

# Aspectos genéticos del alcoholismo

## *Genetic aspects of alcoholism*

HOENICKA, J., AMPUERO, I., y RAMOS ATANCE J. A.

*Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.*

**RESUMEN: Objetivo:** El alcoholismo es un conjunto heterogéneo de trastornos que comparten su relación con la ingesta de etanol. La importancia de los factores genéticos en el desarrollo del alcoholismo está avalada por una amplia serie de investigaciones llevadas a cabo desde hace años. Los estudios de familia, en gemelos y de adopción indican que los hijos de padres alcohólicos tienen un marcado riesgo para el trastorno. En la actualidad, el avance de las técnicas moleculares ha aportado un nuevo enfoque al estudio de la asociación entre genética y alcoholismo.

**Material y métodos:** Se revisan los aspectos genéticos del alcoholismo.

**Resultados:** Los efectos producidos por el alcohol, van a depender de la actividad de las enzimas encargadas de su degradación. Los individuos que presenten polimorfismos para alguno de sus genes, que impliquen una alteración en la eliminación del etanol, contribuirán a la variabilidad genética en su consumo y en sus efectos sobre el organismo.

Por otro lado, sabemos que la capacidad adictiva del alcohol y otras drogas se basa en su capacidad para potenciar la transmisión dopaminérgica en el sistema mesolímbico, centro fundamental del sistema de recompensa, que se encuentra modulado por diferentes sistemas de neurotransmisores como el opioide y el serotoninérgico. La existencia de variantes genéticas para las proteínas clave de estos sistemas, podrán estar también relacionadas con su consumo.

**Conclusiones:** El adecuado conocimiento de la importancia de los factores genéticos en el alcoholismo,

y de su interrelación con otros factores fisiológicos y psicosociales, resulta fundamental para alcanzar un acercamiento más adecuado a los distintos trastornos relacionados con el alcohol para su correcta comprensión y manejo, y también para actuar, de forma preventiva, sobre los elementos que supongan un aumento en la vulnerabilidad a padecerlos.

**PALABRAS CLAVE:** Alcoholismo. Genética. Polimorfismo. Herencia.

**ABSTRACT: Objective:** Alcoholism is a heterogeneous group of disorders that share their relationship with alcohol intake. The importance of genetics factors in the development alcoholism has been studied for a long time. Family, twin and adoption studies have shown that children of alcoholics have a higher risk for alcoholism. At present, the advance of molecular methods has provided a new approach to the study of the relationship between genetics and alcoholism.

**Material and methods:** The genetics of alcoholism it is reviewed.

**Results:** The effects of alcohol are related to enzymatic activity of ethanol metabolism. Subjects with polymorphisms for some of their genes, that imply an alteration in the elimination of ethanol, would contribute to a genetic variability in their consumption and effects on the body.

On the other hand, we know that the addictive capacity of alcohol and other drugs is based on the capacity to strengthen the dopaminergic transmission in the mesolimbic system, fundamental center of the reward system, that is modulated by different neurotransmitter systems such as opioid and serotonergic. The existence of genetic variants for the key proteins of these systems could also be related with consumption.

---

*Correspondencia:*

JOSÉ ANTONIO RAMOS  
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular  
Facultad de Medicina  
Ciudad Universitaria s/n  
Universidad Complutense  
28040 Madrid. España

**Conclusions: Adequate knowledge of the importance of genetic factors in alcoholism and their interrelationship with other physiological and psychosocial factors is essential to reach a more adequate approach to the different disorders related with alcohol for their correct understanding and management and also to act, in a preventive way, on the elements that mean an increase in the vulnerability to suffer this disease.**

**KEY WORDS: Alcoholism. Genetics. Polymorphism. Heredity.**

## Introducción

En los últimos años se han venido acumulando evidencias científicas que indican la contribución de factores genéticos en el alcoholismo. La heredabilidad de este trastorno se ha demostrado en estudios epidemiológicos de pares de hermanos y en familias con problemas de dependencia al alcohol. Estos estudios han permitido calcular valores de heredabilidad a la vulnerabilidad al alcohol de un 40 a un 60%<sup>1</sup>. Por otra parte, con el desarrollo de las técnicas de análisis molecular ha sido posible el estudio genético de familias afectadas, a través de la búsqueda de polimorfismos en genes candidatos conocidos y la identificación de nuevos *loci*. Este conocimiento está permitiendo en la actualidad una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes a la vulnerabilidad a desarrollar una conducta adictiva tras la exposición al alcohol.

El alcoholismo es la consecuencia de los cambios que se producen en los circuitos neuronales que regulan el sistema de recompensa cerebral, creando progresivamente una fuerte dependencia al alcohol. Se cree que en el desarrollo de este trastorno de la conducta están implicados variantes alélicas de genes relacionados con la funcionalidad de los neurotransmisores que forman parte de estos circuitos. También se ha establecido que el tiempo de permanencia del alcohol en el organismo influye en la vulnerabilidad al alcoholismo ya que, si alguna de las enzimas encargadas de la degradación del etanol presenta una actividad mas baja de lo normal a consecuencia de un polimorfismo genético, su eliminación será más lenta, lo que puede prolongar su actuación. Por lo tanto, la existencia de variaciones alélicas de genes implicados en el metabolismo y modo de acción del alcohol podría, en parte, explicar la susceptibilidad individual a generar una conducta adictiva para el consumo, o la resistencia que presentan algunos pacientes a los tratamientos de deshabituación.

