

## BÁSICA

# Influencia de la herencia genética en las drogodependencias

## *Inheritance genetic influence in drug dependence*

UGEDO, L. y RUIZ, E.

*Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibersitatea, Leioa, Bizkaia.*

**RESUMEN:** *Objetivo:* el objetivo de este artículo es examinar los aspectos relacionados con el papel de los factores genéticos en la vulnerabilidad a las drogodependencias.

*Materiales y métodos:* para ello, se revisará la metodología disponible que incluye: los estudios epidemiológicos (en familias, parejas de gemelos y de adopción) y los estudios de genética molecular en humanos y animales de experimentación.

*Resultados:* los resultados de los estudios epidemiológicos sugieren que en la génesis de todo tipo de drogodependencias, pero más claramente en el alcoholismo, intervienen tanto factores ambientales como genéticos aunque por el momento, no se han podido identificar en el hombre cuáles son los genes responsables de transmitir la vulnerabilidad a las drogodependencias. Por otro lado, los estudios realizados en animales de experimentación, en los que se ha inducido alguna alteración genética, han revelado que hay un patrón de codeterminación genética en la sensibilidad o toxicidad y desarrollo del síndrome de abstinencia al alcohol, opiáceos, anfetaminas y benzodiacepinas, así como la participación de genes que codifican algún elemento de los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico (receptor 5-HT<sub>1A</sub>) y dopaminérgico (receptor D<sub>2</sub>), en la vulnerabilidad a las drogodependencias.

*Conclusiones:* la vulnerabilidad al abuso y dependencias a las drogas nace o deriva de una interacción compleja entre factores ambientales y genéticos. Hoy en día la importancia que se da a los

factores genéticos oscila entre el 30 y el 70% según los distintos autores.

**PALABRAS CLAVE:** Vulnerabilidad. Polimorfismo. Sistemas de refuerzo. Receptores dopaminérgicos.

**ABSTRACT:** *Objective:* the aim of this article is to examine aspects related to the role of genetic factors with regard to vulnerability to drug dependence.

*Materials and methods:* in order to do that we will review the available methodologies including: epidemiological studies (familial, twins and adoption studies) and molecular genetic studies in human and in animals.

*Results:* the results of the epidemiological studies suggest that genetic inheritance factors are involved on the genesis of all types of drug dependence but most clearly of the alcoholism although to date, the gene involved in the transmission of drug dependence vulnerability has not been identified in human beings. In other hand, the studies with genetically-altered animals have shown that the sensitivity or toxicity and withdrawal syndrome are genetically codetermined. It has been also demonstrated that genes encoding same elements of the serotonergic (receptor 5-HT<sub>1A</sub>) and dopaminergic (receptor D<sub>2</sub>) systems are involved in the expression of some characters that predispose to drug dependence.

*Conclusions:* vulnerability to drug dependence, comes from the interaction of environment and genetic. The estimated contribution of genetic factors oscillates from 30% to 70%, depending on the authors.

**KEY WORDS:** Vulnerability. Polymorphism. Reward systems. Dopaminergic receptors.

---

*Correspondencia:*

LUISA UGEDO.  
Departamento de Farmacología.  
Universidad del País Vasco.  
E-48940 Leioa, Bizkaia.  
E-mail: KFPUGURL@Ig.ehu.es

## Introducción

El término drogodependencia se utiliza para designar la situación en la cual se ha perdido el control sobre el consumo de una sustancia (droga). En la génesis y mantenimiento de las drogodependencias intervienen numerosos factores, es decir tiene un origen multifactorial<sup>1,2</sup>. Ninguno de estos factores ha sido catalogado como etiológico o causal, por lo que se habla de ellos como factores de riesgo. Inicialmente se consideraban factores de riesgo la edad, la familia, las circunstancias ambientales, el desarrollo y el entorno social, pero poco a poco se ha ido acumulando hallazgos que indican que los factores genéticos influyen también en la vulnerabilidad, el inicio y mantenimiento de las drogodependencias e incluso en el tipo de droga que se consume. Hoy en día, se considera que las drogodependencias son el resultado de la interacción de muchos genes (poligenia), cada uno con un efecto aditivo sobre los demás, además de los efectos del ambiente<sup>1,3</sup>. La existencia de factores hereditarios, no implica que una dependencia sea un trastorno hereditario sino que diversos rasgos heredables (como son: la sensibilidad a una sustancia, que determinará la presencia e intensidad de los efectos subjetivos y fisiológicos inducidos por la droga, las características y curso temporal de la tolerancia y abstinencia, el metabolismo de la droga, la preferencia por una determinada sustancia, la dependencia así como la vulnerabilidad), son factores de riesgo o de protección frente a una determinada drogodependencia. Estos rasgos no son fenómenos de todo o nada, es decir, no son una variable discontinua que se transmite siguiendo las leyes de Mendel y tienen una distribución en dos poblaciones (una con el rasgo y otra sin él), sino que se pueden presentar en diversos grados de intensidad, como ocurre con otros caracteres normales heredables, por ejemplo la inteligencia o la estatura y que se denomina variable continua<sup>4</sup>. En términos de genética es lo que se denomina carácter cuantitativo y, entre otras, presenta las siguientes características: 1) la variación fenotípica es el resultado de la interacción del genotipo con el ambiente, 2) existen un gran número de genes implicados (poligenes), 3) el efecto de la sustitución alélica en un locus es muy pequeño, 4) varios genotipos pueden conducir al mismo fenotipo y 5) los poligenes actúan como modificadores o incluso supresores de la acción de otros genes.

