

# GENÉTICA DEL TABAQUISMO

*Juan Luis Rodríguez Hermosa, Myriam Calle Rubio, José Luis Álvarez-Sala Walther*

## RESUMEN

La dependencia a la nicotina es un fenómeno complejo del comportamiento humano, resultado de la interrelación de factores genéticos y factores ambientales, lo que determina que algunas personas tengan una mayor predisposición para llegar a convertirse en fumadores. Los progresos en el campo de la genética, el conocimiento completo del genoma humano y los avances en la tecnología genética, han permitido progresar en la localización e identificación de los genes que predisponen a comenzar a fumar y a la dependencia a la nicotina, conocer algo más sobre los mecanismos por los que actúan, bien directamente o bien por modificaciones en las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas de la nicotina, su interacción con los factores ambientales y las posibles diferencias en sexos o razas.

En el presente capítulo repasaremos las evidencias disponibles en la actualidad sobre la influencia de los genes en el tabaquismo, tanto en el inicio a fumar, como en el mantenimiento del hábito tabáquico.

## INTRODUCCIÓN

El tabaquismo es una de las principales causas prevenibles de morbimortalidad en los países desarrollados. A pesar de los esfuerzos realizados en las últimas décadas en la prevención y control del tabaquismo, un elevado porcentaje de la población continua fumando. Alrededor del 60 al 70 % de los fumadores desean dejar de fumar, sin embargo las tasas de abandono mantenido no superan el 20 a 30 %. Un gran número de fumadores ven muy difícil conseguir abandonar definitivamente el

hábito tabáquico, a pesar de que ellos quieren renunciar a fumar.

La adicción a la nicotina es un fenómeno complejo del comportamiento humano en la que influyen los efectos de varios sistemas neurológicos. Está demostrado que la nicotina produce un aumento en la actividad dopaminérgica y en su liberación, lo que facilita un reforzamiento para un nuevo consumo de nicotina. Además, los efectos de la nicotina sobre otros neurotransmisores, como el colinérgico, gabaérgico, noradrenérgico y serotoninérgico, pueden ayudar en el desarrollo de la dependencia a la nicotina<sup>(1)</sup>.

No cabe duda de que en el tabaquismo ejercen gran influencia los factores sociales o ambientales, con especial efecto sobre los más jóvenes, que es cuando suele iniciarse el consumo de tabaco, a través de la publicidad agresiva de las compañías tabaqueras, el ejemplo de padres y educadores, personajes públicos y amistades con las que se relacionen. Todas esas influencias “exteriores” que recibe el individuo van a predisponer para que se convierta en fumador o no fumador. Pero también existe una predisposición individual por la cual puede ser más sensible a la adicción a la nicotina, y por la que tiene más riesgo de convertirse en fumador, tener mayor dependencia o suponerle mucho más esfuerzo que a otros conseguir dejar el tabaco. Mientras que en el inicio al tabaquismo los factores sociales tienen una influencia importante, donde la contribución de los factores genéticos se ha cifrado en alrededor del 50 %; en el mantenimiento del hábito los principales predictores son la dependencia a la nicotina y el bajo nivel educativo sobre el tabaco, con un

mayor peso de la genética en este aspecto que puede llegar al 70 %<sup>(2,3)</sup>.

Se investiga sobre los genes que intervienen en el metabolismo de la nicotina, la captación o el transporte de dopamina y serotonina. Además, alguno de esos genes se ha vinculado con enfermedades psiquiátricas, como la esquizofrenia. No debemos olvidar que la dependencia a la nicotina se considera dentro de los trastornos mentales en la última clasificación de enfermedades. Además, la asociación de la adicción al tabaco con otras enfermedades mentales es evidente, como ocurre con los trastornos afectivos o con la esquizofrenia, en lo cual pueden interferir a su vez factores genéticos y ambientales<sup>(4)</sup>.

Por estos motivos es necesario el desarrollo de nuevas líneas de tratamiento que ayuden a los fumadores a dejarlo. Tras los avances conseguidos en los campos de la biología molecular y la genética, las investigaciones más recientes se centran en intentar conocer mejor la base genética de la adicción a la nicotina. Con ello se espera conseguir desarrollar nuevas estrategias para afrontar la deshabituación tabáquica, identificar a los fumadores que con mayor probabilidad se podrán beneficiar de las mismas y escoger el tratamiento más apropiado para cada uno de nuestros pacientes<sup>(2, 5-7)</sup>.

## ESTUDIOS GENÉTICOS

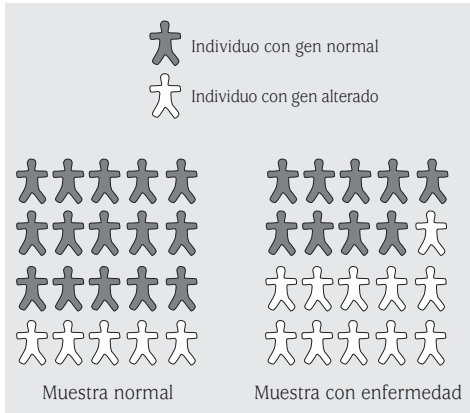
La contribución genética a la diferente conducta tabáquica de las personas se está investigando desde hace años, con algunas evidencias consistentes. Estudios genéticos, tanto en animales como en humanos, con el análisis de muestras de población, hermanos gemelos, familias o regiones de los cromosomas que pueden contener genes relevantes, han demostrado un papel importante de los factores genéticos en la dependencia a la nicotina y al alcohol. A pesar de todo, los intentos de aclarar el papel concreto de determinadas variaciones genéticas han tenido un éxito desigual. El riesgo de algunos sujetos para sufrir esta dependencia es el resultado de la interacción de múltiples genes sumado a la influencia de

los factores ambientales. La falta de evidencia de algunos estudios puede explicarse por las mezclas étnicas en la población de estudio o la falta de identificación de algunos factores que actuarían como confundidores o modificadores del verdadero riesgo genético<sup>(8,9)</sup>.

