

# El tabaquismo como fenómeno genético



A pesar de los estudios realizados en familias, entre gemelos y con sujetos donados en adopción, aún no se sabe cuántos genes pueden contribuir a desencadenar una enfermedad mental o bien una conducta en particular.

**Humberto Nicolini**  
**Nuria Lanzagorta**

**E**n este trabajo se presentarán los avances más recientes de la genética del tabaquismo, así como una visión panorámica de los hallazgos de la genética de poblaciones y de los resultados emanados a partir del estudio de marcadores genéticos moleculares en el tabaquismo, que participan también en otras adicciones.

El mejor entendimiento de cómo los genes participan en la regulación de los mecanismos subyacentes a la conducta humana promete una gran comprensión de los procesos cerebrales que se vinculan directamente al funcionamiento normal de las tareas mentales, así como de sus enfermedades. Por otro lado, sabemos que existe una serie de genes que, por sí solos, no son suficientes para desencadenar una conducta patológica, pero que sin embargo propician un mayor riesgo al ser asociados con conductas particulares, que nos ponen a su vez en un mayor riesgo de producirnos otras enfermedades médicas importantes, como la obesidad y las adicciones.

Una perspectiva interesante que discutiremos es cómo el acoplamiento de las tecnologías moleculares con otros instru-

mentos de alta tecnología en la medicina, como la tomografía por emisión de positrones, nos darán resultados muy importantes en el esclarecimiento de la fisiopatología cerebral.

Finalmente, tocaremos en esta revisión algunos aspectos sobre los dilemas éticos del diagnóstico genético en este campo.

## EPIDEMIOLOGÍA GENÉTICA DEL TABAQUISMO

Algunos datos importantes de la epidemiología del tabaquismo, relevantes a la genética, son los siguientes: los antecedentes de la adicción a la nicotina y el abuso de otras drogas se han caracterizado como una serie de etapas. Cuando un individuo fuma tabaco, primero prueba una o dos fumadas, y finalmente se fuma todo el cigarrillo. Aquellos que experimentan un refor-



Un gran número de estudios han estimado que aproximadamente 3 mil jóvenes comienzan a fumar cada día en Estados Unidos

zamiento biológico o psicológico particular, continuarán fumando y posiblemente progresen a un uso regular del cigarro. Con el paso del tiempo, aquellos individuos que posean cierta predisposición biológica, particularmente genética, y encuentren influencias propicias del ambiente, desarrollarán la adicción a la nicotina.

Un gran número de estudios han estimado que aproximadamente 3 mil jóvenes comienzan a fumar cada día en Estados Unidos (Pierce y Gilpin, 1996). Transcurre aproximadamente uno o dos años entre el fumar a diario y la transición a desarrollar una dependencia a la nicotina. Aproximadamente 20 por ciento de los fumadores adolescentes son dependientes a la nicotina, y alrededor de 70 por ciento mencionan que han intentado dejar de fumar; sin embargo, sólo 10 por ciento lo logra (Fiore y colaboradores, 1990).

La búsqueda de los genes de vulnerabilidad para la patología mental promete brindarnos nuevos descubrimientos acerca de los procesos anormales que tienen lugar en el cerebro de los pacientes con trastornos de la conducta.

Cada individuo es portador de cerca de 40 mil genes, a partir de los cuales se generan diferentes productos proteicos que, a su vez, contribuyen a la formación de las características tanto biológicas como conductuales de los individuos. No es fácil entender la genética de las enfermedades mentales. Los genes mendelianos o de efecto único, como aquellos responsables de enfermedades como la anemia de las células falciformes o la corea de Huntington, no han sido el modelo genético que haya podido explicar ni las conductas particulares ni la enfermedad mental, la cual se comporta con un patrón característico como de enfermedades con mutaciones de alta prevalencia en la población general (cerca de 5 por ciento). Por otro lado, aún no sabemos cuántos genes puedan contribuir a una enfermedad mental o bien a una conducta en particular, y todavía tendremos que comprender mucho más claramente la manera en la que el ambiente determina nuestra conducta, en particular en el caso de las adicciones como el tabaquismo, donde el ambiente juega un papel determinante.

El estudio de la conducta, tanto normal como patológica, siempre ha presentado problemas especiales. En términos de genética humana, el fenotipo conductual (la conducta entendida como expresión de los genes) es difícil de definir de una

manera enteramente objetiva. En este sentido los estudiosos de la conducta humana han tenido problemas para llegar a consensos universales en cuanto a las definiciones conductuales, la taxonomía y los métodos de medición o evaluación. No es sino hasta finales de la década de 1980 que se empiezan a tener taxonomías verdaderamente universales para los problemas de conducta.

Anteriormente, la primera evidencia de la genética de una enfermedad provenía de tres tipos de estudios: en familias, en gemelos y en sujetos donados en adopción, y finalmente el análisis de segregación. Estos datos generan la primera evidencia de la presencia de genes detrás del fenotipo “fumador”.