Sin embargo, las expectativas iniciales que suscitaron los estudios de genética molecular han resultado ser poco realistas, porque la detección de los factores de riesgo genéticos implicados es difícil, al igual que ocurre en otros trastornos psiquiátricos y en general en la mayoría de las enfermedades humanas. Existen muchas razones para estas dificultades en el análisis genético debido a que el alcoholismo es un carácter con un patrón de herencia complejo, donde el fenotipo es el resultado de la expresión de múltiples genes con diferente contribución y la influencia del medio ambiente, lo que implica que para la investigación de genes de efecto menor ha resultado insuficiente el poder estadístico de los instrumentos que disponemos en la actualidad. Además, los alelos de genes que parecen conferir susceptibilidad para el alcoholismo son, en algunos, casos muy frecuentes en la población general y, en algunas circunstancias, quizá proporcionen más ventajas adaptativas que predisposición. Por otra parte, no cabe duda que sigue siendo muy importante comprender los contextos sociales y los factores psicológicos en los que surge este trastorno. La mayoría de los estudios realizados hasta el momento en conductas adictivas limitan el análisis hacia parámetros genéticos o epidemiológicos, pero no en ambos, por lo tanto los estudios integrados multidisciplinares lograrían una comprensión más profunda de cómo se relacionan el genotipo y el medio ambiente para la expresión del alcoholismo.

Adicionalmente, se sabe que el alcoholismo es un trastorno heterogéneo lo que podría implicar, a su vez, que combinaciones de alelos de distintos genes podrían constituir distintos genotipos de vulnerabilidad. En algunos subgrupos de alcohólicos los factores genéticos juegan un papel importante (desordenes graves y de aparición juvenil, presencia de comportamiento antisocial, etc.) y en otros juegan un papel mucho menor (alcoholismo de aparición tardía en mujeres con trastornos de ansiedad).

## Estudio de genes candidatos en el alcoholismo

Para la búsqueda de factores genéticos implicados en las enfermedades humanas de herencia compleja, un abordaje muy utilizado es la elección de genes candidatos de acuerdo con su participación en la fisiología y bioquímica que subyace la patología. El análisis de estos genes comienza con el genotipado de polimorfismos presentes en los genes en una muestra de pacientes y en individuos control. La comparación de

la frecuencia de los alelos en los dos grupos (pacientes y controles) permitirá dilucidar la existencia o no de un factor genético de riesgo o de protección. Este tipo de análisis recibe el nombre de estudios de asociación.

En el alcoholismo se han estudiado genes como *ADH*, *ALDH*, *DAT1*, *5HTT* y *DRD2*, entre otros.

Los genes candidatos podemos clasificarlos en dos grupos que se desarrollarán a continuación:

- Los implicados en la degradación del etanol.
- Los relacionados con los efectos producidos por este compuesto en el organismo

### Genes implicados en la degradación del etanol

El metabolismo del etanol se produce por la acción de la alcohol deshidrogenasa (ADH), principalmente en el estómago (subunidades de la clase IV, ADH6-7) y en los hepatocitos (subunidades de la clase I, ADH1-ADH3), que cataliza el paso de etanol a acetaldehído y la aldehído deshidrogenasa (ALDH) que convierte a este último en acético. Otras enzimas que juegan un papel cuantitativamente mucho más pequeño son el citocromo P450 2E1 y la catalasa.

Aunque hay una clara evidencia de la existencia de una predisposición genética al alcoholismo, los únicos factores genéticos plenamente establecidos en relación con una susceptibilidad diferencial son polimorfismos para las dos principales enzimas del metabolismo del alcohol. Se trata de la *ALDH2*<sup>Lys 487</sup>, y la *ADH2*<sup>His 47</sup>. Se han encontrado polimorfismos funcionales para ambas en aproximadamente la mitad de la población de países del sudeste asiático como China, Japón y Corea. Estas variantes son raras en poblaciones caucásicas y africanas<sup>2,3</sup>, aunque la variante *ADH2*<sup>His 47</sup> es abundante en la población judía de Israel, lo que se ha tratado de relacionar con el bajo consumo de alcohol entre los judíos<sup>4</sup>.

La presencia de estas variaciones en la ADH y en la ALDH, favorece la sensibilidad al alcohol, aumentando notablemente los efectos secundarios del consumo agudo de alcohol<sup>5,6</sup>. Se ha indicado una asociación positiva entre el genotipo de estas enzimas con el desarrollo de alcoholismo o de enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol<sup>7,8</sup>.

#### Alcohol deshidrogenasa

La ADH presenta varias isoenzimas, que son combinaciones homo y heterodiméricas de tres tipos de subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) codificadas por tres genes, situados en el cromosoma 4: *ADH1*, *ADH2* y *ADH3*. Se han descrito polimorfismos en el gen *ADH2*, que ori-

gina 3 tipos de subunidades  $\beta$ : (*ADH2*\*1, *ADH2*\*2 y *ADH2*\*3) y en el gen *ADH3*, que produce 2 tipos de subunidades  $\gamma$  (*ADH3*\*1 y *ADH3*\*2).

La subunidad *ADH2*\*2 presenta en la posición 47 de la proteína un residuo de histidina en lugar de uno de arginina. El polimorfismo *ADH2*\*3 difiere de los otros dos en la sustitución de un residuo de arginina por uno de cisteína en la posición 369 de la proteína. Estas sustituciones en la cadena polipeptídica dan lugar a una importante alteración en las propiedades cinéticas de las isoenzimas. Así, el alelo *ADH*<sup>His 47</sup> aumenta la velocidad de formación de acetaldehído. Estudios *in vitro* en condiciones lo más fisiológicas posibles han demostrado que la velocidad de oxidación del etanol es entre 4 a 7 veces más rápida en presencia de la forma *ADH2*\*3/\*3 que en la *ADH2*\*1/\*1<sup>3</sup>.

Un polimorfismo del gen que codifica *ADH3* y que cambia Ile por Val en el aminoácido 271 de la proteína, produce una diferencia en la actividad enzimática, y la variante más activa (*ADH3*<sup>Val 271</sup>) es más abundante en el este de Asia. Sin embargo, los hallazgos de asociación del *ADH3* al alcoholismo parecen ser atribuibles a un desequilibrio de ligamiento con el *ADH2*, que está localizado en el mismo *cluster* genético sobre el cromosoma 4q, y a una distancia de sólo 15 kb<sup>9,10</sup>.