Si bien un gran número de investigadores, del campo de las drogodependencias, consideran hoy en día que la herencia genética tiene influencia sobre las drogodependencias, la importancia que se da a los facto-

res hereditarios (heredabilidad) en la génesis de las drogodependencias varía mucho de unos autores a otros, oscilando entre un 30 y un 70%<sup>1,2</sup>.

A continuación, y después de una breve descripción de los mecanismos de recompensa, revisaremos las distintas metodologías que se emplean para estudiar la participación de los factores heredables en las drogodependencias, sus ventajas e inconvenientes y los resultados publicados.

## Sustrato neurobiológico de los mecanismos de recompensa

Las sustancias capaces de producir drogodependencia son muy diversas y las características de las dependencias que originan también pueden serlo. Sin embargo, las distintas dependencias tienen también aspectos en común como son los circuitos neuronales sobre los que actúan y los mecanismos implicados en la producción de los efectos reforzadores, responsables de la adictividad de gran parte de las sustancias adictivas, por esto una buena parte de las investigaciones relacionadas con las drogodependencias se han centrado en los sistemas de recompensa. Las principales vías implicadas en los sistemas de recompensa cerebrales son las mesolímbicas<sup>1,5</sup>. Estas vías, que utilizan como neurotransmisor a la dopamina, tienen su origen en uno de los principales núcleos dopaminérgicos del sistema nervioso central, el área ventral del tegmento, y de aquí parten proyecciones que directa o indirectamente llegan al núcleo *accumbens*, la corteza límbica, el pálido ventral y la corteza prefrontal, constituyendo el haz prosencefálico medial. Las sustancias capaces de producir drogodependencia actúan sobre estos circuitos de recompensa de la misma forma que los neurotransmisores naturales, produciendo un estado de intensa satisfacción<sup>1,5</sup>. De los cinco tipos de receptores para la dopamina que se conocen, son los del subtipo D<sub>1</sub> y sobre todo los del subtipo D<sub>2</sub> los más implicados en los mecanismos de refuerzo: los fármacos agonistas de los receptores D<sub>2</sub> los activan mientras que los fármacos agonistas de los receptores D<sub>1</sub> los inhiben. En el control de la actividad de este sistema también intervienen otros sistemas de neurotransmisión, como el GABA, el serotoninérgico y el opioide. Además, las sustancias que producen drogodependencia también actúan sobre otros sistemas de neurotransmisión dando lugar a las diferentes acciones (para más detalles sobre sistemas donde actúan las drogas, véase Pineda y Torrecilla<sup>5</sup>). Por tanto, son muchos los sistemas de neurotransmisión que están involucrados en

las drogodependencias y cuyas alteraciones genéticas pueden contribuir a ellas<sup>1</sup>. Las nuevas técnicas de biología molecular han permitido conocer la estructura de los genes que codifican los receptores y demás elementos de estos sistemas de neurotransmisión, lo cual facilita el estudio de su comportamiento en clave genética.

### **Métodos utilizados para estudiar la contribución de la herencia genética en las drogodependencias**

La metodología que se emplea para tratar de dilucidar en qué medida la herencia genética favorece el desarrollo de las drogodependencias, la podemos agrupar de la siguiente forma: 1) estudios en familias en las que se trata de averiguar la incidencia de alguna dependencia a drogas entre los familiares de un drogadicto, entre parejas de gemelos y en familiares adoptados, 2) estudios de genética molecular en humanos que tratan de relacionar la dependencia a una droga con la presencia de un alelo de un gen que se cree que puede ser responsable de la expresión de un factor de riesgo de la drogodependencia, y que se determinará por la detección de su marcador genético polimórfico y por último, 3) estudios en animales de experimentación, desde la genética molecular hasta los estudios de conducta y biología molecular, que tratan de valorar la expresión de un carácter (receptor, enzima..) relacionado con distintos aspectos de las drogodependencias como la sensibilidad a los efectos de la droga, el desarrollo de tolerancia y dependencia y la preferencia de droga. A continuación, revisaremos los aspectos generales de cada método.

