

Visión general de la neurobiología y genética en la adicción a la nicotina

Gloria Pérez-Rubio,^{*,‡} Eryka Urdapilleta Herrera,^{*} Ángel Camarena,^{*} Juan Manuel Reséndiz-Hernández,^{*,‡} Mónica Méndez G,^{*} Alejandra Ramírez Venegas,^{*} Raúl H. Sansores,^{*} Ramcés Falfán-Valencia* ✉

^{*}Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas; [‡]Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM.
Trabajo recibido: 08-VI-2011; aceptado: 22-VI-2011

RESUMEN. La adicción es una enfermedad compleja, afecta al sistema nervioso central, está constituida por un conjunto de síntomas y signos característicos. El origen de la adicción es multifactorial. En el presente artículo se abordan tres aspectos: 1) el conocimiento de las bases químicas relacionadas a las sustancias presentes en el humo de cigarro, 2) la neurobiología del proceso de adicción a la nicotina y 3) una revisión de la literatura de los estudios de asociación genética en dicho proceso. En la presente revisión se buscan los estudios más recientes, se utilizó como herramienta de búsqueda de artículos científicos la base del *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*, de los Estados Unidos, las palabras clave empleadas fueron *nicotine, smoking, dependence, genetic, tobacco, neurobiology* y *GWAS*. El período de publicación revisado fue de enero de 2005 a julio de 2010. En conclusión, existen numerosos estudios que ofrecen evidencia de que el componente genético contribuye en gran medida al riesgo para desarrollar adicción a la nicotina, generando así nuevos conocimientos sobre genes o regiones del genoma que posiblemente antes no habían sido descritas en el proceso adictivo y ahora son un campo nuevo de exploración científica.

Palabras clave: Nicotina, fumar, dependencia, neurobiología, GWAS.

ABSTRACT. Addiction is a complex disease affecting the central nervous system, and consists of a set of characteristic symptoms and signs. The origin of addiction is multifactorial. In this article, we addresses three aspects: 1) knowledge bases related to chemical substances in cigarette smoke, 2) process the neurobiology of nicotine addiction, and 3) a review of recent literature about genetic association studies in the addictive process and related phenotypic traits. Regarding the literature review, was used the search tool based from the National Center for Biotechnology Information (NCBI) of the United States, the key words used were *Nicotine, Smoking, Dependence, Genetic, Tobacco, Neurobiology* and *GWAS*. The revised publication period was from January 2005 to July 2010. In conclusion, there are abundant studies which demonstrate that the genetic component contributes to a large proportion of the risk of developing addiction to nicotine, thus generating new knowledge on genes or genome regions that had not previously been described in the addiction process and now become a new field of scientific exploration.

Key words: Nicotina, smoking, dependence, neurobiology, GWAS.

INTRODUCCIÓN

El consumo del tabaco es un problema de salud pública mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que cada año mueren 5.4 millones de personas que padecen cáncer de pulmón, cardiopatías y otras enfermedades relacionadas al consumo del tabaco. Se estima que de continuar a este ritmo, para el 2030 aumentará a más de ocho millones de muertes anuales por padecimientos relacionados al consumo de tabaco.¹ En México, una de las principales causas de morbilidad hospitalaria relacionada con el consumo del tabaco son los tumores malignos, padecimiento que afecta en mayor proporción a las mujeres; datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) muestran que ellas

inician su consumo en edades más tardías (18.8 años) en comparación con los hombres (16.3 años); por otro lado, a nivel nacional son las mujeres quienes presentan los mayores porcentajes de consumo activo (76.6% contra 52.2% en los hombres). Del total de los exfumadores el 9.9% son mujeres y el 27.8% hombres.²

En el presente artículo se abordan tres aspectos fundamentales: 1) el conocimiento de las bases químicas relacionadas a las sustancias presentes en el humo de cigarro, 2) la neurobiología del proceso de adicción a la nicotina y 3) una revisión de la literatura reciente de los estudios de asociación genética encaminados a esclarecer el papel de las variantes moleculares en dicho proceso adictivo y características fenotípicas relacionadas.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/neumologia>

EL HUMO DEL CIGARRO

La combustión de tabaco libera más de 4,000 sustancias al ambiente, de las cuales aproximadamente 250 son tóxicas o carcinogénicas. El análisis químico del humo del tabaco ha revelado la presencia de elementos radiactivos como el polonio-210 (^{210}Po), tóxicos como el cianuro y tolueno; carcinogénicos como el benceno y el cromo.^{3,4} Uno de los componentes del tabaco responsable de su poder adictivo es la nicotina. Al inhalar el humo del tabaco, el fumador promedio consume entre 1 y 2 mg de tal sustancia por cigarrillo, ésta llega rápidamente a sus niveles máximos en el torrente sanguíneo y penetra en el cerebro, donde se estima que la concentración es cinco veces mayor que en la sangre.^{4,5} Debido a la naturaleza hidrofóbica de la nicotina, puede penetrar las células y por tal razón es difícil determinar su concentración en la sinapsis neuronal.⁶

Inmediatamente después de haberse expuesto a la nicotina, en el fumador se activan las regiones del cerebro que regulan las sensaciones de placer, también conocidas como vías del sistema de recompensa, se libera dopamina y se favorece el refuerzo de la adicción y la búsqueda constante de la sustancia. En el cerebro, una de las sustancias implicadas en el deseo de consumir la droga es el neurotransmisor denominado dopamina. Los efectos agudos que provoca el cigarrillo se disipan rápidamente al igual que las sensaciones de gratificación lo que ocasiona que el fumador continúe dosificándose repetidamente para mantener los efectos de la droga.⁶

NEUROBIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN AL TABACO

El sistema dopaminérgico en el sistema nervioso central (SNC) constituye la principal estructura neurobiológica implicada en el fenómeno de adicción a las drogas. Tal sistema está constituido por diferentes vías y núcleos de todas ellas, la vía mesolímbica es la que se ha relacionado con los procesos de adicción a la nicotina. La vía mesolímbica tiene sus cuerpos neuronales en el área tegmental ventral (ATV) y de aquí emite sus axones hacia el núcleo *accumbens* (NAC). Este último, es trascendental en la adicción a la nicotina pues ha sido claramente demostrado que la nicotina aumenta el flujo de dopamina de manera específica en la zona ventromedial del NAC, este aumento de dopamina estimula la actividad de los circuitos cerebrales que regulan la sensación de placer y satisfacción, además, ejerce un efecto estimulante.⁷ De manera paralela a la hiperactividad dopaminérgica, la liberación de serotonina en fase aguda de consumo de nicotina se ha asociado al fenómeno de recompensa en el NAC. La exposición prolongada desensibiliza el sistema GABAérgico que interviene en la gratificación

y sensibilización de las proyecciones dopaminérgicas, produciendo así la conducta de uso compulsivo de la nicotina.⁸

Por otra parte, la vía amigdalina del sistema noradrenérgico también ha sido relacionada con la adicción a la nicotina, el principal componente de tal sistema es el «*locus coeruleus*», un núcleo eminentemente noradrenérgico implicado en los estados de ansiedad. Matta *et al.*, en 1993 demostraron que la administración de nicotina incrementa la expresión de tirosina hidroxilasa, una enzima implicada en la síntesis de noradrenalina,⁹ también aumenta la actividad del eje hipotálamo-hipofisario produciendo así la hormona liberadora de corticotropina y la hormona adrenocorticotropa. Al dejar de fumar se descarga una gran cantidad de noradrenalina, lo cual se relaciona con situaciones de estrés y respuesta emocional (síndrome de abstinencia).^{7,8}

El sistema glutamatérgico, cuyo mecanismo de acción es la vía dopaminérgica, a través de los aminoácidos excitadores desempeña un papel importante en el proceso de la adicción al activar por medio de la nicotina los receptores NMDA (N-metil D aspartato) manteniendo esta activación y una alargada potenciación de las vías aferentes dopaminérgicas. Además, existe una disminución de la amplitud de la acción del sistema colinérgico, sistema de gran importancia en funciones cognitivas y afectivas. Al alcanzar la nicotina los receptores de acetilcolina del ATV, que se expresan mediante el ácido gamma-aminobutírico (GABA), aumentan la carga inhibitoria y son desensibilizados rápidamente, por lo que disminuye el efecto modulador negativo sobre las neuronas dopaminérgicas aumentando así el efecto excitatorio de éstas.¹⁰

Durante el consumo crónico de la nicotina se desarrolla una sensibilización a la liberación de dopamina mesolímbica, hechos que resultan de gran importancia en el establecimiento de la dependencia crónica y de la abstinencia tras el cese del consumo. En animales de experimentación y en estudios *post mórtem* del cerebro de personas adictas se ha detectado que el consumo crónico suele acompañarse de disminución del número de receptores celulares que responden a la droga (posterior a su internalización) en las neuronas de la vía mesolímbica y se detecta el aumento de factores de transcripción (CREB, Fra-1, delta-Fos β) que se sabe intervienen en la remodelación sináptica. El incremento de la actividad dopaminérgica en ATV se manifiesta por el aumento de marcadores glutamatérgicos y la expresión de tirosina hidroxilasa (TH); en NAC se detecta un incremento en la expresión de AMPc, proteincinasa A (PKA) y delta-Fos β . Existen evidencias de que factores neurotróficos liberados en el ATV, en respuesta al glutamato podrían participar en los cambios sinápticos permanentes, tales

como el factor básico de crecimiento de fibroblastos, el factor neurotrópico derivado del cerebro, la neurotrofina 3 o el factor neutrófico de origen glial. La acción de factores neurotróficos mediaría cambios permanentes en el circuito neuronal del ATV, como modificaciones en el tamaño neuronal, desarrollo de filamentos gliales, atrofia de neurofilamentos, etc.^{10,11}

La nicotina ejerce su efecto a través de receptores específicos que desencadenan una respuesta mediada por diferentes neurotransmisores. En mamíferos, los receptores de nicotina asociados a la adicción son los receptores nicotínicos se localizan principalmente en SNC, ganglios del sistema autónomo y glándulas suprarrenales; se han caracterizado cuatro subtipos (los musculares, neuronales sensibles a α -bungarotoxina, neuronales resistentes a α -bungarotoxina y epiteliales) de los cuales los resistentes a α -bungarotoxina tienen mayor evidencia en la adicción a nicotina, estos últimos forman un pentámero formando un muro que rodea un canal iónico, están constituidos por tres subunidades α , (de ellas se conocen 5 subunidades: $\alpha 2, \alpha 3, \alpha 4, \alpha 5, \alpha 6$) y dos β (se conocen 3 subunidades: $\beta 2, \beta 3, \beta 4$), entre ellas pueden formar múltiples combinaciones para formar el canal; la estructura molecular $\alpha 4$ - $\beta 2$ (cada una codificada por los genes CHRNA4 y CHRNB2, respectivamente) es la más frecuente y de mayor afinidad por la nicotina, se ubica en el hipocampo y ATV de mamíferos, la subunidad $\alpha 4$ ejerce un poderoso control de la secreción de dopamina.^{6,12,13} La activación de los receptores induce la apertura de canales iónicos para permitir el paso de calcio y sodio al interior celular originando así liberación de dopamina, glutamato y noradrenalina, sustancia relacionada con la sensación del placer.^{12,14}

ESTUDIOS GENÉTICOS EN LA ADICCIÓN A LA NICOTINA

En la adicción al tabaco influyen una amplia variedad de factores ambientales, psicosociales y genéticos; al igual que para la edad de inicio, intensidad y cesación del uso de tabaco.