#### Aldehído deshidrogenasa

Se trata de una enzima tetramérica localizada en el citosol (*ALDH1*) y en la mitocondria (*ALDH2*). Aunque aparece en múltiples formas, la enzima mitocondrial, codificada por el gen *ALDH2*, situado en el cromosoma 12, es la principal responsable de la oxidación del acetaldehído en el hígado.

El alcoholismo suele ser raro en los portadores del alelo *ALDH2*\*2, los varones que lo presentan tienen concentraciones de acetaldehído en sangre significativamente más elevadas que los que portan el alelo *ADLH2*\*1 tras la ingestión de cantidades equivalentes de etanol<sup>11</sup>. El alelo *ALDH2*\*2 presenta polimorfismo funcional, que conduce a un cambio de Glu por Lys en la posición 487 y codifica una variante menos activa de la aldehído deshidrogenasa tipo 2 (*ALDH2*<sup>Lys 487</sup>). Esta variante de la enzima tiene una Km más baja que la procedente del alelo *ADLH2*\*1, por lo que el acetaldehído se transforma más lentamente a acético, y permanece más tiempo en el organismo.

Se ha sugerido que el alelo *ADLH2*\*2 es un factor de protección frente al alcoholismo, debido a la respuesta más intensa que se produce tras el consumo de alcohol. El alelo *ADLH2*\*2 es dominante, por lo que incluso los heterocigotos presentan baja actividad de

la enzima. Tras un consumo, incluso moderado, de alcohol exhiben «enrojecimiento facial» (*flushing*) y otros síntomas desagradables como dolor de cabeza, taquicardia, hipotensión, náuseas y vómitos; estos efectos son más graves en los homocigotos. La reacción de «enrojecimiento» es similar a la que tiene lugar cuando en el tratamiento del alcoholismo se administran inhibidores de la aldehído deshidrogenasa como el disulfiram o el metronizadol.

Cuando en el genotipo de un individuo aparecen las variantes  $ALDH2^{Lys\ 487}$  y  $ADH2^{His\ 47}$ , se produce un efecto aditivo de protección a la adicción al alcohol. El aumento de la formación de acetaldehído y la disminución en su eliminación, conducen a una mayor acumulación de acetaldehído en el organismo tras el consumo de alcohol<sup>12</sup>. El que estas variantes resulten en la expresión en el fenotipo de un efecto aversivo tras la ingestión de alcohol, ha llevado a investigar su relación con el alcoholismo<sup>10</sup>.

#### Citocromo P-450 (CYP450)

Se trata de un complejo enzimático, presente en el retículo endoplasmático, que cataliza la oxidación de muchos compuestos químicos, ya sean exógenos o endógenos. Son muy importantes en los mecanismos de detoxificación del organismo.

La mayoría de los CYP implicados en el metabolismo de las drogas de abuso se pueden dividir en tres familias génicas, CYP1, CYP2 y CYP3. La isoforma más usada en el hígado es CYP3A4, seguida por CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A9. En el caso del etanol el principal responsable de la participación de este complejo enzimático en su oxidación a acetaldehído es CYP2E1, siendo responsable de aproximadamente un 20% de su metabolismo. El consumo crónico de etanol induce el gen *CYP2E1*, lo que aumenta la actividad de este sistema enzimático<sup>13</sup>.

El gen *CYP2E1* está situado en el cromosoma 10. Presenta un polimorfismo bialélico (*c1* y *c2*) en la región promotora, que resulta en una actividad transcripcional mayor en los homocigotos para el alelo *c2*<sup>14</sup>. En un estudio realizado con la población japonesa los sujetos con el alelo *c2* de *CYP2E1* y homocigotos para el alelo *ALDH2\*1* presentaban una mayor frecuencia de consumo excesivo de alcohol<sup>15</sup>.

#### Genes relacionados con los efectos producidos por el etanol en el organismo

El cuerpo se adapta metabólicamente y neuronalmente al consumo prolongado de alcohol, aumentando la tole-

rancia a sus efectos. La tolerancia farmacodinámica se produce a través de una neuroadaptación, que está relacionada con el posterior desarrollo de dependencia y con los síntomas asociados a la retirada del consumo de alcohol. La neuroadaptación también está implicada en los mecanismos relacionados con el deseo y con las recaídas en su consumo<sup>16</sup>.

El etanol ejerce sus efectos sobre el cerebro actuando sobre proteínas específicas, entre las que se encuentran receptores para neurotransmisores, que incluyen canales iónicos unidos a ligando y que muestran diferentes sensibilidades por el alcohol<sup>17</sup>. Los genes que codifican estas proteínas son una posible fuente de variación en la susceptibilidad al alcoholismo.

Entre los sistemas de neurotransmisión implicados en los efectos del alcohol se encuentran el opioide, el cannabinoide, el serotoninérgico, el GABAérgico y el dopaminérgico.

#### Sistema opioide endógeno

Los opioides endógenos parecen estar implicados tanto en la sensibilidad inicial como en los efectos reforzadores del alcohol. La activación de los receptores  $\mu$  y  $\delta$  podrían estar implicados en el aumento de la liberación de dopamina producido por el alcohol en el núcleo *accumbens*.

Además, el consumo continuado de alcohol puede producir alteraciones en la actividad del sistema opioide endógeno, como indican las alteraciones descritas en alguno de los componentes de este sistema tras su consumo. La existencia de polimorfismos para la síntesis o la degradación de estos compuestos o de sus receptores podría condicionar la actuación de los opioides endógenos sobre sus receptores y, por tanto, modificar los efectos del alcohol en el organismo.

Se ha descrito un polimorfismo en la región promotora para el gen de la prodinorfina que consiste en una secuencia de 68 pares de bases, que aparece como tal o repetida 2, 3 o 4 veces. Esta secuencia contiene un sitio de unión para el factor de transcripción AP-1, cuya actividad varía con el número de repeticiones presentes. La expresión del ARNm para prodinorfina aumenta tras el tratamiento crónico con alcohol, por lo que es probable que este polimorfismo influya en la transcripción del gen que codifica la prodinorfina<sup>18</sup>.

