



## Original

# Polimorfismos genéticos como indicadores de la vulnerabilidad individual a la adicción al tabaco

Carme Barrot <sup>a,\*</sup>, Cristina Sánchez <sup>a</sup>, Rosa Abellana <sup>a</sup>, Montserrat Ortega <sup>a</sup> y Manuel Gené <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Genética, Unidad de Medicina Legal y Toxicología, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Unidad Básica de Prevención de Riesgos Laborales, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 22 de febrero de 2012

Aceptado el 17 de mayo de 2012

On-line el 21 de noviembre de 2012

## Palabras clave:

Tabaquismo

Receptor, adrenérgico, alfa-2

Receptor, serotonina, 5-HT1B

Receptor, opioide, mu

Triptófano hidroxilasa

## RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** Estudios genéticos y farmacológicos sugieren que algunas vías de neurotransmisores influyen en la dependencia nicotínica. En esta línea se investigó el rol de 4 polimorfismos genéticos en genes relacionados con el control de impulsos: *OPRM1*, *TPH1*, *ADRA2A* y *HTR1B*. Se analizó el genotipo de una población de 490 individuos no emparentados de Cataluña y se compararon las frecuencias génicas de fumadores, ex fumadores y no fumadores con el fin de descubrir correlaciones. **Material y método:** Todos los polimorfismos se genotiparon en cada grupo de población y se analizaron estadísticamente.

**Resultados:** Los datos obtenidos muestran que existe una relación entre el sexo, la edad y el locus *TPH1*, que indica una tendencia hacia una menor frecuencia del genotipo AA en los ex fumadores.

**Conclusiones:** El polimorfismo del triptófano «*TPH1*» parece desempeñar un papel como indicador de pronóstico en la deshabituación al tabaquismo.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Genetic polymorphisms as tool indicators for individual vulnerability to smoking behaviour

## ABSTRACT

**Background and objectives:** In line with genetic and pharmacological studies suggesting that neurotransmitter pathways play a role in nicotine dependence, research was conducted in connection with 4 genetic polymorphisms: *OPRM1*, *TPH1*, *ADRA2A* and *HTR1B*. This study compares the genotype and allele frequencies in 3 groups (non-smokers, former smokers and smokers) of unrelated individuals (n = 490) from Catalonia (north east Spain) in order to find any relationship.

**Material and methods:** All polymorphisms were genotyped in each population group and statistical analysis was performed.

**Results:** Data obtained show that there is a relationship between sex, age and the *TPH1* locus, indicating a trend towards a lower frequency of the AA genotype in former smokers for the *TPH1* locus.

**Conclusions:** The results indicate that a role is played by the *TPH1* polymorphism as an indicator of therapeutic failure in smoking cessation.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Keywords:

Tobacco use disorder

Receptors, adrenergic, alpha-2

Receptor, serotonin, 5-HT1B

Receptors, opioid, mu

Tryptophan hydroxylase

## Introducción

La adicción al tabaco es la segunda mayor causa de muerte en el mundo. Es la responsable de la muerte de uno de cada 10 adultos de la población mundial (alrededor de 5 millones de muertes cada año). Si continúa el actual patrón de consumo de tabaco, se calcula que en el 2020 el número de muertes anuales será de 10 millones. La mitad

de la población que hoy en día fuma –alrededor de 650 millones de personas– morirá a causa del tabaco según *WHO Tobacco* (WHO, 2011; [http://www.who.int/tobacco/health\\_priority/en/](http://www.who.int/tobacco/health_priority/en/)).

En 2006, solo en España, las muertes atribuidas a los efectos del tabaco fueron de 53.155 en individuos mayores de 35 años, lo que supone un 14,7% de las muertes ocurridas en esta franja de edad<sup>1</sup>. Estas observaciones conducen a considerar el tabaquismo como un factor de riesgo, de distintas patologías, susceptible de ser prevenido, que más mortalidad causa en el mundo<sup>2</sup>.

El tabaquismo es un trastorno complejo del comportamiento que evidencia la participación de factores de riesgo individuales y

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cbarrotfeixat@ub.edu (C. Barrot).

de ambiente. Existe un alto nivel de variabilidad individual en factores tales como la edad de inicio, el consumo regular, el abandono y la recaída<sup>3</sup>.

Aunque la toxicidad del humo del tabaco se relaciona principalmente con otros componentes, la nicotina constituye el principal producto causante de la adicción<sup>4</sup>. Sin embargo, existen evidencias considerables que indican que es una dependencia sujeta a un cierto grado de influencia genética<sup>5</sup>.

En este sentido, distintos autores<sup>6</sup> describen la existencia de variantes genéticas de algunos neurotransmisores como elemento común de trastornos del control de los impulsos que conllevan adicciones al alcohol, al tabaco, u otras enfermedades con tendencia a conductas agresivas o suicidios violentos. Genotipos que se asocian a un síndrome deficitario de serotonina pueden explicar la comorbilidad en un mismo individuo de diferentes trastornos del control de los impulsos, ansiedad y/o depresión mayor.

La dependencia al tabaco, a menudo, constituye un patrón de fracaso recurrente en el control de la conducta y su persistencia, a pesar de conocer las consecuencias negativas en términos de salud. La tendencia a la recaída es un fenómeno clínico de gran importancia que ensombrece el pronóstico del éxito a largo plazo en el abandono del hábito.