Para analizar la aportación genética al tabaquismo se realizan investigaciones diversas. Hay estudios en individuos que comparten gran parte de sus genes, como gemelos, hermanos o familiares. Otros estudios de casos-control comparan a personas afectadas y no afectadas; consideramos que un alelo de un gen está asociado a un determinado rasgo cuando ocurre con una frecuencia significativamente mayor entre los afectados que entre los controles. Los estudios en animales tienen la ventaja de poder observar un gran número de sujetos sometidos a unas condiciones controladas y sin las limitaciones éticas de los estudios en humanos.

## Estudios poblacionales

Algunas enfermedades graves, pero raras, son expresión de una alteración en un único gen, como la fibrosis quística, la hemofilia o la enfermedad de Huntington; en estos trastornos el medio ambiente juega un papel menor en la progresión de la enfermedad. Por el contrario, otras enfermedades comunes, que afectan a un porcentaje importante de la población, como la diabetes, el asma o la enfermedad de Alzheimer, son originadas por la compleja interacción del ambiente con múltiples genes, llamados genes de susceptibilidad, que son aquellos que confieren un riesgo aumentado para una enfermedad, pero que no es suficiente por sí mismo para producirla. En este grupo incluimos la dependencia a la nicotina, la susceptibilidad para llegar a ser fumador e, incluso, para llegar a desarrollar una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Por último, otras enfermedades se producen por influencia principalmente ambiental, en la que los genes desempeñan una acción menor, como es el caso de las infecciones.



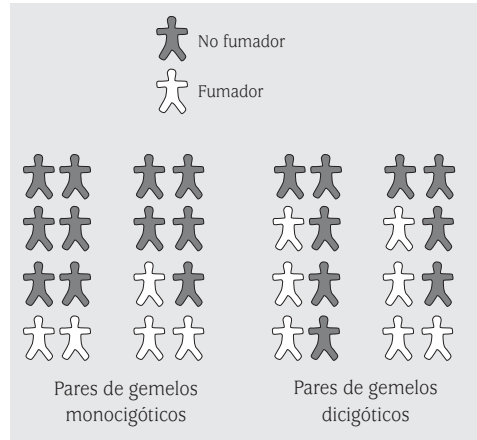
**FIGURA 1.** Asociación de polimorfismos con enfermedad.

Para un gen determinado, algunos individuos tienen una secuencia normal (gris), mientras que otros tienen una secuencia alterada o polimorfismo (blanco). Si analizamos una muestra de población normal, no afecta de enfermedad, encontraremos a un mayor número de individuos con la secuencia normal (gris). Si analizamos una muestra de población que tiene la enfermedad y encontramos que existe una proporción significativamente mayor de individuos que tienen la secuencia alterada (blanco), es sugerente de que dicha alteración se asocia con la enfermedad en estudio.

Cuando un gen determinado tiene una secuencia alterada, diferente a la que aparece en la mayoría de la población, decimos que tiene un polimorfismo de ese gen. Si al estudiar una muestra de un grupo de pacientes con una enfermedad determinada observamos que la proporción de individuos que tienen un polimorfismo es significativamente mayor a la que existe en la población normal, es sugerente de que dicha alteración genética se asocia con la enfermedad en estudio (Fig. 1).

**Estudios en gemelos**

Los estudios en pares de gemelos es un diseño habitual en la búsqueda de causas genéticas de distintas enfermedades. Dos gemelos monocigóticos tienen menores diferencias genéticas entre sí que dos gemelos dicigóticos. Al investigar una característica concreta de un sujeto (por ejemplo, si es o no fumador),



**FIGURA 2.** Estudios en pares de gemelos.

La concordancia de un rasgo concreto (fumador o no fumador) es mayor entre los gemelos monocigóticos que entre los gemelos dicigóticos. Es probable que dicho rasgo esté influenciado por los genes.

decimos que dos gemelos son concordantes respecto a ese rasgo, si los dos tienen ese mismo rasgo (es decir, si los dos son fumadores o los dos no son fumadores). Si la concordancia de un rasgo concreto es mayor entre los gemelos monocigóticos que entre los gemelos dicigóticos es probable que dicho rasgo esté influenciado por los genes. Si, por el contrario, la concordancia de ese rasgo es igual entre gemelos monocigóticos y dicigóticos, lo más creíble es que el rasgo sea influenciado por factores ambientales (Fig. 2).