La activación del receptor  $\mu$  de opioides produce un efecto eufórico que está relacionado con las propiedades reforzadoras de los opiáceos. Uno de sus antagonistas, la naltrexona, disminuye el consumo de alcohol

en humanos y animales de experimentación y reduce la recaída en su consumo<sup>19</sup>. La secuenciación del gen que expresa este receptor ha permitido determinar la existencia de diversos polimorfismos.

El polimorfismo mejor caracterizado es el A118G, que tiene como consecuencia el cambio de Asn por Asp en el aminoácido 40 de la proteína, siendo su presencia entre la población control caucásiana del 10,5%<sup>20</sup>. El cambio del aminoácido tiene lugar en un posible sitio de glucosilación en la zona N-terminal extracelular del receptor. Se produce una variación de su afinidad por la  $\beta$ -endorfina, la cual cuando se une a esta variante del receptor  $\mu$  lo activa con una potencia tres veces superior a la producida por el alelo más frecuente.

Es decir, este SNP genera dos variantes del receptor resultante, lo que puede tener implicaciones en la fisiología, terapéutica, vulnerabilidad al desarrollo o protección en diversas enfermedades, entre las que podrían incluirse las adictivas.

La persona portadora del alelo menos frecuente recibe un estímulo más intenso cuando se une la  $\beta$ -endorfina que la portadora del alelo más frecuente, lo que podría modificar la actividad del sistema opioide endógeno. Dado que la  $\beta$ -endorfina puede actuar como mediador en la respuesta al estrés, la posible modificación de esta respuesta podría influir en la susceptibilidad o vulnerabilidad al alcoholismo<sup>21</sup>.

Desde un punto de vista epidemiológico, no se han obtenido resultados concluyentes en los estudios sobre las mutaciones más frecuentes para el receptor  $\mu$ . En un estudio realizado con caucásianos americanos o finlandeses y nativos norteamericanos no se encontró ninguna asociación entre el alelo *118G* y alcoholismo<sup>22</sup>. En otro estudio realizado con alcohólicos americanos se describió una asociación entre el alelo *118A* y la dependencia al alcohol, sin que se detectaran diferencias entre caucásianos y no caucásianos<sup>23</sup>. Los autores indican que dada la existencia de un grupo de alcohólicos con concentraciones plasmáticas de  $\beta$ -endorfina más bajas que los controles y que hay individuos procedentes de familias con alta incidencia de alcoholismo que tienen disminuida la actividad endógena opioide-hipotalámica, estos resultados sugieren que el mecanismo molecular entre el alelo *118A* y el alcoholismo implicaría una hiposensibilidad del receptor OPRM1 que conduciría a una hipopotenciación del sistema del receptor  $\mu$ -opioide endógeno.

Los efectos preventivos de la naltrexona sobre la recaída en el consumo de alcohol, abre la posibilidad de realizar estudios farmacogenéticos en pacientes tratados con este fármaco.

### *Sistema endocannabinoide*

En el caso del gen *CNR1* que codifica el receptor para cannabinoides, el polimorfismo de tipo microsatélite (AAT)<sub>n</sub> localizado en la región 3'UTR del gen ha sido estudiado en poblaciones de pacientes afectados por distintas adicciones. Estudios realizados con norteamericanos caucásianos no hispanos demostraron una asociación con la dependencia al consumo de cocaína, anfetaminas o *Cannabis*, pero no para opiáceos, para los portadores de cinco o más repeticiones del triplete de nucleótidos<sup>24</sup>.

Por otro parte, se ha encontrado una asociación entre el polimorfismo (AAT)<sub>n</sub> y las propiedades de la onda p300 que se ha sugerido que podría ser un marcador de la susceptibilidad al alcoholismo<sup>25,26</sup>.

Las fluctuaciones en la onda p300 se han relacionado con el desorden de déficit de atención e hiperactividad infantil (ADHD)<sup>27</sup>, así como el ADHD y los problemas adictivos<sup>28</sup>.

Recientemente, se ha encontrado una relación cuantitativa entre los alelos largos ( $\geq 5$ ) del polimorfismo (AAT)<sub>n</sub> del gen para el receptor de cannabinoides tipo 1, y la presencia de ADHD durante la infancia en una población de varones alcohólicos españoles<sup>29</sup>.

Otro polimorfismo del gen *CNR1*, 1359 G/A, confiere una vulnerabilidad al delirio en la abstinencia al alcohol en los individuos homocigotos para el alelo A<sup>30</sup>.

### *Sistema gabaérgico*

Los efectos ansiolíticos y sedantes del etanol han sido relacionados con su unión a los receptores GABA-A<sup>17</sup>. Entre los genes candidatos a la respuesta al alcohol está el receptor GABA-A  $\alpha 6$ . Este gen presenta un polimorfismo por el cual el aminoácido 385 de la proteína cambia de prolina a serina y se asocia a la sensibilidad al alcohol y a las benzodiacepinas<sup>31,32</sup>.

### *Sistema serotoninérgico*

Se ha descrito que los antagonistas del receptor serotoninérgico 5HT<sub>3</sub>, como el ondansetron, bloquean el efecto liberador de dopamina producido por el alcohol en el núcleo *accumbens*<sup>33</sup>. Además, algunos de los efectos de refuerzo del alcohol son mediados por su unión a estos receptores. El estudio de la secuencia nucleotídica de los genes que codifican este receptor (HTR3A y HTR3B), indica que ninguno de ellos parece tener ninguna variante en los individuos secuenciados<sup>34</sup>.

El gen del transportador de serotonina presenta un polimorfismo consistente en una delección/inserción de 44 pares de bases en su región promotora. Los dos alelos tienen diferente eficacia transcripcional. Este polimorfismo ha sido relacionado con un rasgo de personalidad asociada a ansiedad y con la sensibilidad al alcohol<sup>31,35</sup>.