Dentro de la epidemiología genética existen dos abordajes para la búsqueda de genes y variantes genéticas que participan en los rasgos y enfermedades comunes: a) los estudios de ligamiento, los cuales se basan en el estudio de la herencia de marcadores genéticos y fenotipos dentro de familias con individuos afectados; por ejemplo, existen estudios en gemelos los cuales señalan que el componente genético contribuye hasta en un 35%¹⁵ y b) los estudios de asociación genética basados en la identificación de diferencias significativas en la frecuencia de variantes genéticas entre grupos de estudio, generalmente un grupo de casos y uno de con-

troles, el conocimiento de las variantes en estos grupos lleva a la identificación de factores genéticos asociados a riesgo o protección. Este tipo de estudios se enfrentan al hecho de que las enfermedades complejas en relación a sus bases genéticas presentan un escenario más problemático que las enfermedades monogénicas, puesto que incluyen la participación simultánea de varios genes y variantes genéticas (heterogeneidad genética y alélica, respectivamente), el hecho de que una variante genética en particular no es suficiente ni necesaria para que se presente la enfermedad (penetrancia incompleta) y a la existencia de interacciones de los genotipos con el medio ambiente.¹⁶

Con los avances tecnológicos en materia de genómica se han desarrollado estrategias para acelerar la identificación de genes asociados a enfermedades complejas, tales como los estudios de asociación de genoma completo GWAS (del inglés *Genome-Wide Association Studies*), su éxito depende de la correcta selección de grupos a analizar, tamaño de muestra apropiados, validación de resultados por otras metodologías y réplicas de la asociación en otras poblaciones. De muchos de los genes identificados recientemente, no se tenía la «sospecha» de que tuvieran algún papel importante en la biología de la enfermedad en estudio, incluso se han descrito asociaciones con regiones genómicas con función aún desconocida para la enfermedad estudiada. Estos resultados se han logrado en buena medida debido a que los GWAS interrogan desde cientos de miles hasta millones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) a lo largo de todo el genoma, con estrategias que proveen una oportunidad única para la exploración del genoma libre de hipótesis.¹⁷

METODOLOGÍA

Para la presente revisión se utilizó como herramienta de búsqueda de artículos científicos la base del *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*, de los Estados Unidos en su sección de PubMed; las palabras clave empleadas fueron: *nicotine, smoking, dependence, genetic, tobacco, neurobiology* y *GWAS*. El período de publicación revisado para cubrir la parte de estudios genéticos relacionados a la adicción fue de enero de 2005 a julio de 2010.¹⁸ En la tabla 1 se presenta un panorama general de este tipo de estudios y las poblaciones estudiadas en los mismos. A continuación se describen brevemente los artículos empleados para la revisión.

Resultados de la búsqueda

Un total de 169 artículos fueron referidos por el sistema de búsqueda, de ellos fueron seleccionados 48 artícu-

Tabla 1. Panorama general de algunos estudios genéticos asociados a la adicción a nicotina.

Autor	Año	Población	Estrategia de análisis	Gen(es) relevante(s) asociado(s)	Referencia
Thorgeirsson	2008	Caucásica	Gen funcional	<i>CHRNA5, CHRNA3, CHRNB4</i>	13
Saccone	2007	Caucásica	Mapeo fino de gen funcional	<i>CHRNA5, CHRNA3, GABRA4, KCNJ6</i>	14
Liu	2010	Caucásica	Metaanálisis	<i>CHRNA5, CHRNA3, CHRNB4</i>	19
Furberg	2010	Caucásica	Metaanálisis de GWAS	<i>CHRNA3, BDNF, DBH</i>	20
Thorgeirsson	2010	Caucásica	Metaanálisis de GWAS	<i>CHRNB3, CHRNA6, CYP2A6</i>	21
Bierut	2007	Caucásica	GWAS	<i>CHRNA3, NRXN1</i>	22
Caporaso	2009	Caucásica	GWAS	<i>CHRNA5, CHRNA3, MAOA, CPDBI</i>	23
Lou	2007	Europeo-Americana	Gen funcional	<i>GABARAP, DLG4</i>	24
Chu	2009	China	Gen funcional	<i>5-HTT, 5-HTTLPR</i>	25
Ishikawa	1999	Japonesa	Gen funcional	<i>5-HTT</i>	26
Tang	2009	China	Gen funcional	<i>CYP2A6, MAOA</i>	28
Mobascher	2009	Alemana	Gen funcional	<i>CHRM2</i>	29
Sieminska	2009	Polaca	Gen funcional	<i>DRD2, SLC6A3</i>	32
Weiss	2008	Caucásica	Gen funcional	<i>CHRNA5, CHRNA3, CHRNB4</i>	34
Stevens	2008	Caucásica	Gen funcional	<i>CHRNA5, CHRNA3, CHRNB4</i>	35
Stanley	2006	Caucásica	Gen funcional	<i>CHRNB2</i>	36
Etter	2009	Suiza	Gen funcional	<i>CHRNA4, CHRNA5, CHRNB2, CHRNB3</i>	37
Berrettini	2008	Caucásica	Gen funcional	<i>CHRNA5, CHRNA3</i>	38
Li	2008	Caucásica y Afroamericana	Gen funcional	<i>CHRNA4, CHRNB2, BDNF, NTRK2</i>	39
Bierut	2008	Caucásica	Gen funcional	<i>CHRNA5, CHRNA3, CHRNB4</i>	40
Li	2009	Afroamericana	Gen funcional	<i>GABBR1, GABBR2</i>	41