#### **Estudios de familias**

Tradicionalmente, para investigar la genética de un carácter en las personas se comienza con la observación de cómo ese carácter (en nuestro caso, la drogodependencia) se trasmite de una generación a otra, o de la presencia de ese carácter entre los parientes de la persona que ya lo tiene<sup>2</sup>. En todos los estudios en humanos es necesario que se realice el diagnóstico de abuso, dependencia y adicción a drogas de forma adecuada. Para ello se emplean criterios de diagnóstico estandarizados como los descritos en el DSM-IV (Manual of Mental Disorders 4ª ed.) de la American Psychiatric Association o en sus versiones previas. Los estudios de familias proporcionan datos preliminares sobre la importancia de los factores genéticos que sir-

ven de base para posteriores investigaciones. Los resultados obtenidos con estos estudios también nos dan idea de la forma en que se transmite el carácter de acuerdo a la herencia mendeliana. La primera aproximación son los estudios entre familiares. En ellos se compara el riesgo de desarrollar la enfermedad entre los parientes de los individuos que ya manifiestan la drogodependencia, con la frecuencia de aparición de la misma entre los parientes del grupo control o la población en general. Los primeros estudios se realizaron con familiares de alcohólicos y sirvieron para demostrar que la incidencia de alcoholismo era más alta entre los parientes de los alcohólicos al compararla con los del grupo control. Hay que tener en cuenta que estos estudios por sí mismos no son concluyentes, ya que dadas sus características no se podrá determinar en qué medida influyen los factores genéticos y ambientales. Los estudios con gemelos sí permiten evaluar en qué proporción contribuyen los factores genéticos y ambientales. Para ello, se compara la frecuencia de la drogodependencia entre parejas de gemelos monocigóticos, con la frecuencia de la drogodependencia en las parejas de gemelos dicigóticos. En estos estudios hay que tener en cuenta que los resultados estarán bajo la influencia de tres componentes: 1) genéticos, 2) ambiente común vivido por los dos gemelos y 3) un componente específico en el que se incluyen las experiencias no compartidas. Por último, está el estudio de la incidencia de drogodependencias en individuos que han sido adoptados inmediatamente después de nacer. Esta es, por el momento, la mejor forma de separar la influencia genética de la ambiental aunque no se puede separar el ambiente pre y perinatal. En este sentido, un estudio reciente en 197 adoptados en el que se ha examinado el efecto de la exposición fetal al alcohol en la posterior dependencia a drogas, muestra que la dependencia a nicotina, alcohol, u otras drogas es más alta en los sujetos expuestos a alcohol en su etapa fetal. Los autores concluyen que la exposición fetal al alcohol aumenta el riesgo de desarrollar una drogodependencia<sup>6</sup>. A pesar de sus limitaciones, la combinación de los estudios en familiares, gemelos y adoptados han sugerido de forma bastante contundente que los determinantes genéticos juegan un papel importante en la etiología del alcoholismo y, de forma menos fehaciente, en otras formas de abuso (v. Persico<sup>2</sup>).

#### **Estudios de genética molecular en humanos**

El paso siguiente consiste en identificar los genes que van a transmitir la vulnerabilidad a las drogode-

pendencias u otros factores que puedan contribuir o proteger del consumo y la dependencia de drogas. La primera parte de estos estudios es la que realizan los biólogos moleculares, quienes, con su metodología, averiguan la secuencia del ADN de un gen determinado y también si ésta puede adoptar diferentes formas (polimorfismo). En el caso de que haya polimorfismo se investigará el lugar (*locus*) de los cromosomas donde se localiza, cuántas variantes (alelos) se pueden encontrar en ese gen y cuáles son sus marcadores. Cuando se dispone de marcadores del polimorfismo de un gen, se puede establecer la relación entre la expresión de un carácter (en este caso, la drogodependencia) con la presencia de un determinado alelo del polimorfismo.