En varones alcohólicos abstinentes se ha observado, por neuroimagen, una reducción en la cantidad de transportadores de serotonina en los núcleos de rafe, que puede ser el resultado de un proceso degenerativo en vez de una neuroadaptación reversible. Esta reducción neurotóxica parece estar limitada a los homocigotos para el alelo más largo. Este polimorfismo ha sido también asociado a una disminución del efecto desagradable producido por el consumo agudo de alcohol, por lo que se considera como un factor de predisposición a su consumo<sup>36</sup>.

La reducción del número de recaptadores de serotonina en el rafe podría asociarse a la pérdida de neuronas serotoninérgicas descrita en este núcleo para alcohólicos crónicos. El que se produzca en los homocigotos del alelo largo podría estar relacionado con su mayor actividad transcripcional. El consumo crónico de alcohol puede hacer que estos sujetos sean más vulnerables a los efectos tóxicos del alcohol, lo que conllevaría la pérdida de neuronas serotoninérgicas<sup>37</sup>.

### Sistema dopaminérgico

La dopamina juega un papel importante en el refuerzo positivo producido por el consumo de alcohol. La presencia de variaciones en alguno de los genes relacionados con la síntesis y degradación de la dopamina, con su recaptador o con los cinco subtipos de receptores que han sido descritos para este neurotransmisor, podrían afectar a la vulnerabilidad a generar una conducta adictiva.

Un polimorfismo en la región 3' no codificadora del gen para el transportador de dopamina (*DAT1*), ha sido asociado con la gravedad de los síntomas de la abstinencia al alcohol<sup>38,39</sup>. Cuando se comparó el número de repeticiones (VNTR) de este polimorfismo con la disponibilidad cerebral de la proteína utilizando una técnica *in vivo*, como la tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT), se encontró que los heterocigotos para 9/10 repeticiones tenían una reducción media de un 22% de la proteína transportadora en el putamen cuando se comparaba con los homocigotos para 10 repeticiones<sup>36</sup>. Estas diferencias genéticas en la disponibilidad de *DAT1* pueden tener importancia clínica durante las primeras fases de la

abstinencia, en la que se producen cambios rápidos en la liberación de dopamina. Ésta podría ser una explicación de la asociación entre este polimorfismo y la gravedad de los síntomas de la abstinencia al alcohol y otros fenómenos clínicos.

Los genes del sistema dopaminérgico más estudiados han sido los que codifican los receptores, especialmente el D2, que es codificado por el gen *DRD2*. En 1990, se estudió en alcohólicos la primera variante identificada en este gen, la *TaqI A*, encontrándose una asociación positiva entre el alelo *TaqI A1* y la vulnerabilidad al alcoholismo<sup>40</sup>. Posteriormente se vio otra variante, *TaqI B*, que también aparecía asociada al alcoholismo<sup>41</sup>. Los resultados obtenidos por diversos grupos de investigación no siempre corroboraron estos resultados.

El polimorfismo *TaqI A* del gen *DRD2*, está localizado en una zona no codificadora del extremo 3' del gen y el *TaqI B* en una zona intrónica. Posteriormente se han descrito otras variaciones en este gen. Algunas de ellas, como por ejemplo las presentes en el exón 7 y en el promotor, no presentan asociación con el alcoholismo, mientras que otra variación intrónica (intrón 6) también ha sido asociada con el alcoholismo<sup>42</sup>.

La asociación con el alcoholismo de un polimorfismo no funcional en el gen *DRD2* no fue replicada en estudios de ligamiento y asociación más amplios y más cuidadosamente controlados, tampoco se encontró asociación entre la variante funcional Ser311Cis de *DRD2* y el alcoholismo<sup>43</sup>. Recientemente se ha descrito un polimorfismo en el promotor para el receptor D2, que es un buen candidato a ser estudiado en estos pacientes<sup>44</sup>.

Cuando una muestra de individuos alcohólicos se compara con una muestra de individuos control en las tres localizaciones relacionadas con el alcoholismo, se observa un mayor aumento significativo de la frecuencia del haplotipo (A1/A2, B1/B2, T/G) que del (A2/A2, B2/B2, G/G).

Estudios realizados en controles con tomografía de emisión de positrones (PET) utilizando el marcador de receptores D2 raclopride mostraron una disminución estadísticamente significativa de la disponibilidad de este receptor en el estriado de individuos control *TaqI A1*, cuando se compara con individuos *TaqI A2*, no observándose ninguna variación en la capacidad de unión de la dopamina a ambas variantes del receptor<sup>45</sup>. Otro estudio en el que se utilizó la misma técnica e idéntico marcador, encontró, en individuos sanos, una disminución significativa de la densidad del receptor de dopamina en sujetos A1+ y B1+, cuando se compararon con sujetos A1— y B1—<sup>46</sup>.

Cuando lo que se mide es el metabolismo energético cerebral utilizando 2-deoxi-glucosa-F18, se observa una disminución significativa del metabolismo de la glucosa en los individuos con el alelo *TaqI A1* comparados con los *TaqI A2* en diversas regiones cerebrales entre las que se encuentran el caudado, putamen y el núcleo *accumbens*<sup>47</sup>. Todos estos datos apuntan hacia una diferencia en la actividad funcional cerebral entre los portadores de ambos tipos de alelos.

### **Influencias del entorno (factores ambientales)**

Una de las posibles explicaciones a los resultados tan contradictorios encontrados en la búsqueda de una relación entre los alelos *DRD2 A1* y el alcoholismo, podría ser el carácter multifactorial de esta enfermedad y las interacciones genes/entorno. Estamos ante un desorden poligénico que implica a una serie de factores genéticos asociados a riesgo, cada uno de los cuales puede contribuir de forma diferente a la variación del fenotipo y cuya expresión está influida por el medio ambiente. Uno de estos factores puede ser el grado de exposición al estrés a que están sometidas las personas portadoras de este alelo. Se ha descrito que en un grupo de hondureños, expuestos a un estresor cultural como es el estrés económico-ocupacional, tienen mayor riesgo de alcoholismo que los que presentan el genotipo A1/A1<sup>48</sup>.