los relevantes en cuanto a la orientación de la presente revisión.

En 2010 Liu y su grupo de trabajo presentaron un metaanálisis de la asociación encontrada en 15q25, cromosoma donde se encuentra el conjunto de genes que codifican para receptores nicotínicos colinérgicos.¹⁹ Furberg en 2010 publicó otro metaanálisis de un GWAS donde encontró regiones génicas particularmente asociadas con la edad de inicio para fumar y otras regiones con asociación significativa para cesar la adicción.²⁰ Thorgeirsson en 2010 publicó un metaanálisis de GWAS donde además de los receptores nicotínicos también relacionan los genes que codifican para enzimas que metabolizan la nicotina con la adicción al tabaco.²¹ Los resultados de la búsqueda incluyeron dos artículos de GWAS de los cuales uno identifica nuevas regiones génicas

asociadas a la dependencia a la nicotina;²² mientras que el otro analiza el consumo de cigarrillos y evidencia la existencia de polimorfismos ubicados en el cromosoma 15 asociados a la adicción, además, reporta otras regiones con asociación significativa que predisponen a la adicción que previamente no se habían presentado.²³ Lou *et al.*, en 2007 describieron un estudio de mapeo fino del brazo corto del cromosoma 17 y su asociación a la vulnerabilidad de la dependencia a la nicotina.²⁴ Saccone y su grupo (2007) realizaron un estudio de mapeo fino de los receptores nicotínicos colinérgicos y encontraron *loci* de riesgo implicados en la adicción a la nicotina.¹⁴ De los artículos seleccionados veinte estudiaron polimorfismos específicos en tales receptores asociados a la adicción a la nicotina en diversas poblaciones, uno de ellos enfocó su estudio a la adicción y otros desórdenes mentales.

Seis artículos estudiaron polimorfismos en genes del receptor de dopamina y su asociación con la adicción al tabaco. Por su parte, Li *et ál.*, en 2009 analizaron la asociación de polimorfismos en dos receptores de GABA y la dependencia a la nicotina. En dos artículos más, uno realizado por Chu (2009) en población China,²⁵ el otro en población japonesa (1999) por Ishikawa²⁶ analizaron polimorfismos presentes en el gen que codifica para el transportador de serotonina y los encontraron asociados al hábito de fumar; sin embargo, en población polaca reportada por Sieminska en 2008, tal asociación no se reporta asociada.²⁷ Un estudio publicado en 2009 por Tang analizó la interacción entre polimorfismos ubicados en genes implicados en el metabolismo de la nicotina en fumadores varones de origen chino.²⁸ Mobascher en 2010 publicó un trabajo donde el gen que codifica para el receptor muscarínico 2 de acetilcolina (*CHRM2*) presenta polimorfismos en la región 5' que se asocian con la adicción a la nicotina.²⁹ El resto de artículos son revisiones que discuten el componente genético y la neurobiología implicadas en la adicción a la nicotina.

POLIMORFISMOS ASOCIADOS A LA ADICCIÓN A LA NICOTINA IDENTIFICADOS POR ESTRATEGIA DE GEN FUNCIONAL

En la tabla 2 se describen algunos genes que debido a la función de las proteínas para las que codifican son asociadas a la adicción a la nicotina y cuyos polimorfismos implicados no son tipo SNP, en este apartado se describen brevemente.

Estudios genéticos del receptor de dopamina D4 (*DRD4*) se han centrado en un polimorfismo de tipo VNTR (repetidos en tándem de número variable), la

importancia biológica de dicha variabilidad genética se traduce en alteraciones en la longitud del receptor. El VNTR de 48 pares de bases (pb) reside en el exon 3, el cual codifica para el tercer dominio intracelular de la proteína, alelos cortos, denominados S (constituidos por 4 repetidos) tienen menos eficiencia en cuanto a la señalización en comparación de los alelos largos, denominados L (constituidos por 7 repeticiones). Shields *et ál.*, en 1998, en un estudio de fumadores y no fumadores afroamericanos encontraron asociación significativa relacionada a un alto riesgo a fumar en aquellos individuos portadores del alelo largo (L); sin embargo, en el mismo estudio usando una población caucásica no se replica la misma asociación.³⁰

En 2008, Perkins *et ál.*, en un estudio con población caucásica con adicción a la nicotina asociaron la presencia del alelo L (9 repeticiones) en el gen *SLC6A3* (transportador de dopamina) con el incremento en el número de cigarrillos fumados y el estado de ansiedad.³¹ Sieminska *et ál.*, (2009) en otro estudio en población polaca encontraron que aquellos individuos no portadores del alelo L de *SLC6A3* presentaban mayor riesgo a fumar antes de los 20 años de edad comparados con aquellos individuos portadores del alelo L; del mismo modo lo asociaron a la cantidad de cigarrillos fumados al día, aquellos sujetos portadores del alelo L pueden pasar más tiempo sin consumir un cigarrillo en comparación de aquellos que poseen el alelo corto.³²

