, Rafnar T, Wiste A, Magnusson KP, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature.* 2008;452(7187): 638-42.
21. Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, et al. (2009) A Genome-Wide Association Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Identification of Two Major Susceptibility Loci. *PLoS Genet* 5(3): e1000421. doi:10.1371/journal.pgen.1000421
22. Volkow ND. Epigenetics of nicotine: another nail in the coughing. *Sci Transl Med.* 2011;3(107):107ps43.
23. Yang IV, Schwartz DA. Epigenetic control of gene expression in the lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1295-301.