El eje de estrés ha sido relacionado con la predisposición del individuo al consumo de alcohol, vía cortisol, que es una hormona relacionada con este eje, cuyos valores aumentan cuando se viven situaciones extremas, como la marginalidad u otros tipos de traumas emocionales. La existencia de alteraciones en la regulación en este eje, tanto de carácter genético como desarrolladas a lo largo de la vida del individuo, puede alterar el patrón de liberación de esta hormona cuando se enfrenta a determinadas situaciones vitales. En el caso del alcohol, el resultado podría ser una modificación de la respuesta del organismo a su consumo, bien durante el desarrollo de la dependencia o posteriormente en la aparición de las recaídas<sup>49</sup>.

### **Posible implicación del sistema dopaminérgico**

El que el estrés producido por la subordinación social en las hembras de los monos de la especie *cynomolgus* disminuya la cantidad de ARNm para el receptor D2 en el núcleo *accumbens*, sustancia nigra y área tegmental ventral<sup>50</sup>, es una demostración de la

implicación del sistema dopaminérgico en la reactividad a la perturbación de las condiciones ambientales y en las respuestas emocionales<sup>51</sup>.

La intensidad de la modificación producida, y su influencia sobre el consumo de alcohol, puede depender del genotipo *DRD2* presente en el individuo que se expone al estrés. Así, en un estudio realizado sobre los efectos de la exposición en la niñez al estrés familiar sobre el fenotipo *DRD2 A1*, se ha descrito que los sujetos A1— no presentaron ninguna asociación con alcoholismo. El que los sujetos A1+ presentaran asociación, parece indicar que los portadores de este alelo son más sensibles al estrés que los A2+, en relación con la expresión de fenotipos relacionados con el alcoholismo<sup>52</sup>.

Dado que la activación por el etanol del sistema dopaminérgico de recompensa es mediada por los opiáceos, ciertas diferencias de tipo genético en la sensibilidad al alcohol del sistema opioide endógeno pueden ser un factor importante para el desarrollo de una dependencia a su consumo. Se ha descrito que siete días después de la retirada del alcohol se produce una respuesta de la hormona de crecimiento (GH), inducida por apomorfina, significativamente más alta en los heterocigotos A118 G que en los homocigotos A118A para el polimorfismo A118G del receptor  $\mu$  de opioides de tipo 1. Este tipo de respuesta no se reproduce cuando el experimento se repite tres meses después<sup>53</sup>.

El que la medida de la liberación de la GH sea un indicador indirecto de la sensibilidad dopaminérgica central, refuerza la idea de una actividad reducida de las neuronas dopaminérgicas en los portadores de la variante del receptor  $\mu$  de opioides de tipo 1. El que a los 3 meses no haya diferencias entre los dos subgrupos parece indicar la existencia de factores compensadores, que adaptan las neuronas dopaminérgicas a una nueva homeostasis. En ese tránsito, la forma de producirse las correspondientes modificaciones puede variar en dependencia del (los) alelo(s) portador(es) para uno o varios genes implicados en el proceso. Dos de los factores implicados en la adaptación de las neuronas dopaminérgicas podrían ser los receptores  $\mu$  y las neuronas endorfinicas. Este tipo de neuronas regula tanto la neurotransmisión dopaminérgica mesolímbica como la liberación de GH, por lo que la alteración de la respuesta de la GH podría estarnos indicando la variación dopaminérgica en el sistema de recompensa.

Los portadores del genotipo A118G presentan una alteración, en la actuación del eje de estrés, cuando éste se activa con naltrexona. La administración de este antagonista  $\mu$  produce una respuesta de cortisol

mayor en los portadores. También hay una diferencia significativa entre A118A y A118G en la pendiente del aumento de la liberación de ACTH entre los 60 y 90 min, así como en la velocidad de disminución después de los 90 min<sup>54</sup>.

La posible explicación a este efecto de la naltrexona radica en la regulación ejercida por la  $\beta$ -endorfina sobre la secreción de las hormonas de estrés. Las neuronas CRF positivas del núcleo paraventricular del hipotálamo expresan el receptor  $\mu$  y son moduladas por un tono inhibitorio impuesto por neuronas  $\beta$ -endorfinas procedentes del núcleo arqueado<sup>55</sup>. Los antagonistas opiáceos bloquearán esta inhibición, lo que implica la liberación de ACTH y de cortisol. En el caso del polimorfismo A118G, el aumento de afinidad del receptor  $\mu$  por  $\beta$ -endorfina, producido por el polimorfismo, puede producir un aumento de la inhibición tónica del eje, por lo que la actuación de la naloxona podría inducir una activación más grande de la liberación de ACTH y de cortisol.

### Búsquedas genómicas de genes asociados

Otro abordaje experimental a la hora de intentar conocer los factores genéticos asociados a una enfermedad es el análisis de ligamiento paramétrico (se establece el modo de herencia: dominante o recesiva) o no paramétrico. En el análisis de ligamiento se rastrea el genoma de los individuos mediante marcadores genéticos polimórficos conocidos (microsatélites) intentando delimitar zonas compartidas por los individuos afectados por la enfermedad en estudio. Una vez localizadas estas zonas, se buscan los genes posicionados que con mayor probabilidad están implicados en la enfermedad para proceder a un análisis exhaustivo a

través de la secuenciación para la búsqueda de mutaciones y/o genotipado de polimorfismos.

En familias con alcoholismo se ha rastreado el genoma de familias en base a endofenotipos como la amplitud de la onda P300. Se ha encontrado ligamiento a los cromosomas 2, 5, 6 y 17, cabe destacar la localización de genes como el gen del receptor ionotrópico de glutamato en la zona de ligamiento del cromosoma 6 y la de las cadenas b y g del receptor de acetilcolina en la zona de ligamiento del cromosoma 2. En otro estudio se ha encontrado ligamiento con los cromosomas 16, 3, 7 y 13<sup>56</sup>.