En la década de los años 50, Fisher observó que la concordancia de fumadores era mayor entre los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos, tanto entre los hombres como entre las mujeres<sup>(10,11)</sup>, y confirmado posteriormente por otros autores y en otros grupos de población<sup>(5,12-17)</sup>. Mientras que los datos iniciales insinuaban una leve influencia de la herencia en el tabaquismo, las investigaciones más recientes son más robustas, incluyen muestras más grandes, mejor caracterización del fenotipo y modelos más sofisticados para el análisis de datos. Diversos estudios han encontrado una influencia significativa de la

genética en distintos aspectos de la conducta de fumar, como en la iniciación al hábito, en la persistencia de fumar y en el número de cigarrillos consumidos<sup>(12-17)</sup>.

Carmelli et al. analizaron 4.960 pares de gemelos, veteranos de la 2ª Guerra Mundial, seguidos durante 16 años, y comprobaron que las tasas de concordancia de fumadores, ex-fumadores y los que nunca habían fumado, eran significativamente mayores entre los monocigóticos que entre los dicigóticos<sup>(12, 13)</sup>.

Un metaanálisis que incluyó a más de 17.000 gemelos criados juntos concluyó que la influencia en el tabaquismo de la genética suponía un 56 %, el ambiente familiar contribuía un 26 % y los factores ambientales individuales, sólo un 20 %<sup>(15)</sup>.

En global, se estima que el porcentaje de contribución de los factores genéticos al tabaquismo está entre el 46 y el 84 %, según los trabajos anteriormente referidos, y esa cifra es comparable a la de otras enfermedades como el asma, la hipertensión y el alcoholismo. En algunos trabajos se emplean las tasas de concordancia global, que estima la diferencia de concordancia entre monocigóticos y dicigóticos. Si dicha tasa global es superior a 1 se considera una posible influencia genética. La mayoría de los artículos obtenían tasas globales entre 1,3 y 1,6, lo que indica un moderado efecto de los factores genéticos en el hábito de fumar.

Los hallazgos descritos tienen la limitación de que se asume que los gemelos monocigóticos y dicigóticos están expuestos a similares condiciones ambientales entre ellos; sin embargo, algunos estudios demuestran que los pares de gemelos monocigóticos comparten un ambiente más similar que los dicigóticos, lo que podría aumentar erróneamente los resultados de concordancia entre sí. No obstante, también hay evidencias de gemelos criados por separado que obtienen unos resultados similares respecto al papel de la genética<sup>(18)</sup>.

### Estudios en animales

Las restricciones para la manipulación genética en humanos hace que sean necesari-

os los estudios en animales para determinar la influencia biológica de determinados genes en la adicción a la nicotina.

Las cepas endogámicas, producidas por el apareamiento dentro de la familia, son homogóticas para todos los genes, es decir, todos los individuos son genéticamente idénticos. Varios estudios con estas cepas encontraron diferencias en la sensibilidad y en los efectos fisiológicos ante la nicotina. Estas diferencias se atribuyen, en parte, a la diferencia en el número de receptores de nicotina<sup>(19-21)</sup>.

Los resultados sugieren que los humanos también podrían diferir, por razones genéticas, en su sensibilidad a la nicotina, en el desarrollo de tolerancia o de efectos gratificantes ante la nicotina. Probablemente las personas que son resistentes a los efectos tóxicos de la nicotina, y sensibles a los efectos placenteros de la misma, es más probable que lleguen a ser adictos a la nicotina si comienzan a fumar<sup>(22)</sup>.

Al utilizar un ligando de los receptores nicotínicos existían mayores probabilidades de provocar un ataque inducido por la nicotina cuantos más receptores estaban unidos a este ligando (bungarotoxina)<sup>(23,24)</sup>.

En determinados experimentos se reemplazan genes específicos por otros alterados o inactivos. Al analizar los defectos bioquímicos que sufre ese animal podemos saber la función de la proteína expresada por el gen sustituido. De este modo, Picciotto et al.<sup>(25)</sup> descubrieron que la subunidad neuronal nicotínica  $\beta 2$  del receptor colinérgico puede mediar el refuerzo de las propiedades de la nicotina, mientras que la subunidad  $\alpha 7$  interviene en las acciones nicotínicas en el hipocampo.

Otra línea de trabajo consiste en introducir un segmento de DNA de un organismo diferente en otro animal, con el fin de buscar receptores específicos que intervienen en la adicción a la nicotina. Así, los ratones transgénicos que sobreexpresan un enzima, la tirosina hidroxilasa, que es una enzima limitante de la síntesis de dopamina, parecen ser menos sensibles a los efectos fisiológicos de la nicotina.

No obstante, no debemos olvidar que la manipulación genética puede producir múltiples cambios fenotípicos insospechados, lo que limita la validez de esas investigaciones y su aplicabilidad en humanos.

### GENES QUE INTERVIENEN EN EL TABAQUISMO

A través de los estudios del genoma y los análisis de asociación en diferentes poblaciones humanas se han localizado 15 loci en 8 cromosomas donde se albergan los genes de la susceptibilidad a las sustancias adictivas, entre ellas la nicotina. Se han encontrado polimorfismos en genes que codifican sustancias implicadas en la adicción al tabaco, como el citocromo P450, el receptor de dopamina, el transportador de dopamina y transportadores de serotonina<sup>(6,26)</sup>.

#### Metabolismo de la nicotina

La nicotina es metabolizada en el hígado por medio del grupo de enzimas del citocromo P-450 (CYP), y se convierte en cotinina para excretarse posteriormente en orina. Dentro del grupo de enzimas CYP los más interesantes son el CYP2A6 y el CYP2D6. Las variaciones de los genes que codifican estas enzimas pueden determinar diferencias en el comportamiento ante el tabaco.