Como revisamos anteriormente, el sistema serotoninérgico está implicado en el consumo de nicotina, el transportador de serotonina (*5-HTT*) mantiene la concentración de serotonina en la sinapsis nerviosa, el gen que codifica dicha proteína es un candidato de estudio para la adicción ya que está relacionado con la ansiedad

Tabla 2. Estudios que usaron la estrategia de gen funcional para identificar polimorfismos asociados a la adicción a la nicotina o algún otro fenotipo relacionado.

Gen	Tipo de polimorfismo	Población	Genotipo	Valor de p	OR (95% IC)	Rasgo asociado	Referencia
Transportador de 5-hidroxitriptamina (<i>5-HTT</i>)	In/del	China	S/L, L/L	<0.01	2.9 (1.8-4.8)	Alto riesgo a fumar	25
		Japonesa	S/L, L/L	0.003	1.9 (1.2-2.9)		26
Receptor de dopamina D4 (<i>DRD4</i>)	VNTR	Afroamericana	S/L	0.006	7.7 (1.5-39.9)	Alto riesgo a fumar	30
Transportador de dopamina (<i>SLC6A3</i>)	VNTR	Polaca	SLC6A3*9	0.0211	2.6 (1.1-5.9)	Fumar más de 10 cigarros al día Fumar antes de los 20 años de edad	32
				0.0017	2.3 (1.1-5.9)		

VNTR: Repetidos en tándem de número variable; In/del: Inserción/delección; OR: Razón de momios; IC: Intervalo de confianza.

y la depresión. Existen estudios que asocian la región promotora del gen con la eficacia transcripcional; en tal región existen dos alelos comunes, una inserción de 44 pb (alelo L) o una deleción (alelo S). El alelo S se ha asociado a la disminución de la actividad transcripcional en comparación con el alelo L. Ishikawa y su grupo en 1999 estudiando tal polimorfismo en hombres japoneses sugirieron que el alelo L, presente en el genotipo L/L o L/S se encuentra asociado a fumar y como consecuencia, el alelo S se asocia con no fumar o dejar tal hábito de forma más fácil.²⁶ Chu *et ál.*, (2009) encontraron en varones fumadores de origen chino los genotipos L/L y S/L elevados a comparación del grupo de no fumadores; igualmente, tales genotipos resultaron asociados al nivel de consumo de cigarrillos y la dependencia a la nicotina.²⁵ En contraste, Siemminska en 2008 estudiando una población del norte de Polonia no encontró asociación entre el alelo L y el estado de fumar, las diferencias comienzan desde la distribución de las frecuencias alélicas cuando comparó su población con la japonesa usada por Ishikawa y hace énfasis en la diferente distribución genética según el origen racial y étnico. Además, es importante remarcar que el comportamiento del hábito de fumar y la capacidad para dejarlo están influenciados por otros genes relacionados a la adicción así como a rasgos de la personalidad, estado de ansiedad, etc.²⁷

SNPs EN GENES RELACIONADOS CON LA ADICCIÓN A LA NICOTINA IDENTIFICADOS POR GWAS

Se han caracterizado regiones génicas con SNPs asociados al consumo de tabaco relacionadas con

componentes de la vía dopaminérgica o bien con el metabolismo de los neurotransmisores; pero en los últimos años, empleando estudios de tipo GWAS se han localizado un grupo de genes que previamente no habían sido descritos en el proceso de adicción y que resultan ser un nuevo campo de estudio para los investigadores (tabla 3).

Un caso, de los más estudiados, se encuentra en el cromosoma 15 que posee genes que codifican para las subunidades $\alpha 5$, $\alpha 3$ y $\beta 4$ del receptor colinérgico nicotínico (*CHRNA5*, *CHRNA3* y *CHRNA4*, respectivamente), existen SNPs específicos que se han asociado al riesgo de adicción a la nicotina.³³ Weiss *et ál.*, propone en una población caucásica, que el haplotipo *CHRNA5-A3-B4* está relacionado a la gravedad de la dependencia de la nicotina entre los fumadores que comenzaron con el consumo de tabaco antes de los 16 años. La edad de inicio de exposición a la nicotina está asociada con la severidad de la dependencia o a un mayor consumo de tabaco, manifestándose en la edad adulta. La adolescencia es un período de mayor sensibilidad a la recompensa de la droga, se ha demostrado en animales de experimentación que el posible mecanismo para tal efecto esté relacionado con persistentes cambios en la estructura del cerebro así como la modificación a nivel de transcripción del RNAm de $\alpha 5$, $\alpha 6$ y $\beta 2$ repercutiendo en la plasticidad cerebral, la cual es importante para el aprendizaje y la memoria, además, permite a un individuo responder a los cambios en el entorno.³⁴

Stevens *et ál.*, en población caucásica usando fumadores «pesados» (definidos como aquellos que fuman al menos 30 cigarrillos al día por al menos cinco años) y «ligeros» (aquellos que consumen menos de cinco ciga-

Tabla 3. Polimorfismos asociados a la adicción a la nicotina identificados por medio de la estrategia de genoma completo.