El polimorfismo de un gen específico puede ser responsable de la expresión de las diferencias en distintos aspectos relacionados con las drogodependencias como, los efectos subjetivos y objetivos producidos por la droga, la edad de comienzo de su uso, el desarrollo de tolerancia y abstinencia, la farmacocinética de la droga y la preferencia de una sustancia frente a otras. Además, el polimorfismo genético también puede favorecer la expresión de trastornos psiquiátricos, sobre todo la personalidad antisocial que se ha asociado a las drogodependencias. El análisis y la interpretación de los resultados de estos estudios es complicada ya que se trata de un trastorno en el que están involucrados factores genéticos (poligénicos) y ambientales y además, puede haber individuos en los cuales la drogodependencia se deba sólo a factores ambientales (fenocopias). La metodología que se emplea para investigar la relación de un marcador con las drogodependencias son los análisis de ligamiento y los de asociación. En los primeros análisis se estudia el ligamiento del marcador genético con la drogodependencia y para ello, se investiga la presencia del marcador encontrado en el drogodependiente, en los miembros de su familia de distintas generaciones, es decir, si se transmite el marcador en la familia del drogodependiente. Este tipo de estudio presenta grandes limitaciones cuando se estudian enfermedades complejas de transmisión poligénica como es el caso de la drogodependencia. Por ello, es más adecuado el análisis de asociación entre el marcador y la drogodependencia donde se trata de averiguar si un marcador dado es más común en los drogodependientes. La mayor limitación de este análisis es que las diferencias en cuanto a la frecuencia de detección de un marcador pueden ser debidas a la raza y la etnia y esto obliga a realizar una selección cuidadosa de los sujetos del estudio.

## Estudios en animales

Los estudios con animales de varias especies (las ratas y los ratones son los más utilizados) nos permiten averiguar la predisposición al uso de drogas de una manera más rigurosa que en humanos. Aunque estos estudios no pueden aportar datos precisos concernientes al polimorfismo genético humano relevante en las drogodependencias, sí aportan, entre otros, datos relevantes acerca de cuáles son los parámetros de la conducta susceptibles de variación genética, qué factores ambientales pueden modificarla y que posibles variaciones genéticas pueden constituir un factor de riesgo o de protección para el desarrollo de ciertas conductas relacionadas con el consumo de drogas o en la sensibilidad a éstas<sup>3</sup>.

La investigación en modelos genéticos de animales ofrece varias ventajas: 1) el experimentador controla el genotipo del animal de experimentación, 2) puede disponer de numerosos modelos de ratas y ratones con un genotipo estable y definido y 3) se pueden aplicar numerosas técnicas genéticas para inducir modificaciones. También tienen limitaciones, la principal es que los modelos animales sólo son simulaciones exactas de una situación complicada como son las drogodependencias humanas<sup>3</sup>.

Los primeros estudios con distintos modelos genéticos de animales los empezaron a realizar hacia los años cincuenta dos grupos de investigación, Mardones en Chile y Ericksson en Finlandia<sup>3</sup>. Estos investigadores comprobaron que había diferencias en cuanto a la cantidad de alcohol que bebían de forma voluntaria las ratas pertenecientes a diferentes cepas estandarizadas. A partir de aquí numerosos investigadores han estudiado las diferencias entre animales de distintas cepas (estudios en líneas seleccionadas) utilizando para ello diferentes aproximaciones experimentales, entre otras: pruebas de conducta (actividad motora, preferencia de plaza, autoadministración de fármacos), ensayos bioquímicos (cuantificación de receptores, actividad enzimática, expresión de genes...) y de electrofisiología (medida de actividad neuronal, canales iónicos...). Cuando los ensayos se realizan en iguales condiciones experimentales para todos los sujetos de estudio, las diferencias entre las líneas seleccionadas reflejarán la existencia de una determinación genética<sup>3</sup>.

Hoy en día, los biólogos moleculares son capaces de crear alteraciones específicas en una secuencia del ADN con una función determinada y su integración en el interior de vectores ha permitido la clonación de genes y el análisis de la secuencia del ADN. Así, ellos pueden examinar el efecto de estos cambios en la ex-

presión de los genes en un sistema de prueba o incluso en animales transgénicos en los cuales han transfectado la alteración a huevos fertilizados que pasan a ser parte del genoma. De esta forma se han realizado estudios en animales carentes de receptor para la dopamina D<sub>2</sub> así como carentes de otros receptores o proteínas implicadas en los sistemas de transducción de señales (modelos de animales knockout).

Por último, combinando sujetos de distintas líneas de ratas o ratones consanguíneos se pueden conseguir sujetos que expresen un determinado carácter como por ejemplo, una elevada sensibilidad al efecto del alcohol. Posteriormente, se identifican los lugares (*loci*) de los cromosomas que determinan este carácter/variable cuantitativo/continua expresión en inglés «quantitative trait» (elevada sensibilidad al alcohol) es lo que se va a denominar QTL (quantitative trait *loci*). Esta es la técnica de introducción más reciente y con un enorme auge<sup>4</sup>.