En el hombre, el 70-80% de la nicotina es metabolizada por el CYP2A6, del que se han identificado tres variantes: una normal, el CYP2A6\*1, y otras dos asociadas con una actividad reducida de dicho enzima. La presencia de esas variantes anormales del CYP2A6 son menos frecuentes entre los fumadores, y aquellos individuos que los portaban fumaban menos cigarrillos al día y tenían mayores probabilidades de éxito en el abandono del tabaco, lo que confiere un carácter protector al CYP2A6\*2 y 3 frente a la dependencia de la nicotina<sup>(27)</sup>. También se ha descubierto que el CYP2A6 activa sustancias procarcinógenas del tabaco, lo que puede suponer un aumento del riesgo de cáncer<sup>(28-30)</sup>.

Los individuos que heredan los dos alelos defectuosos del gen CYP2D6, que corresponden a las variantes \*3, \*4, \*5 y \*16, tienen una menor capacidad para transformar drogas y se les denomina metabolizadores lentos, lo que ocurre en un 3-10% de la población caucásica. Si tienen uno de los alelos normales, \*1 y \*2, son metabolizadores extensos, y si está amplificado el gen de CYP2D6, son metabolizadores ultrarrápidos, el 1-2% de los caucásicos<sup>(31)</sup>. Algunos autores han encontrado que entre la población fumadora existe un porcentaje menor de metabolizadores lentos que en la población global, lo que puede deberse a que aquellos con peor metabolización de la nicotina es más difícil que se conviertan en adictos a la nicotina. En la misma línea, Saarikoski et al. observaron que la prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en los fumadores importantes era 4 veces mayor que en los no fumadores<sup>(32)</sup>. Por el contrario, otros investigadores no obtuvieron diferencias en el CYP2D6 entre fumadores y no fumadores, y postulan que, aunque los defectos de dicho enzima no influyen en si una persona será fumadora o no, sí ejercen acciones sobre la conducta con el tabaco posteriormente<sup>(33-35)</sup>. Aunque se intentó asociar el genotipo de los metabolizadores lentos con un menor riesgo de cáncer de pulmón, diferentes trabajos más recientes no han obtenido diferencias significativas en la probabilidad de cáncer de pulmón entre las distintas variantes del gen CYP2D6<sup>(36-37)</sup>.

Por último, un aumento de la actividad de otro enzima, CYP2B6, en fumadores y alcohólicos puede alterar la sensibilidad a la acción central de drogas y contribuir a la tolerancia a la nicotina<sup>(38)</sup>.

#### Receptores dopaminérgicos

Los mecanismos fisiopatológicos de la adicción, tanto al alcohol, como a la cocaína, a la heroína, a la nicotina, se producen por activación de la vía mesolímbica y, en concreto, por un incremento de la secreción de dopamina en el núcleo *accumbens*. Este aumento

produce efectos placenteros, que constituyen el denominado “sistema de recompensa”<sup>(39)</sup>. La nicotina se une a los receptores nicotínicos que despolarizan las neuronas del área tegmental ventral; estas neuronas liberan dopamina en las proximidades de la sinapsis del núcleo *accumbens*, lo que conlleva una sensación favorable, y facilita la repetición de dicha conducta: una nueva ingesta de nicotina. Por este motivo se han investigado diferentes genes que controlan el metabolismo de la dopamina en la búsqueda de posibles asociaciones con la dependencia a la nicotina.

El primer paso, y limitante en la síntesis de dopamina, es la transformación de tirosina en L-DOPA, por medio de la tirosina-hidroxilasa. Pasa al espacio sináptico, y puede ser recuperada por el transportador de dopamina, que regula así la cantidad de dopamina sináptica, que a su vez puede ser metabolizada por la monoaminoxidasa y por la catecol-o metil-trasferasa, o unirse al receptor dopaminérgico postsináptico, que media la neurotransmisión.

El estudio de un defecto en el gen del receptor de dopamina (DRD2) encontró una mayor prevalencia del alelo DRD2\*A1 en los fumadores y ex-fumadores que en los que nunca habían fumado<sup>(40)</sup>. Además, existe una relación inversa entre la presencia de este alelo defectuoso y la edad de comienzo a fumar y la máxima duración de la abstinencia; es decir, aquellos individuos que portaban el alelo DRD2\*A1 era menos probable que fumasen pero, en caso de que lo hicieran, habían comenzado más tarde en el hábito, y conseguían mayor tiempo sin fumar<sup>(41)</sup>. Se ha sugerido que los que llevan ese alelo tienen un menor número de receptores de dopamina, por lo que necesitarían usar una gran cantidad de nicotina para incrementar la dopamina en la sinapsis, y llegarían a desarrollar tolerancia rápidamente. Trabajos posteriores en chinos, japoneses y otras poblaciones, encontraban una mayor prevalencia de fumadores en los portadores del alelo DRD2\*A2, lo que confirman los resultados previos<sup>(42,43)</sup>.