SNP	Gen	Crom	Cambio	Alelo menor	MAF	Alelo de riesgo	Valor de p	OR (95% IC)	Referencia
rs10490162			A/G	G	0.167	T	5.66E-05	1.39 (1.08-1.79)	
rs12467557	<i>NRXN1</i>	2	A/G	G	0.051	A	6.88E-05	1.62 (1.14-2.3)	
rs12623467			C/T	T	0.050	C	1.48E-05	1.57 (1.14-2.16)	
rs10793832	<i>FBXL17</i>	5	C/T	C	0.319	C	8.13E-05	1.11 (0.87-1.41)	22
rs10869910			C/T	T	0.150	T	4.91E-04	1.11 (0.84-1.46)	
rs11145381	<i>VPS13A</i>	9	C/T	C	0.169	C	4.72E-05	1.19 (0.91-1.57)	
rs12380218			A/G	G	0.183	G	2.09E-05	1.18 (0.9-1.55)	
rs11145410			A/G	A	0.161	A	7.86E-04	1.19 (0.90-1.57)	
rs1051730			<i>CHRNA3</i>	15	A/C/G/T	T	0.400	T	9.30E-08
rs11637630			A/G	G	0.212	G	5.00E-09	0.68 (0.60-0.78)	
rs11636605	<i>CHRNA4</i>	15	A/G	A	0.178	A	1.18E-06	0.72 (0.63-0.82)	35
rs12440014			C/G	G	0.242	G	3.45E-07	0.72 (0.64-0.82)	

SNP: Polimorfismo; Crom: Cromosoma; MAF: Frecuencia del alelo menor; OR: Razón de momios; IC: Intervalo de confianza.

ros al día por al menos 1 año) identificaron SNPs en los genes *CHRNA5-A3-B4* que están fuertemente asociados a la dependencia de nicotina (fumadores pesados) y con un mayor impedimento para dejar de fumar.³⁵

La asociación de polimorfismos ubicados en los receptores colinérgicos nicotínicos con la adicción a la nicotina es de las más claras ya que posterior a los GWAS ha sido estudiado y reportado en diversas poblaciones con resultados similares, los estudios relacionados a tales receptores y desde otra perspectiva también muestran que tales proteínas juegan un papel importante en la adicción al tabaco. Estudios *post mórtem* en humanos muestran un aumento en el número de receptores colinérgicos nicotínicos de personas fumadoras en relación con no fumadoras. En animales expuestos a la nicotina también se observa dicho comportamiento a nivel cerebral. Staley *et ál.*, en un estudio con primates expuestos a nicotina y un pequeño grupo de humanos fumadores y otro de no fumadores (cada grupo con 16 personas) reportaron que la subunidad $\beta 2$ de los receptores nicotínicos se encuentran en gran cantidad en el cerebelo y corteza cerebral durante la abstinencia temprana, proporcionan evidencia de que la remoción de nicotina toma varios días después de la última administración para borrar la señalización a nivel del cerebro. Con sus imágenes de tomografía computarizada de emisión de fotones indicaron que la disminución de la subunidad $\beta 2$ en la corteza sensorial y motora se relaciona con la necesidad de fumar para aliviar los síntomas de abstinencia. Como tal región cerebral está involucrada en la recepción del gusto entonces puede contribuir a las señales sensoriales o «degustación de cigarrillos», que se ha demostrado desempeñan un papel importante en el alivio de la ansiedad por fumar (fenómeno descrito en inglés por los expertos como «*craving*»).³⁶ Estos hallazgos son el antecedente obligado de una gran cantidad de estudios de asociación genética que involucran a los receptores nicotínicos y GABAérgicos en relación con la adicción realizados recientemente en diferentes poblaciones.³⁷⁻⁴¹

Entre otros genes identificados por GWAS se encuentra la neurexina 1 (*NRXN1*) y neurexina 3 (*NRXN3*). La familia de los genes de neurexina codifica un grupo de proteínas de superficie celular que se expresan principalmente en neuronas, se sabe que son necesarias para la liberación normal de neurotransmisores. La neurexina es un importante factor en la génesis de sinapsis GABAérgica y glutamatérgica y son los únicos factores conocidos para inducir diferenciación postsináptica GABAérgica y glutamatérgica. El gen *VPS13A* es otro candidato de susceptibilidad a la adicción al tabaco; este gen parece controlar el ciclo de proteínas a través de la membrana celular. Las variaciones del gen *VPS13A*

causan neurodegeneración progresiva y acantocitosis de células rojas.²²

El gen de la monoamino-oxidasa A (*MAOA*) codifica una enzima localizada en la membrana externa mitocondrial, participa en la regulación de neurotransmisores tales como la dopamina, norepinefrina y serotonina. Existe evidencia de que fumar disminuye los niveles de *MAOA* y como consecuencia disminuye el metabolismo de dopamina y otros neurotransmisores, lo que contribuye al reforzamiento y motivación por la droga; adicionalmente, se han asociado los genes *FBXL17* y *NFKB1* que codifican para miembros de la superfamilia de proteínas humanas F-box, un gran grupo de ubiquitin-ligasas.²³