### Resultados de los estudios de familias

A pesar de que los resultados de las investigaciones realizadas en las familias no son unitarios, en conjunto aportan datos que implican a la herencia genética en la génesis de las drogodependencias<sup>1,2</sup>. Dentro de las drogodependencias ha sido el alcoholismo (dependencia a alcohol) la primera y más investigada en los estudios de familias. De los resultados obtenidos en las últimas décadas podemos extraer: 1) las tasas de dependencia en familiares de sujetos alcohólicos son más elevadas que en los familiares de controles (la razón media de prevalencias es de 7 veces más para los familiares de los alcohólicos, 2) en gemelos (varones) la incidencia de alcoholismo es mayor en monocigóticos que en dicigóticos y por último, 3) hay una mayor tasa de alcoholismo entre los familiares biológicos que en los familiares adoptados<sup>1</sup>. Además, se han descrito dos tipos de alcohólicos tipo 1 que empiezan a beber tarde, beben esporádicamente, pierden el control de la bebida y se sienten culpables y los del tipo 2 con conductas impulsivas y agresivas y comienzo temprano del consumo de alcohol; es este segundo tipo el que tiene una mayor influencia de los factores genéticos<sup>1,7</sup>. En cuanto al alcoholismo en mujeres los resultados obtenidos son más dispares. Si bien los primeros resultados indicaban que también había un componente genético, en un estudio reciente, realizado en parejas de gemelos donde se analizan la influencia de los factores según el sexo, los resultados indican que la influencia de los factores genéticos está

presente en los hombres pero no en las mujeres<sup>8</sup>.

Los estudios de familias, también han encontrado que las dependencias a otras drogas están influenciadas por la herencia genética. En dos trabajos publicados por los mismos autores<sup>9,10</sup> se analiza la influencia genética para las dependencias a heroína, marihuana, sedantes, estimulantes y drogas psicodélicas una gran muestra formada por más de 3.000 parejas de gemelos procedentes de los registros del Vietnam, que son entrevistados por teléfono y diagnosticados siguiendo los criterios de esquema de diagnóstico a través de entrevista (3º edición revisada DISIII-R, Diagnostic Interview Schedule). En el primer trabajo, los autores indican que la probabilidad de desarrollar una drogodependencia está bajo la influencia de factores genéticos y ambientales en igual medida y que los factores genéticos son sobre todo importantes en la dependencia a heroína, marihuana y estimulantes<sup>9</sup>. En el segundo trabajo concluyen que hay factores, tanto genéticos como ambientales, que influyen en las drogodependencias pero puntualizan que estos factores influyen en unos aspectos de la vulnerabilidad a las drogodependencias que son comunes para la dependencia a cualquier sustancia<sup>10</sup>. El hecho de que existan factores genéticos y ambientales comunes que determinen la vulnerabilidad para cualquier tipo de drogodependencia también ha sido constatado en otro estudio realizado en familias. En este caso dadas las características de la muestra, no se pueden analizar por separado la influencia genética de la ambiental<sup>11</sup>. En cuanto a las drogodependencias en mujeres también se han publicado resultados dispares. Recientemente, Kendler et al<sup>12,13</sup>, han realizado dos trabajos en una muestra de parejas gemelas (aproximadamente 2.000, todas mujeres) y los resultados indican que tanto el consumo elevado como la probabilidad de dependencia para la cafeína y el cannabis están influenciados por factores genéticos.

Por último, se ha publicado que en la vulnerabilidad a consumir varias drogas (tabaco, alcohol y café) de forma simultánea también participan factores genéticos que son comunes para cada una de las drogas consumidas<sup>14</sup> y que los trastornos psiquiátricos, sobre todo la personalidad antisocial, favorecen el consumo de drogas y que estos trastornos también tienen una influencia genética<sup>1</sup>.