A pesar de todo, la validez de estos estudios de asociación basados en una población es cuestionada por el posible efecto confundidor que puede ocasionar las diferencias entre distintas etnias en esa población, lo que puede ser la causa de los resultados encontrados. Dentro de una población puede existir una etnia o grupo donde sea más frecuente una determinada alteración genética (por ejemplo, el alelo DRD2\*A1), y los individuos de ese grupo, por el hecho de convivir entre ellos pueden presentar unos rasgos o costumbres sin que tengan relación alguna con los genes (podría ser el hecho de fumar), lo que nos haría obtener una falsa asociación entre dicho alelo y el hábito de fumar. Estudios más recientes, basados en familias para evitar la estratificación de la población, no han encontrado asociación entre las variantes del DRD2 y la adicción a la nicotina<sup>(44)</sup>.

El gen del receptor de dopamina D4 (DRD4) contiene una secuencia polimórfica que consiste en un número variable de 48 pares de bases repetidas. Hace años, un estudio observó que si en un sujeto estaba presente el alelo largo tenía mayor riesgo de fumar y a edad más temprana que en los individuos homocigotos para el alelo corto. Pero este hecho sólo se producía en afroamericanos, y no en la raza blanca. En otro trabajo reciente no se encontraba asociación entre las variaciones del DRD4 y el abuso de sustancias y conductas adictivas<sup>(45)</sup>.

Las investigaciones sobre otros genes del receptor de dopamina son limitadas. El gen del receptor de dopamina D1, y más en concreto sus variaciones alélicas, también parecen implicados en la susceptibilidad genética a conductas adictivas<sup>(46)</sup>. Aunque existía una elevada probabilidad de la implicación del gen del receptor de dopamina D5 o de alguno de sus polimorfismos con la iniciación a fumar, no se han encontrado evidencias de tal asociación; menos probable es la relación con la persistencia del hábito tabáquico<sup>(47)</sup>. Por último, la sensibilización en ratas con infusión continua de nicotina se traducía en aumento



de la expresión del receptor de dopamina D3, sin que se encontraran alteraciones en los receptores D2 y D1<sup>(48)</sup>.

### Proteína transportadora de dopamina

El gen SLC6A3 se expresa por la proteína transportadora de dopamina en la sinapsis neuronal, y sus alteraciones se reflejan en las concentraciones o en las respuestas de la dopamina sináptica. Se han descrito múltiples polimorfismos de este gen. El alelo 9 se asoció con exceso de dopamina, es menos probable en los fumadores, y en aquellos fumadores en los que está suelen haber comenzado a fumar después de los 16 años y han tenido periodos de abandono del tabaco más prolongados. El alelo 10, por el contrario, se relacionó a circunstancias con disminución de dopamina<sup>(49)</sup>.

Además, el gen SLC6A3 se asoció en los fumadores con el gen DRD2-A2, de modo que el incremento de dopamina a nivel de la sinapsis que va ligado al SLC6A3-9 tiene un cierto “efecto protector” frente a la adicción a la nicotina, y esto es más probable que ocurra en los individuos que tienen normal el gen DRD2 (recordemos que el alelo A2 era más frecuente entre los fumadores).

No obstante, los resultados más recientes son más cautos. Primero Sabol et al.<sup>(50)</sup> concluían que el gen SLC6A3 no tenía tanto efecto sobre el inicio del consumo de tabaco, y sí más sobre las posibilidades para dejarlo, y poco después Jorm et al.<sup>(51)</sup> no encontraban suficiente evidencia en dicha relación, lo que nos obliga a esperar resultados más consistentes sobre la relación de dicho gen con el tabaquismo.

### Metabolismo de la dopamina

Los datos de los genes de los distintos enzimas que intervienen en el metabolismo de la dopamina son muy limitados en relación con la dependencia a la nicotina; se ha investigado más su posible relación con otras sustancias de abuso, como el alcohol, o con algunas enfermedades psiquiátricas, como la esquizofrenia o la depresión.

Se ha demostrado una disminución de la monoaminoxidasa A y B en el cerebro de las personas que fuman, y otros autores han asociado un polimorfismo del gen de la monoaminoxidasa B con el tabaquismo. En ese mismo sentido, McKinney et al.<sup>(52)</sup> encontró que las variaciones en los genes de la monoaminoxidasa A y la dopamina- $\beta$ -hidroxilasa permiten predecir si una persona es un fumador importante y cuántos cigarrillos consume; estos dos enzimas ayudan a determinar los requerimientos de nicotina y pueden explicar por qué algunas personas son más propensas a la adicción al tabaco y por qué a algunos les cuesta más dejarlo. La asociación era más fuerte en mujeres y en la raza blanca. Por el contrario, no existía ningún enlace entre la conducta tabáquica y los genes de la tirosina hidroxilasa ni de la catecol-o metil-trasferasa.

### Receptores de nicotina

Los efectos de la nicotina provienen de la activación de receptores de acetilcolina o colinérgicos, de los cuales tanto la nicotina como la acetilcolina son sustancias agonistas y competitivas entre sí. Estos receptores se subdividen en dos tipos:

- *Receptores nicotínicos*, situados en las neuronas del sistema nervioso central, los ganglios del sistema nervioso autónomo y las glándulas suprarrenales. Se distinguen a su vez 4 subtipos: musculares, neuronales sensibles a la  $\alpha$ -bungarotoxina, neuronales resistentes a la  $\alpha$ -bungarotoxina y epiteliales.

- *Receptores muscarínicos*, que están presentes en algunas neuronas del sistema nervioso central, en la placa neuromuscular y en órganos efectoros.