Liu y su grupo de trabajo en 2010 publicaron un meta-análisis de GWAS en el cual lograron corroborar la presencia de marcadores genéticos asociados al consumo de tabaco, mencionan 3 *loci* asociados con el número de cigarrillos fumados al día. La asociación más fuerte se encuentra en el gen del receptor nicotínico *CHRNA3* (rs1051730 y rs16969968), dicha región también se ha relacionado a la edad de inicio así como la edad a la cual un individuo dejó de fumar. Para la edad de inicio del hábito tabáquico identificaron otros 8 polimorfismos cercanos al gen *BDNF*; los productos de tal gen pertenecen a la familia de las neurotrofinas que regulan la plasticidad y la supervivencia de neuronas dopaminérgicas y colinérgicas. Resulta plausible que variaciones presentes en *BDNF* puedan alterar los efectos gratificantes de la nicotina a través de la modulación de los circuitos de recompensa de dopamina. En cuanto a la cesación del tabaco en el cromosoma 9 se encuentra asociado de forma significativa el gen *DBH*; en particular, el rs3025343 se asocia con la condición de exfumadores. La proteína que codifica tal gen participa en el metabolismo de la dopamina y las variantes asociadas al cese del tabaquismo modificando la expresión de *DBH*.²⁰

CONCLUSIONES

Existen numerosos estudios que ponen en evidencia que el componente genético contribuye en gran proporción al riesgo a desarrollar adicción a la nicotina, los estudios realizados por medio de la estrategia de gen funcional proporcionan una idea de aquellos genes clásicos que participan en el proceso de adicción, pocas veces los resultados son contradictorios y generalmente dependen de la población estudiada así como de los criterios establecidos para la selección de los casos. Por otro lado, el advenimiento de los estudios de GWAS ha revolucionado la forma de estudiar las patologías complejas en las cuales una gran cantidad de genes interaccionan entre sí, directa o a través de mediadores secundarios; aunado al efecto de factores ambientales

desencadenantes ofrecen una manera rápida y efectiva de evaluar miles de variantes del genoma humano, que no necesariamente se encuentran asociadas a la patología de manera previa, generando de esta manera nuevo conocimiento en genes o regiones del genoma que previamente no habían sido descritos en el proceso de adicción y se vuelven ahora un campo nuevo de exploración para comprobar su participación en tal enfermedad y su papel biológico en el proceso adictivo.

El conocimiento, utilización y correcto análisis con herramientas actuales de medicina genómica y bioinformática es esencial para esclarecer la intrincada red que constituye el mecanismo neurobiológico, que en buena parte se encuentra mediado por factores genéticos del proceso de adicción a la nicotina. Por otro lado, conocer los factores genéticos de riesgo, busca ofrecer en un futuro mediato medidas terapéuticas individualizadas basadas en la información genética derivada del conocimiento generado por los estudios de asociación genética como los revisados previamente.

REFERENCIAS

1. OMS. *Datos sobre la epidemia de tabaquismo y el control mundial del tabaco, 2010*. Fecha de acceso: 17 de junio, 2010. Disponible en: http://www.who.int/features/factfiles/tobacco_epidemic/tobacco_epidemic_facts/es/index.html
2. INEGI. *Estadística a propósito del día mundial sin tabaco, 2010*. Fecha de acceso: 17 de junio, 2010. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/default.aspx?Pred=1&s=inegi&c=2760>.
3. Kuri-Morales PA, González-Roldán JF, Hoy MJ, Cortés-Ramírez M. *Epidemiología del tabaquismo en México*. Salud Pública Méx 2006;48(Supl 1):S91-S98.
4. Lazcano-Ponce E. *¿Es la exposición al humo de tabaco ambiental un problema real de salud pública?* Comunicado de prensa, INSP. Fecha de acceso: 17 de junio, 2010. Disponible en: <http://www.insp.mx/medios/noticias/index.php?art/id:464>.
5. National Institute on Drug Abuse. *Serie de reportes de investigación. Adicción al tabaco (2010)*. Fecha de acceso: 17 de junio, 2010. Disponible en: <http://www.drugabuse.gov/researchreports/tabaco/>
6. Sharma G, Vijayaraghavan S. *Nicotinic receptors: role in addiction and other disorders of the brain*. Subst Abuse 2008(1):81.
7. Micó JA, Moreno BMR, Roca VAR, Rojas CMO, Ortega AA. *Neurobiología de la adicción a nicotina*. Prevención del Tabaquismo 2000;2:101-105.
8. Zieher LM, Guelman LR. *Bases neurobiológicas de la adicción a la nicotina*. Psicofarmacología 2005;5:30.
9. Matta SG, Foster CA, Sharp BM. *Nicotine stimulates the expression of cFos protein in the parvocellular paraventricular nucleus and brainstem catecholaminergic regions*. Endocrinology 1993;132:2149-2156.
10. De Granda OJI, Solano RS, Jareño EJ, Pérez TA, Barrueco FM, Jiménez RCA. *De la neurobiología de la adicción a la nicotina al tratamiento del tabaquismo. Progresos terapéuticos*. Prevención del Tabaquismo 2006;8:116-128.
11. Fernández-Espejo E. *Bases neurobiológicas de la drogadicción*. Rev Neurol 2002;34:659-664.
12. Markou A. *Review. Neurobiology of nicotine dependence*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2008;363:3159-3168.
13. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, et al. *A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease*. Nature 2008;452:638-642.
14. Saccone SF, Hinrichs AL, Saccone NL, et al. *Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs*. Hum Mol Genet 2007;16:36-49.
15. Boardman JD, Blalock CL, Pampel FC. *Trends in the genetic influences on smoking*. J Health Soc Behav 2010;51:108-123.
16. Silverman EK, Palmer LJ. *Case-control association studies for the genetics of complex respiratory diseases*. Am J Respir Cell Mol Biol 2000;22:645-648.
17. Jiménez-Sánchez G, Silva-Zolezzi I, Hidalgo A, March S. *Genomic medicine in Mexico: initial steps and the road ahead*. Genome Res 2008;18:1191-1198.
18. U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health. PubMed Access date: April-May, 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>
19. Liu JZ, Tozzi F, Waterworth DM, et al. *Meta-analysis and imputation refines the association of 15q25 with smoking quantity*. Nat Genet 2010;42:436-440.
20. Tobacco and Genetics Consortium. *Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior*. Nat Genet 2010;42:441-447.
21. Thorgeirsson TE, Gudbjartsson DF, Surakka I, et al. *Sequence variants at CHRN3-CHRNA6 and CYP2A6 affect smoking behavior*. Nat Genet 2010; 42:448-453.
22. Bierut LJ, Madden PA, Breslau N, et al. *Novel genes identified in a high-density genome wide association study for nicotine dependence*. Hum Mol Genet 2007;16:24-35.
23. Caporaso N, Gu F, Chatterjee N, et al. *Genome-wide and candidate gene association study of cigarette smoking behaviors*. PLoS One 2009;4:e4653.
24. Lou XY, Ma JZ, Sun D, Payne TJ, Li MD. *Fine mapping of a linkage region on chromosome 17p13 reveals that GABARAP and DLG4 are associated with vulnerability to nicotine dependence in European-Americans*. Hum Mol Genet 2007;16:142-153.
25. Chu SL, Xiao D, Wang C, Jing H. *Association between 5-hydroxytryptamine transporter gene-linked polymorphic region and smoking behavior in Chinese males*. Chin Med J (Engl) 2009;122:1365-1368.
26. Ishikawa H, Ohtsuki T, Ishiguro H, et al. *Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8:831-833.
27. Sieminska A, Buczkowski K, Jassem E, Tkacz E. *Lack of association between serotonin transporter gene polymor-*