### Resultados de los estudios de genética molecular en humanos

Como ya se ha explicado, todas las sustancias sus-

ceptibles de causar drogodependencias activan los sistemas de refuerzo, por ello han sido los genes que expresan los elementos de este sistema los primeros candidatos para este tipo de estudios. Hasta el momento, se han observado polimorfismos y se han determinado sus marcadores en los genes responsables de la expresión de los siguientes receptores relacionados con los sistemas de recompensa: receptores para la dopamina de los subtipos  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$  y  $D_4$ , para el receptor cannabinoide CB1 y para el receptor opiode (también se conocen los marcadores del polimorfismo de la enzima tirosina hidroxilasa y de la catecol-O-metiltransferasa, enzimas implicadas en la síntesis y degradación de las catecolaminas y del polimorfismo del gen que codifica el transportador de la dopamina y el que codifica el portador vesicular de monoaminas. De todos ellos, son las variantes del gen del receptor para la dopamina  $D_2$  las más estudiadas en términos de frecuencia de presentación en drogodependientes y grupos control y las que podrían ser las primeras implicadas en la expresión de algún carácter que predispusiera a las drogodependencias. Para el polimorfismo del gen del receptor para la dopamina  $D_2$  se han identificado dos variantes y sus marcadores, el TaqI A1 y el B1. Desde que en 1990 se publicara el primer estudio que sugería que el marcador TaqI A1 era mucho más frecuente entre alcohólicos que en controles<sup>11</sup>, ha habido varios grupos de investigación que han tratado de replicar estos resultados, no sólo en alcohólicos, sino también en dependientes a otras sustancias. Recientemente, se ha realizado un metanálisis con los datos de los cinco primeros estudios publicados. Si bien los resultados deben interpretarse con precaución, por las limitaciones que tiene el análisis conjunto de los resultados procedentes de estudios separados, todo parece indicar que hay una asociación entre estos genotipos (TaqI A1, B1) del receptor  $D_2$  y la elevada vulnerabilidad al abuso de sustancias<sup>2</sup>. Estos mismos autores han sugerido que estas variantes del gen del receptor para la dopamina  $D_2$  tendrían un papel modulador sobre la preferencia de la droga a utilizar, más que conferir una vulnerabilidad general a las drogodependencias. Sin embargo, no todos los trabajos apoyan estos resultados. En una reciente investigación donde se han utilizado marcadores más finos de las variantes del gen del receptor para la dopamina  $D_2$  y una muestra amplia de familias, no se ha encontrado ligamiento o asociación entre alcoholismo y los marcadores<sup>15</sup>. Por tanto no hay un acuerdo en relación con el impacto de las variantes genéticas del gen de los receptores para la dopamina  $D_2$  en las drogodependencias. De todos modos, en caso de que alguna variante del gen estuviera implicada, su acción tendría que ser com-

plementada por otras variantes genéticas o por factores ambientales. En este sentido, se ha publicado que la asociación de las variantes de los genes de los receptores para la dopamina  $D_2$  y  $D_1$  en fumadores es más alta que en el grupo control, sugiriendo una interacción entre ambas variantes<sup>16</sup>.

En cuanto a las investigaciones de ligamiento o asociación de los marcadores para los polimorfismos de los genes en otros elementos del sistema de refuerzo, éstos son menos numerosas. Se ha observado una mayor presencia del marcador del polimorfismo del gen para el receptor de la dopamina  $D_4$  en heroinómanos (141 sujetos) que en el grupo control (110 sujetos)<sup>17</sup> y del marcador de una variante del gen del receptor del cannabis en dependientes de cocaína, anfetaminas y cannabis<sup>18</sup>. Para el gen que codifica la enzima catecol-O-metiltransferasa se han aislado variantes genéticas que expresan el enzima con diferentes grados de actividad; los sujetos consumidores de drogas presentan una frecuencia más elevada (39%) que el grupo control (18%), del marcador para la variante del gen que da lugar a la enzima de mayor actividad<sup>19</sup>. También se han publicado estudios con resultados negativos, es decir, donde no se observa ninguna diferencia en la presencia de los marcadores en los grupos estudiados. Son necesarias más investigaciones antes de que se pueda establecer la implicación de la variante de algún gen en las drogodependencias.

Los resultados de este apartado más uniformes son los relativos a las variantes genéticas de la enzima aldehído deshidrogenasa. Se ha descrito un polimorfismo genético que da lugar a formas de enzima con diferentes grados de actividad. El 50% de las personas de raza oriental tienen la forma inactiva de la enzima, esto hace que el alcohol no sea bien metabolizado y que se acumule en sangre una cantidad alta de acetaldehído que va a producir efectos desagradables. Se ha pensado que la baja incidencia de alcoholismo en los países orientales se debía a la acción protectora de este enzima inactivo. Sin embargo, se ha visto que un 5% de japoneses con la forma inactiva del enzima, son alcohólicos a pesar de los efectos adversos del alcohol<sup>1</sup>.

## Resultados de los estudios en animales

Como ya se ha comentado, los estudios con animales tienen sus ventajas y limitaciones. Con todo, han servido para demostrar de forma clara que numerosos aspectos relacionados con las drogodependencias están bajo el control de factores genéticos y ambientales. Además, el desarrollo de modelos genéticos de

animales ha facilitado los estudios sobre las bases genéticas de las conductas relacionadas con las drogas.