### Conclusiones

La identificación de todos los genes implicados en los caracteres humanos normales y patológicos de la conducta permitirá definir perfiles genéticos de riesgo de predisposición a los diferentes trastornos adictivos. Esto ayudará tanto a los pacientes como a sus familiares sanos para prepararlos de manera preventiva, clínica y emocional. Por otra parte, estamos ante el inicio de la etapa posgenómica de la genética molecular humana en la que se pretende conocer la secuencia completa de nuestro genoma y todas las variantes responsables de la influencia genética en el comportamiento. Estos avances y las nuevas técnicas de análisis que también se están desarrollando facilitarán la identificación de genes asociados al alcoholismo. Estos genes, que podrían ser la diana en el tratamiento con nuevos fármacos, serían la base del diseño de nuevas terapias farmacológicas. Además, la inclusión del estudio genético en los ensayos clínicos nos acercaría a la medicina personalizada que se adecua al genotipo individual con el fin de incrementar el éxito en el tratamiento farmacológico.

### Bibliografía

1. Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, Crowe RR, Hesselbrock V, Nurnberger Jr J, et al. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:982-8.
2. Goedde HW, Agarwal DP, Fritze G, Meier-Tachmann D, Singh S, Beckmann G, et al. Distribution of ADH2 and ALDH genotypes in different populations. *Hum Genet* 1992;88:344-6.
3. Bosron WE, Ehrig T, Li TK. Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism. *Semin Liver Dis* 1993;13:126-35.
4. Monteiro MG, Klein JL, Schuckit MA. High levels of sensitivity to alcohol in young adult Jewish men: a pilot study. *J Stud Alcohol* 1991;52:464-9.
5. Thomasson HR, Edenberg HJ, Crabb DW, Mai XL, Jerome RE, Li TK, et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. *Am J Hum Genet* 1991;48:677-81.
6. Chen CC, Lu RB, Chen YC, Wang MF, Chang YC, Li TK, et al. Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol-metabolism genes in protection against alcoholism. *Am J Hum Genet* 1999;65:795-807.

7. Higuchi S, Matsushita S, Murayama M, Takagi S, Hayashida M. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and the risk for alcoholism. *Am J Psychiatry* 1995;152:1219-21.
8. Takeshita T, Mao XQ, Morimoto K. The contribution of polymorphism in the alcohol dehydrogenase ( subunit to alcohol sensitivity in a Japanese population. *Hum Genet* 1996;97:409-13.
9. Chen YC, Lu RB, Peng GS, Wang MF, Wang HK, Ko HC, et al. Alcohol metabolism and cardiovascular response in an alcoholic patient homozygous for the ALDH2\*2 variant gene allele. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1853-60.
10. Osier M, Pakstis AJ, Kidd JR, Lee JF, Yin SJ, Ko HC, et al. Linkage disequilibrium at the ADH2 and ADH3 loci and risk of alcoholism. *Am J Hum Genet* 1999;64:1147-57.
11. Wall TL, Peterson CM, Peterson KP, Johnson ML, Thomasson HR, Cole M, et al. Alcohol metabolis in asian-american men with genetic polymorphisms of aldehyde dehydrogenase. *Ann Intern Med* 1997;127:376-9.
12. Chen WJ, Loh EW, Hsu YPP, Chen CC, Yu JM, Cheng ATA . Alcohol metabolizing genes and alcoholism among Taiwanese Han men: independent effects of ADH2, ADH3 and ALDH2. *Br J Psychiatry* 1996;168:762-7.
13. Maruyama K, Takahashi H, Matsushita S, Nakano M, Harada H, Otsuki M, et al. Genotypes of alcohol-metabolizing enzymes in relation to alcoholic chronic pancreatitis in Japan. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:85S-91S.
14. Tsutsumi M, Wang JS, Takase S, Takada A. Hepatic messenger RNA contents of cytochrome P4502E1 in patients with different P4502E1 genotypes. *Alcohol* 1994;29 (Suppl 1):29-32.
15. 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.
16. Radel M, Goldman D. Pharmacogenetics of alcohol response and alcoholisms: the interplay of genes and environmental factors in threshold for alcoholism. *Drug Metab Dispos* 2001;29:489-94.
17. Hoffman PL, Tabakoff B. Alcohol dependence: a commentary on mechanisms. *Alcohol* 1996;3:333-40.
18. Zimprich A, Kraus J, Wöltje M, Mayer P, Rauch E, Höllt V. An allelic variation in the human prodynorphin alters stimulus-induced expression. *J Neurochem* 2000;74:472-7.
19. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1993;54:876-80.
20. Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human (-opioid receptor gene alters (-endorphin binding and activity: Possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:9608-13.
21. Kreek MJ. Opioid receptors: some perspectives from early studies of their role in normal physiology. Stress responsivity and in specific addictive diseases. *J Neurochem Res* 1996;21:1469-88.
22. Bergen AW, Kokoszka J, Peterson R, Long JC, Virkkunen M, Linnoila M, et al. (-opioid receptor gene variants: lack of association with alcohol dependence. *Mol Psychiatry* 1997;2:490-4.
23. Town T, Abdullah L, Crawford F, Schinka J, Ordorica PI, Francis E, et al. Association of a functional (-opioid receptor allele (+118A) with alcohol dependency. *Am J Med Genet* 1999;88:458-61.
24. Comings DE, Muhleman D, Gade R, Johnson P, Verde R, Saucier G, et al. Cannabinoid receptor gene (CNR1): association with IV drug use. *Mol Psychiatry* 1997;2:161-8.
25. Johnson JP, Muhleman D, MacMurray J, Gade R, Verde R, Ask M, et al. Association between the cannabinoid receptor gene (CNR1) and the P300 event-related potential. *Mol Psychiatry* 1997;2:169-71.
26. Katsanis J, Iacono WG, McGue MK, Carlson SR. P300 event-related potential heritability in monozygotic and dizygotic twins. *Psychophysiology* 1997;34:47-58.
27. Jonkman LM, Kemner C, Verbaten MN, Koelega HS, Camfferman G, vd Gaag RJ, et al. Event-related potentials and performance of attention-deficit hyperactivity disorder: children and normal controls in auditory and visual selective attention tasks. *Biol Psychiatry* 1997;41:595-611.
28. Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Norman D, Lapey KA, et al. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1792-8.
29. Ponce G, Hoenicka J, Rubio G, Ampuero I, Jiménez-Arriero MA, Rodríguez-Jiménez R, et al. Association between cannabinoid receptor gene (CNR1) and childhood attention deficit/hyperactivity disorder in Spanish male alcoholic patients. *Mol Psychiatry* 2003.
30. Schmidt LG, Samochowiec J, Finckh U, Fiszer-Piosik E, Horodnicki J, Wendel B, et al. Association of a CB1 cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism with severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2002;65:221-4.
31. Schuckit MA, Mazzanti C, Smith TL, Ahmed U, Radel M, Iwata N, et al. Selective genotyping for the role of 5HT2A, 5HT2C and the GABA-A (6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: A pilot study. *Biol Psychiatry* 1999;45:647-51.
32. Iwata N, Cowley D, Radel M, Roy-Byrne P, Goldman D. A pro385Ser substitution in the ABA-A receptor (6 subunit gene associates with benzodiazepine sensitivity. *Am J Psychiatry* 1999;156:1447.
33. Campbell AD, McBride WJ. Serotonin-3 receptor and ethanol-stimulated dopamine release in the nucleus accumbens. *Pharmacol Biol Behav* 1995;51:835-42.
34. Davies PA, Pistis M, Hanna MC, Peters JA, Lambert JJ, Hales TG, et al. The 5HT3B subunit is a major determinant of serotonin-receptor function. *Nature* 1999;397:359-63.
35. Lesch KP, Mossner R. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental and neurodegenerative disorders? *Biol Psychiatry* 1998;44:179-92.
36. Heinz A, Goldman D, Jones DW, Palmour R, Hommer D, Gorey JG, et al. Genetic effects on striatal dopamine transporter availability. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:132-9.
37. Heinz A, Goldman D. Genotype effects on neurodegeneration and neuroadaptation in monoaminergic neurotransmitter systems. *Neurochem Int* 2000;37:425-32.
38. Schmidt LG, Harms H, Kuhn S, Rommelspacher H, Sander T. Modification of alcohol withdrawal by the A9 allele of the dopamine transporter gene. *Amer J Psychiatry* 1998;155:474-8.