El aumento del número de receptores de nicotina se cree que se debe a un proceso de desensibilización de los mismos ante una exposición prolongada a la nicotina. Cuando estudiamos el nivel de mRNA de los genes de 4 subunidades del receptor de nicotina comprobamos que no varía tras el tratamiento prolongado con nicotina, lo que sugiere que deben

ser regulados, además, por una vía de la proteína kinasa A<sup>(53)</sup>.

Los receptores que tienen más importancia en la adicción a la nicotina son los receptores neuronales resistentes a la  $\alpha$ -bungarotoxina. Hay varios tipos de estos receptores formados por la combinación de 5 subunidades ( $\alpha$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ ), y que se localizan en diferentes lugares y responden a distintos agonistas.

La subunidad  $\alpha 2$  se postuló como necesaria para el refuerzo de las propiedades de la nicotina. Se han descrito varios polimorfismos en el gen de la subunidad  $\alpha 2$  del receptor nicotínico, pero sin que encontraran datos sólidos de relación entre dichos polimorfismos y el inicio o el mantenimiento del hábito tabáquico<sup>(54)</sup>.

Varios estudios genéticos sugerían que alguna de las regiones del cromosoma 15 contenía genes que contribuyen a la etiología de la esquizofrenia, y en dicha zona el gen más investigado ha sido el gen del receptor nicotínico  $\alpha 7$ . Aunque la presencia de dicho gen está disminuida en las autopsias de pacientes afectados de esquizofrenia, no se han encontrado evidencias de su relación con otras enfermedades psiquiátricas ni con el abuso de sustancias<sup>(55)</sup>.

### Serotonina

La administración de nicotina incrementa la liberación de serotonina en el cerebro y puede estimular el sistema serotoninérgico a nivel del hipocampo y la corteza prefrontal. Este efecto es independiente de la respuesta dopaminérgica y es producido, al menos en parte, por la activación de los receptores nicotínicos. Los síntomas de abstinencia cuando el paciente deja de fumar pueden estar modulados parcialmente por la neurotransmisión serotoninérgica<sup>(56,57)</sup>.

La proteína de transporte de la serotonina regula la duración y la amplitud de la neurotransmisión serotoninérgica. Se ha descrito un polimorfismo del gen que regula dicha proteína, con una variante corta y otra larga. La

variante corta se relaciona con una reducción en la expresión de serotonina, pero los resultados sobre su efecto en la conducta tabáquica son contradictorios. Mientras que algunos investigadores no han objetivado diferencias entre fumadores y no fumadores respecto a dicho polimorfismo, en algunos grupos de población sí se asociaba la variante larga con una mayor prevalencia en fumadores<sup>(58)</sup>. Además, puede existir cierta relación entre este gen y los rasgos de personalidad de tipo ansioso y que enlaza, a su vez, con una mayor predisposición de padecer la dependencia de la nicotina.

### CROMOSOMAS QUE INTERVIENEN EN EL TABAQUISMO

Los desarrollos alcanzados en la clonación, hibridación y técnicas secuenciales, han permitido la localización cromosómica de varios genes que intervienen en la neurotransmisión.

Con el estudio de pares de hermanos, y analizando sus características de fumador o no fumador y el número de paquetes-año que consumían, se han llegado a relacionar algunos genes con el tabaquismo. Así, se considera que algunas regiones de los cromosomas 6, 9 y 14 están relacionadas con una mayor vulnerabilidad al tabaco y al alcohol<sup>(59)</sup>. Otros estudios refieren que la herencia de la conducta tabáquica se localiza en el cromosoma 5q, que, además, no está lejos del locus del receptor de dopamina D1<sup>(60)</sup>, y con menor evidencia con los cromosomas 4, 15 y 17.

No obstante, estos datos no son concluyentes, puesto que otro amplio trabajo realizado en Nueva Zelanda no encontró relación de la adicción a la nicotina con varios cromosomas estudiados, lo que puede deberse a influencia ambiental, diferencias poblacionales u otros factores confundidores. Además, cuando las muestras son pequeñas, el efecto de un gen estudiado es débil, o aparece sólo en un reducido grupo de individuos, tenemos menores posibilidades de descubrir una asociación<sup>(61)</sup>.



**CONCLUSIONES**

Los estudios moleculares epidemiológicos sugieren la posible existencia de factores genéticos de la conducta sobre el tabaco. Son múltiples los genes sugeridos para esta relación. Los genes con mayor probabilidad para estar implicados son los genes de los receptores de dopamina, los genes transportadores (dopamina y serotonina) y, en general, cualquiera de los genes relacionados con el metabolismo de la nicotina. Se ha investigado la relación de cualquier alteración en los alelos de estos genes con respecto a la mayor o menor dependencia nicotínica, o con cambios en la personalidad del sujeto, o incluso con enfermedades mentales.