Hay al menos 100 líneas de ratas o ratones seleccionadas, disponibles en el mercado, que se han empleado en numerosos estudios y que han revelado un patrón de codeterminación genética en la sensibilidad o toxicidad al alcohol, opiáceos, cocaína, anfetaminas y benzodiazepinas<sup>11</sup>. En estudios con ratones se han observado diferencias genéticas en la susceptibilidad para desarrollar el síndrome de abstinencia de retirada del alcohol y para la susceptibilidad a la intoxicación crónica con benzodiazepinas<sup>1</sup>. Además de los estudios de conducta también se han realizado estudios bioquímicos que han demostrado diferencias en los procesos neuroadaptativos debidos a la administración crónica de las drogas, o diferencias en la función de algún sistema de transmisión en la línea de animales donde se manifiesta el carácter relacionado con el consumo de drogas. En este sentido, se ha demostrado que las ratas que muestran una mayor preferencia por la autoadministración de alcohol tienen la función serotoninérgica del sistema nervioso central diferente. Inicialmente esta diferencia fue constatada en los estudios con líneas de animales seleccionadas y más tarde se han confirmado cuando se han realizado estudios con animales manipulados genéticamente. Así, se ha demostrado que los ratones que carecen del receptor para la serotonina-1B presentan una mayor sensibilidad al efecto de la cocaína valorado como incremento de la actividad locomotora y que ellos están más motivados para autoadministrarse cocaína. Los autores de esta investigación concluyen que los animales carentes del receptor para la serotonina-1B se encuentran en una situación semejante a la que tienen los animales controles después de la administración crónica de cocaína y que esta situación alterada puede ser responsable del incremento en la vulnerabilidad al consumo de cocaína<sup>20</sup>.

En los últimos años se han realizado numerosas investigaciones con animales manipulados genéticamente y destacamos el realizado en ratones carentes del receptor para la dopamina D<sub>2</sub>. En estos ratones se ha observado que hay una supresión total del efecto reforzador de la morfina, valorada por medio de la prueba de la preferencia de plaza, mientras que el sín-

drome de abstinencia a morfina no estaba modificado. Estos resultados por tanto indican que el receptor para la dopamina D<sub>2</sub> tiene un papel crucial en el componente motivacional de la adicción a drogas<sup>21</sup>.

En cuanto a la identificación de los lugares de los cromosomas que expresan las variables cuantitativas (QTL) relacionadas con las drogodependencias, estos estudios comenzaron en 1991 y hasta el 1998 han sido mapeados 24 QTLs en cromosomas específicos de ratones, lo que indica la presencia de genes relevantes en cada localización<sup>4</sup>. En muchos casos los genes donde se ha encontrado el locus tienen un papel importante en la expresión de distintos elementos del sistema nervioso central<sup>4</sup>. Se han determinado QTLs relacionadas con el desarrollo de abstinencia a alcohol y pentobarbital, preferencia por el alcohol y la morfina, convulsiones que provoca la cocaína y la acción analgésica de la morfina (para más detalles y referencias ver ref. 6). Se cree que la determinación de las QTLs, el mapeo de los cromosomas donde se localizan y la aplicación de nuevos métodos de análisis de la interacción entre QTLs, van a facilitar el estudio de las bases genéticas de las drogodependencias.

## Conclusiones

La vulnerabilidad al abuso y dependencia a las drogas nace o deriva de una interacción compleja entre factores ambientales y genéticos. Esto se venía sospechando desde la clínica desde hacía tiempo, aunque sólo recientemente se ha dispuesto de datos que lo demuestran. Lo primero ha sido evaluar el impacto de la predisposición genética en la etiología de las drogodependencias y sus interacciones con los factores sociales y ambientales, para lo cual han servido los estudios en familias. En segundo, lugar se ha pretendido determinar los polimorfismos implicados en esta herencia y en este sentido, son numerosos los estudios realizados en los animales de experimentación, pero escasos los estudios en humanos que ayuden a conocer los genes implicados. Es por tanto ésta, una línea de investigación en la que se integran estrategias de epidemiología, genética molecular y de transferencia de genes y donde queda mucho por hacer, ya que se tiene la esperanza de

## Bibliografía

1. Altman J, Everitt BJ, Glautier S, Markou A, Nutt D, Oretti R, Phillips GD, Robbins TW. The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology* 1996;125:285-345.
2. Persico AM. Contribución genética a la neurobiología de la vulnerabilidad a la adicción a drogas. En: Meana JJ, editor. *Herencia genética en drogodependencias*. Bilbao. Universidad de Deusto 1996:69-95.