39. Ueno S, Nakamura M, Mikami M. Identification of a novel polymorphism of the dopamine transporter (DAT1) gene and significant association with alcoholism. *Mol Psychiatry* 1999;4:552-7.
40. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaren P, et al. Allelic association of the human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *J Am Med Assoc* 1990;263:2055-60.
41. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Ozkaragoz T, et al. Genetic predisposition in alcoholism: association of the D2 receptor TaqI B RFLP in severe alcoholism. *Alcohol* 1993;10:59-67.
42. Noble EP, Zhang X, Ritchie TL, Sparkes RS. Haplotypes at the DRD2 locus and severe alcoholism. *Amer J Med Genetics* 2000;96:622-31.
43. Goldman D, Urbanek M, Guenther D, Robin R, Long JC. A functionally deficient DRD2 variant (Ser311Cys) is not linked to alcoholism and substance abuse. *Alcohol* 1998;16:47-51.
44. Ishiguro H, Arimani T, Saito T. Association study between the -141C Ins/Del and TaqI. A polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:845-8.
45. Pohjalainen T, Rinne JO, Nägren K, Lehtikainen P, Anttila K, Syvälahti EKG, et al. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1998;3:256-60.
46. Jönsson EG, Nothen MM, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y, Pruessing P, et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1999;4:290-6.
47. Noble EP, Gottschalk LA, Fallon JH, Ritchie TL, Wu JC. D2 dopamine receptor polymorphism and brain regional glucose metabolism. *Am J Med Genet* 1997;74:162-6.
48. Madrid GA, MacMurray J, Lee JW, Anderson BA, Comings DE. Stress as a mediating factor in the association between the DRD TaqI polymorphism and alcoholism. *Alcohol* 2001;23:117-22.
49. Piazza V, Le Moal M. Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids and dopaminergic neurons. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:359-78.
50. Shively CA. Social subordination stress, behavior, and central monoaminergic function in female cynomolgus monkeys. *Biol Psychiatry* 1998;44:882-891.
51. Pani L, Porcella A, Gessa GL. The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. *Mol Psychiatry* 2000;5:4-21.
52. Berman SM, Noble EP. The D2 dopamine receptor (DRD2) gene and family stress: interactive effects on cognitive functions in children. *Behav Genet* 1997;27:33-43.
53. Rommelspacher H, Smolka M, Schmidt LG, Samochowiec J, Hoehe M. Genetic analysis of the (-)-opioid receptor in alcohol-dependent individuals. *Alcohol* 2001;23:129-135.
54. Wand GS, McCaul ME, Yang X, Reynolds J, Gotjen D, Lee S, et al. The mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) alters HPA axis activation induced by opioid receptor blockade. *Neuropsychopharmacol* 2001;26:106-14.
55. Wand GS, Mangold D, El Deiry S, McCaul ME, Hoover. Family history of alcoholism and hypothalamic opioidergic activity. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1114-9.
56. Porjesz B, Begleiter H, Wang K, Almasy L, Chorlian DB, Stimus AT, et al. Linkage and linkage disequilibrium mapping of ERP and EEG phenotypes. *Biol Psychol* 2002;61:229-48.

## FE DE ERRATAS

La comunicación «Dual Diagnosis from A Mental Health Perspective: The West End Experience», *Trastornos Adictivos* 2003;5(2):185, que aparece publicada en el apartado de Posters presentada al I Congreso Europeo de Trastornos Adictivos, debería aparecer en el apartado de Comunicaciones ya que se trató de una comunicación oral presentada en dicho Congreso.