En la actualidad las evidencias disponibles no son definitivas ni concluyentes. En un futuro, los progresos en genética nos pueden permitir mejorar el tratamiento en la deshabituación tabáquica.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH. Nicotine dependence, mid-brain dopamine systems and psychiatric disorders. *Pharmacol Toxicol* 1995; 76: 157-62.
2. Tyndale RF. Genetics of alcohol and tobacco use in humans. *Ann Med* 2003; 35: 94-121.
3. 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.
4. Yoshimasu K, Kiyohara C. Genetic influences on smoking behavior and nicotine dependence: a review. *Journal Of Epidemiology* 2003;13: 183-92.
5. Batra V, Patkar AA, Berrettini WH, Weinstein SP, Leone FT. The genetic determinants of smoking. *Chest* 2003; 123: 1730-9.
6. Li MD. The genetics of smoking related behavior: a brief review. *Am J Med Sci* 2003; 326: 168-73.
7. Lerman C, Niaura R. Applying genetic approaches to the treatment of nicotine dependence. *Oncogene* 2002; 21: 7412-20.
8. Daly AK, Fairbrother KS, Andreassen OA, London SJ, Idle JR, Steen VM. Characterization and PCR-based detection of two different hybrid

- CYP2D7P/CYP2D6 alleles associated with the poor metabolizer phenotype. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 319-28.
9. Lovlie R, Daly AK, Matre GE, Molven A, Steen VM. Polymorphisms in CYP2D6 duplication-negative individuals with the ultrarapid metabolizer phenotype: a role for the CYP2D6\*35 allele in ultrarapid metabolism? *Pharmacogenetics* 2001; 11: 45-55.
10. Fisher RA. Cancer and smoking. *Nature* 1958; 182: 596.
11. Fisher RA. Lung cancer and cigarettes. *Nature* 1958; 182: 108.
12. 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.
13. Carmelli D, Swan GE, Robinette D, Fabsitz RR. Heritability of substance use in the NAS-NRC Twin Registry. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1990; 39: 91-8.
14. Edwards KL, Austin MA, Jarvik GP. Evidence for genetic influences on smoking in adult women twins. *Clin Genet* 1995; 47: 236-44.
15. Sullivan PF, Kendler KS. The genetic epidemiology of smoking. *Nicotine Tob Res* 1999;1 Suppl 2: S51-57.
16. True WR, Heath AC, Scherrer JF, Waterman B, Goldberg J, Lin N, et al. Genetic and environmental contributions to smoking. *Addiction* 1997; 92: 1277-87.
17. Kaprio J, Hammar N, Koskenvuo M, Floderus-Myrhed B, Langinvainio H, Sarna S. Cigarette smoking and alcohol use in Finland and Sweden: a cross-national twin study. *Int J Epidemiol* 1982; 11: 378-86.
18. Kendler KS, Thornton LM, Pedersen NL. Tobacco consumption in Swedish twins reared apart and reared together. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 886-92.
19. Hatchell PC, Collins AC. The influence of genotype and sex on behavioral sensitivity to nicotine in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 1980; 71: 45-9.
20. Robinson SF, Grun EU, Pauly JR, Collins AC. Changes in sensitivity to nicotine and brain nicotinic receptors following chronic nicotine and corticosterone treatments in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1996; 54: 587-93.
21. Morrison CF, Lee PN. A comparison of the effects of nicotine and physostigmine on a measure of activity in the rat. *Psychopharmacologia* 1968; 13: 210-21.

22. Collins AC, Marks MJ. Progress towards the development of animal models of smoking-related behaviors. *J Addict Dis* 1991; 10: 109-26.
23. Marks MJ, Stitzel JA, Collins AC. Genetic influences on nicotine responses. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 33: 667-78.
24. Miner LL, Marks MJ, Collins AC. Classical genetic analysis of nicotine-induced seizures and nicotinic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 231: 545-54.
25. Picciotto MR, Zoli M, Rimondini R, Lena C, Marubio LM, Pich EM, et al. Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature* 1998; 391: 173-7.
26. Lerman C, Berrettini W. Elucidating the role of genetic factors in smoking behavior and nicotine dependence. *Am J Med Genet* 2003; 118B: 48-54.
27. Tyndale RF, Sellers EM. Genetic variation in CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 163-71.
28. Tyndale RF, Sellers EM. Variable CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior and risk. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 548-52.
29. Rao Y, Hoffmann E, Zia M, Bodin L, Zeman M, Sellers EM, et al. Duplications and defects in the CYP2A6 gene: identification, genotyping, and in vivo effects on smoking. *Mol Pharmacol* 2000; 58: 747-55.
30. London SJ, Idle JR, Daly AK, Coetzee GA. Genetic variation of CYP2A6, smoking, and risk of cancer. *Lancet* 1999; 353: 898-9.
31. Alvan G, Bechtel P, Iselius L, Gundert-Remy U. Hydroxylation polymorphisms of debrisoquine and mephenytoin in European populations. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 533-7.
32. 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.
33. Boustead C, Taber H, Idle JR, Cholerton S. CYP2D6 genotype and smoking behaviour in cigarette smokers. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 411-4.
34. Cholerton S, Boustead C, Taber H, Arpanahi A, Idle JR. CYP2D6 genotypes in cigarette smokers and non-tobacco users. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 261-3.
35. Singleton AB, Thomson JH, Morris CM, Court JA, Lloyd S, Cholerton S. Lack of association between the dopamine D2 receptor gene allele DRD2\*A1 and cigarette smoking in a United Kingdom population. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 125-8.
36. London SJ, Daly AK, Leathart JB, Navidi WC, Carpenter CC, Idle JR. Genetic polymorphism of CYP2D6 and lung cancer risk in African-Americans and Caucasians in Los Angeles County. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1203-14.
37. Laforest L, Wikman H, Benhamou S, Saarikoski ST, Bouchardy C, Hirvonen A, et al. CYP2D6 gene polymorphism in caucasian smokers: lung cancer susceptibility and phenotype-genotype relationships. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1825-32.
38. Miksys S, Lerman C, Shields PG, Mash DC, Tyndale RF. Smoking, alcoholism and genetic polymorphisms alter CYP2B6 levels in human brain. *Neuropharmacology* 2003; 45: 122-32.
39. Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH. Nicotine dependence, mid-brain dopamine systems and psychiatric disorders. *Pharmacol Toxicol* 1995; 76: 157-62.
40. Noble EP, St Jeor ST, Ritchie T, Syndulko K, St Jeor SC, Fitch RJ, et al. D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking: a reward gene? *Med Hypotheses* 1994; 42: 257-60.
41. Comings DE, Ferry L, Bradshaw-Robinson S, Burchette R, Chiu C, Muhleman D. The dopamine D2 receptor (DRD2) gene: a genetic risk factor in smoking. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 73-9.
42. Yoshida K, Hamajima N, Kozaki Ki, Saito H, Maeno K, Sugiura T, et al. Association between the dopamine D2 receptor A2/A2 genotype and smoking behavior in the Japanese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 403-5.
43. Wu X, Hudmon KS, Detry MA, Chamberlain RM, Spitz MR. D2 dopamine receptor gene polymorphisms among African-Americans and Mexican-Americans: a lung cancer case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1021-6.
44. Bierut LJ, Rice JP, Edenberg HJ, Goate A, Foroud T, Cloninger CR, et al. Family-based study of the association of the dopamine D2 receptor gene (DRD2) with habitual smoking. *Am J Med Genet* 2000; 90: 299-302.
45. Luciano M, Zhu G, Kirk KM, Whitfield JB, Butler R, Heath AC, et al. Effects of dopamine recep-