3. Crabbe JC, Belknap JK, Buck KJ. Genetic animal models alcohol and drug abuse. *Science* 1994;264:1715-23.
4. Crabbe JC, Phillips TJ, Buck KJ, Cunningham CL, Belknap JK. Identifying genes for alcohol and drug sensitivity: recent progress and future directions. *Trends Neurosci* 1999;22:173-9.
5. Pineda J, Torrecilla M. Mecanismos neurobiológicos de la adicción a drogas. *Trastornos Adictivos* 1999;1(en prensa).
6. Yates WR, Cadoret RJ, Troughton EP, Stewart M, Giunta TS. Effect of fetal alcohol exposure on adult symptoms of nicotine, alcohol, and drug dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:914-20.
7. Van-den-Bree MBM, Svikis DS, Pickens RW. Genetic influences in antisocial personality drug use disorder. *Drug Alcohol Depend* 1998;49:177-87.
8. Jang LK, Livesley WJ, Vernon PA Gender-specific etiological differences in alcohol and drug problems: a behavioural genetic analysis. *Addiction* 1997;92:1265-76.
9. Tsuang MT, Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, True W, Lin N, Meyer JM, et al. Genetic influence on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs. *Am J Med Genet* 1996;67:473-7.
10. Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM, Doyle T, Eisen SA, Goldberg J, True W, Lin N, Toomey R, Eaves L. Co-occurrence of abuse of different drugs in men. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:967-72.
11. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *J Am Med Assoc* 1990;263:2055-60.
12. Kenneth S, Kendler MD, Prescott CA. Cannabis use, abuse, and dependence in a population-based sample of female twins. *Am J Psychiatry* 1998;155:1016-22.
13. Kenneth S, Kendler MD, Prescott CA. Caffeine intake, tolerance, and withdrawal in women: a population-based twin study. *Am J Psychiatry* 1999;156:223-8.
14. Swan GE, Carmelli D, Cardon LR. The consumption of tobacco, alcohol, and coffee in caucasian male twins: a multivariate genetic analysis. *J Substance Abuse* 1996;8:19-31.
15. Edenberg HJ, Foroud T, Koller DL, Goate A, Rice J, Van Eerdewegh P. A family-based analysis of the association of the dopamine D<sub>2</sub> receptor (DRD2) with alcoholism. *Alco Clin Exp Res* 1998;22:505-12.
16. Comings DE, Muhleman D, Gade R, Johnson P, Verde R, Saucier G. Cannabinoid receptor gene (CNR1): association with IV drug use. *Mol Psychiatry* 1997;2:161-8.
17. Kotler M, Cohen H, Segman R, Gritsenko I, Nemanov L, Lerer B. Excess dopamine D4 receptor (D4DR) exon III seven repeat allele in opioid-dependent subjects. *Mol Psychiatry* 1997;2:251-4.
18. Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry* 1997;2:44-56.
19. Vandenberg DJ, Rodríguez LA, Miller IT, Uhl GR, Lachman HM. High-activity catechol-O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers. *Am J Genet* 1997;74:439-42.
20. Rocha BA, Searce-Levie K, Lucas JJ, Hiroi N, Castanon N, Crabbe JC. Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor. *Nature* 1998;393:175-8.
21. Maldonado R, Saiardi A, Valverde O, Samad TA, Roques BP, Borrelli E. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature* 1997;388:586-9.

## Glosario

*Alelo.* Formas alternativas de un gen encontradas en el mismo locus de cromosomas homólogos.

*Carácter.* Propiedad o rasgo que se detecta en el fenotipo.

*Cromosomas.* Corpúsculo filiforme situado en el interior del núcleo. Están compuestos de ADN y proteínas y portan la información genética.

*Dicigóticos.* Tipo de gemelos producidos por fertilización de dos óvulos diferentes por dos espermatozoides distintos.

*Fenocopia.* Modificación causada (adición) por factores ambientales.

*Fenotipo.* La apariencia (física, bioquímica y fisiológica) de un individuo resultante de la interacción de su genotipo y el entorno.

*Gen.* Unidad de material hereditario que ocupa un *locus* definido en un cromosoma.

*Heredabilidad.* Medida de la proporción de variación total de un carácter o rasgo que puede atribuirse a factores genéticos.

*Marcador.* Término genético que se emplea en polimorfismos de ADN y que, si se ve ligado al *locus* de un trastorno, puede usarse en la detección presintomática, la determinación del grado de portador y en el diagnóstico prenatal de enfermedades hereditarias.

*Monocigóticos (gemelos idénticos).* Tipo de gemelos procedentes del mismo óvulo fertilizado.

*Poligenia.* Término usado para describir la contribución genética a la etiología de enfermedades que se dan con más frecuencia que la esperada por el azar, en familias y en las que aparecen tanto factores ambientales, como genéticos en su origen.

*Polimorfismo.* Diferencia en la secuencia del ADN dentro de una población.



que la identificación de los genes implicados mejorará la prevención y tratamiento de las drogodependencias.