Desde el punto de vista asistencial es necesario conocer los patrones genéticos que predisponen al tabaquismo y dificultan su deshabitación. Una eventual disponibilidad de marcadores genéticos de vulnerabilidad al control de los impulsos y predictivos de fracaso tendría una importancia extrema en el correcto abordaje del tratamiento individual.

Este estudio analiza diferentes genes de las vías más relevantes de los neurotransmisores como candidatos relacionados con la adicción al tabaco. Los polimorfismos propuestos como contribuyentes al genotipo de dependencia nicotínica han sido previamente asociados a las adicciones, como el *OPRM1*, a la impulsividad, como *TPH1* y *HTR1B*, y a la reducción de los síndromes de abstinencia, como es el caso del *ADRA2A*.

El objetivo de este estudio es examinar el rol de la variabilidad genética de estos loci en la dependencia a la nicotina.

## Polimorfismos analizados

### Receptor opioide mu (*OPRM1* [rs1799971])

El sistema opioide endógeno desempeña un papel importante en las adicciones. Numerosos estudios han demostrado la contribución del gen *OPRM1* respecto a la susceptibilidad individual a la adicción. De los distintos *single nucleotide polymorphisms* (SNP, «polimorfismo de un solo nucleótido») estudiados en las regiones de transcripción del *OPRM1*, A118G, presente en el exón 1 y causante de la sustitución de aminoácidos Asn40Asp, es la variación más frecuente encontrada en diversas poblaciones. La importancia del alelo G en el gen *OPRM1* como un posible factor de riesgo para la adicción a las drogas y al alcohol ha sido observada en una población de la India<sup>7</sup>. Los receptores mu son activados por diversas drogas de abuso y constituyen un objetivo potencial para el tratamiento de las adicciones<sup>8</sup>.

### Triptófano hidroxilasa 1 (*TPH1* [rs1799913])

El triptófano penetra en las neuronas por transporte activo y es convertido por la triptófano hidroxilasa 1 (*TPH1*) a 5-hidroxitriptófano y luego descarboxilado a 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT)<sup>6</sup>. La conversión de triptófano a 5-HT por *TPH1* es el paso limitante en su biosíntesis. La 5-HT está implicada en la regulación de diversos aspectos del estado de ánimo y la impulsividad, de modo que la escasez de triptófano se asocia con

aumento de la intensidad del tabaquismo y el deseo de fumar<sup>9</sup>. El vínculo con la dependencia de la nicotina procede de la evidencia de que la nicotina aumenta los niveles de 5-HT en el sistema nervioso central. En los procesos de abstinencia la concentración de 5-HT disminuye<sup>10</sup>. Entre los distintos polimorfismos del *TPH1* se ha asociado el locus A779C a la dependencia al tabaco<sup>9,10</sup>.

### Receptor 1B de la 5-hidroxitriptamina (*HTR1B* [rs130058])

Los receptores 5HT1B se encuentran en terminales presinápticos y posinápticos, para controlar la liberación de los neurotransmisores<sup>11</sup>. Algunos autores describen una relación entre el locus A-161T del gen *HTR1B* y la susceptibilidad al suicidio, posiblemente por asociación con un mayor comportamiento impulsivo-agresivo<sup>12</sup>.

### Receptor alfa2A-adrenérgico (*ADRA2A* [rs1800544])

El receptor adrenérgico alfa2A tiene un papel fundamental en la regulación de la liberación de neurotransmisores. Existen evidencias de que la autorregulación de los receptores alfa2A-adrenérgicos está disminuida en fumadores y estudios previos sugieren que la frecuencia del alelo G del locus C-1291G es significativamente mayor en personas que fuman<sup>13</sup>. Por otro lado, los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa2A, clonidina y guanfacina, son eficaces para reducir los síntomas de la abstinencia de nicotina<sup>14</sup>. Se ha demostrado una asociación entre la adicción al tabaco a largo plazo y un bajo nivel de la unión al receptor alfa2A-adrenérgico en el locus coeruleus<sup>15</sup>.

## Material y método

### Muestra

El estudio compara el genotipo y las frecuencias alélicas de los polimorfismos estudiados en 490 individuos de Cataluña, sin relación de parentesco entre sí. Los voluntarios que han participado en el estudio, después de ser informados sobre los objetivos y de dar su consentimiento informado por escrito, se han clasificado en 3 grupos: fumadores habituales, ex fumadores y no fumadores. Todas las muestras del estudio han sido tratadas de acuerdo con la legislación vigente de Investigación Biomédica (Ley 14/2007 de 3 de julio de 2007, de Investigación Biomédica).

Todas las personas participantes en el estudio son de raza caucásica para evitar distorsiones biomatemáticas que podrían surgir por razones antropológicas de distancias genéticas entre poblaciones.

- *Fumadores habituales* (n = 254): individuos que informan estar fumando más de un paquete-año (*pack year*).
- *Ex fumadores* (n = 92): personas que en el momento de la entrevista llevan más de un año sin fumar. Los individuos que en el momento de la encuesta llevaban menos de un año sin fumar han sido excluidos del análisis.
- *No fumadores* (n = 144): personas que informaron no haber fumado nunca a lo largo de su vida.

Con el objetivo de no distorsionar la influencia genética sobre la respuesta conductual se aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

1. Individuos con un historial médico actual y/o antecedentes personales y/o familiares de: dependencia de otras sustancias, trastornos psicóticos, depresión mayor y trastornos alimentarios.
2. Individuos con un diagnóstico actual de demencia u otros síndromes cerebrales orgánicos irreversibles.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3800117>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3800117>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)