- phism 5-HTTLPR and smoking among Polish population: a case-control study.* BMC Med Genet 2008;9:76.
28. Tang X, Guo S, Sun H, et ál. *Gene-gene interactions of CYP2A6 and MAOA polymorphisms on smoking behavior in Chinese male population.* Pharmacogenet Genomics 2009;19:345-352.
 29. Mobascher A, Rujescu D, Mittelstrass K, et ál. *Association of a variant in the muscarinic acetylcholine receptor 2 gene (CHRM2) with nicotine addiction.* Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2010;153B:684-690.
 30. Shields PG, Lerman C, Audrain J, et ál. *Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans and Caucasians.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:453-458.
 31. Perkins KA, Lerman C, Grottenhaler A, et ál. *Dopamine and opioid gene variants are associated with increased smoking reward and reinforcement owing to negative mood.* Behav Pharmacol 2008;19:641-649.
 32. Sieminska A, Buczkowski K, Jassem E, Niedoszytko M, Tkacz E. *Influences of polymorphic variants of DRD2 and SLC6A3 genes, and their combinations on smoking in Polish population.* BMC Med Genet 2009;10:92.
 33. Batra V, Patkar AA, Berrettini WH, Weinstein SP, Leone FT. *The genetic determinants of smoking.* Chest 2003;123:1730-1739.
 34. Weiss RB, Baker TB, Cannon DS, et ál. *A candidate gene approach identifies the CHRNA5-A3-B4 region as a risk factor for age-dependent nicotine addiction.* PLoS Genet 2008;4:e1000125.
 35. Stevens VL, Bierut LJ, Talbot JT, et ál. *Nicotinic receptor gene variants influence susceptibility to heavy smoking.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:3517-3525.
 36. Staley JK, Krishnan-Sarin S, Cosgrove KP, et ál. *Human tobacco smokers in early abstinence have higher levels of beta2* nicotinic acetylcholine receptors than nonsmokers.* J Neurosci 2006;26:8707-8714.
 37. Etter JF, Hoda JC, Perroud N, et ál. *Association of genes coding for the alpha-4, alpha-5, beta-2 and beta-3 subunits of nicotinic receptors with cigarette smoking and nicotine dependence.* Addict Behav 2009;34:772-775.
 38. Berrettini W, Yuan X, Tozzi F, et ál. *Alpha-5/alpha-3 nicotinic receptor subunit alleles increase risk for heavy smoking.* Mol Psychiatry 2008;13:368-373.
 39. Li MD, Lou XY, Chen G, Ma JZ, Elston RC. *Gene-gene interactions among CHRNA4, CHRN2, BDNF, and NTRK2 in nicotine dependence.* Biol Psychiatry 2008;64:951-957.
 40. Bierut LJ, Stitzel JA, Wang JC, et ál. *Variants in nicotinic receptors and risk for nicotine dependence.* Am J Psychiatry 2008;165:1163-1171.
 41. Li MD, Mangold JE, Seneviratne C, et ál. *Association and interaction analyses of GABBR1 and GABBR2 with nicotine dependence in European- and African-American populations.* PLoS One 2009;4:e7055.
- ✉ **Correspondencia:**
Dr. Ramcés Falfán-Valencia,
Laboratorio de HLA y Departamento de Investigación en Tabaquismo. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan Núm. 4502, colonia Sección XVI. México, D.F., 14080
Teléfono: 52 55 5487 1700 extensión 5152.
Correo electrónico: dcb_rfalfanv@hotmail.com
- Los autores declaran no tener conflictos de interés*