- tor D4 variation on alcohol and tobacco use and on novelty seeking: multivariate linkage and association analysis. *Am J Med Genet* 2004; 124B: 113-123.
46. 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: 44-56.
  47. Sullivan PF, Neale MC, Silverman MA, Harris-Kerr C, Myakishev MV, Wormley B, et al. An association study of DRD5 with smoking initiation and progression to nicotine dependence. *Am J Med Genet* 2001; 105: 259-65.
  48. Le Foll B, Díaz J, Sokoloff P. Increased dopamine D3 receptor expression accompanying behavioral sensitization to nicotine in rats. *Synapse* 2003; 47: 176-83.
  49. 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.
  50. Sabol SZ, Nelson ML, Fisher C, Gunzerath L, Brody CL, Hu S, et al. A genetic association for cigarette smoking behavior. *Health Psychol* 1999; 18: 7-13.
  51. Jorm AF, Henderson AS, Jacomb PA, Christensen H, Korten AE, Rodgers B, et al. Association of smoking and personality with a polymorphism of the dopamine transporter gene: results from a community survey. *Am J Med Genet* 2000; 96: 331-4.
  52. McKinney EF, Walton RT, Yudkin P, Fuller A, Haldar NA, Mant D, et al. Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 483-91.
  53. Ishiguro H, Ichino N, Yamada K, Nagatsu T. Nicotine regulates mRNA level of tyrosine hydroxylase gene but not that of nicotinic acetylcholine receptor genes in PC12 cells. *Neurosci Lett* 1997; 228: 37-40.
  54. Silverman MA, Neale MC, Sullivan PF, Harris-Kerr C, Wormley B, Sadek H, et al. Haplotypes of four novel single nucleotide polymorphisms in the nicotinic acetylcholine receptor beta2-subunit (CHRN2) gene show no association with smoking initiation or nicotine dependence. *Am J Med Genet* 2000; 96: 646-53.
  55. Gault J, Hopkins J, Berger R, Drebing C, Logel J, Walton C et al. Comparison of polymorphisms in the alpha 7 nicotinic receptor gene and its partial duplication in schizophrenic and control subjects. *Am J Med Genet* 2003; 123B: 39-49.
  56. Ribeiro EB, Bettiker RL, Bogdanov M, Wurtman RJ. Effects of systemic nicotine on serotonin release in rat brain. *Brain Res* 1993; 621: 311-8.
  57. Awtry TL, Werling LL. Acute and chronic effects of nicotine on serotonin uptake in prefrontal cortex and hippocampus of rats. *Synapse* 2003; 50: 206-11.
  58. Lerman C, Shields PG, Audrain J, Main D, Cobb B, Boyd NR, et al. The role of the serotonin transporter gene in cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 253-5.
  59. Bergen AW, Korczak JF, Weissbecker KA, Goldstein AM. A genome-wide search for loci contributing to smoking and alcoholism. *Genet Epidemiol* 1999; 17 (Suppl 1): S55-60.
  60. Duggirala R, Almasy L, Blangero J. Smoking behavior is under the influence of a major quantitative trait locus on human chromosome 5q. *Genet Epidemiol* 1999; 17 (Suppl 1): S139-44.
  61. Straub RE, Sullivan PF, Ma Y, Myakishev MV, Harris-Kerr C, Wormley B, et al. Susceptibility genes for nicotine dependence: a genome scan and followup in an independent sample suggest that regions on chromosomes 2, 4, 10, 16, 17 and 18 merit further study. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 129-44.