*Estudios en familias:* su objetivo fundamental es ver si la frecuencia con que se presenta el fenotipo (en este caso el ser fumador) es mayor entre los familiares de fumadores que las tasas esperadas para la población general. En este sentido, hoy en día en el campo de la genética poblacional todos los estudios familiares que realizan los investigadores llevan a cabo también análisis de segregación (que es la identificación estadística de patrones particulares de herencia mendeliana). En el campo del tabaquismo tenemos un vacío en cuanto a los estudios en familias, comparados con otras adicciones como el alcoholismo. Sin embargo, un estudio importante es el realizado por Cheng y colaboradores (2000), quienes encuentran que existe evidencia de transmisión genética, apoyando la teoría de la presencia de genes con efectos mendelianos unidos a efectos residuales de riesgo proporcionados por los cónyuges y los padres de los sujetos de estudio.

*Estudios en gemelos y en sujetos donados en adopción:* los estudios en gemelos comparan qué tan concordante es un fenotipo particular (en este caso el ser fumador), entre los dos tipos de gemelos: los dicigóticos (quienes comparten 50 por ciento de sus genes) y los monocigóticos (que comparten 100 por ciento de su genoma). En el caso de que una enfermedad sea genética, siempre la tasa de concordancia entre los monocigóticos será mayor a las de los dicigóticos. En el caso del fenotipo del tabaquismo, varios estudios con gemelos arrojan evidencia que también apoya al factor hereditario, tanto en la conducta de fumar cigarrillos, como en la dependencia a la nicotina. Asimismo, existen estudios de las influencias genéticas directas o indirectas en el inicio y persistencia de fumar y la dependencia a la nicotina. Resumiendo los datos de estudios con gemelos, Sullivan y Kendler (1999) estimaron que los efectos genéticos explicaron 56 por ciento de la varianza del inicio del hábito. Otras influencias genéticas significativas se han encontrado en rela-

Estudios con gemelos han demostrado que las influencias genéticas en los fumadores pueden modificarse gracias a factores individuales y sociales

ción con la edad de inicio de la conducta de fumar. Sin embargo, estudios recientes han sugerido que el factor hereditario de la dependencia a la nicotina es incluso mayor que el presente en estudios de iniciación de la conducta de fumar (Kendler y colaboradores, 1999).

Otros estudios con gemelos también han demostrado que las influencias genéticas en los fumadores pueden modificarse gracias a factores individuales y sociales; de ahí la importancia de incluir a los factores del medio en los estudios sobre genética del tabaquismo.

Los estudios de epidemiología genética nos han dado mucha de la información en la genética psiquiátrica en cuanto a la vulnerabilidad hereditaria para la enfermedad mental. Sin embargo, no presenta una evidencia tangible desde la perspectiva biológica, como lo sería la presencia de un gen en particular que incluso, por ejemplo, pueda ser empleado de manera diagnóstica, lo cual es una limitante intrínseca de este tipo de metodologías. No fue sino

hasta la década de los ochenta, con el surgimiento de la biología molecular aplicada a la investigación clínica, cuando emergieron esperanzas de un nuevo conocimiento a partir principalmente de dos metodologías: los estudios de ligamiento génico (*linkage*, en inglés) y los estudios de asociación con genes candidatos. En este sentido, el encontrar genes específicos de riesgo ha sido el nuevo panorama que nos brinda la genética molecular.

El proyecto del genoma humano ha sido un importante propulsor de este tipo de estudios, debido a la gran cantidad de tecnología que se ha desarrollado como consecuencia de este enorme proyecto científico. Ya es posible llevar a cabo, en algunas enfermedades, el diagnóstico genético molecular. Sin embargo, en los problemas de la conducta, donde intervienen muy probablemente un numeroso grupo de genes, los resultados, aunque esperanzadores, todavía no son concluyentes.

El primer tamizaje del genoma lo hicieron Straub y colaboradores (1999) a partir de 130 familias, y emplearon 451 marcadores. El otro tamizaje del genoma lo realizaron Uhl y colaboradores (2001), quienes encontraron regiones cromosómicas con significancia estadística

## ESTUDIOS DE LIGAMIENTO GÉNICO O (*LINKAGE*)

La idea fundamental de los estudios de ligamiento génico es la de analizar la herencia simultánea de una enfermedad con un marcador polimórfico particular. Estos marcadores consisten en secuencias del ácido desoxirribonucleico (ADN), cuya localización en el mapa del genoma es conocida y que, además, tienen variaciones alélicas, es decir, varias presentaciones; cada una de estas variaciones se presenta con una frecuencia conocida en la población que vamos a estudiar. En este sentido, es de vital importancia llevar a cabo diagnósticos confiables y válidos. Éste es un punto difícil en las ciencias de la conducta, por la carencia de marcadores biológicos específicos para cada patología. Es preferible seleccionar familias en las que los individuos sean portadores de síntomas muy parecidos, ya que lo más probable es que sean generados a partir del mismo gen. Por esta razón, en las poblaciones aisladas, como la comunidad Amish de Pensilvania, Estados Unidos, o los grupos indígenas americanos que por la geografía de su región han tenido poco contacto con otras poblaciones, se dan las condiciones ideales para llevar a cabo estos estudios.

Hoy en día la mayoría de los estudios de ligamiento génico se llevan a cabo empleando un grupo amplio de familias, en donde se tienen varios sujetos con el fenotipo y de preferencia con cierta severidad (fumadores intensos), lo cual ayuda a dar mayor uniformidad a la muestra. Posteriormente, se les extrae una muestra de ADN a todos los individuos de la familia y se realiza un tamizaje de todo el genoma, empleando marcadores genéticos, lo que permite encontrar genes etiológicamente responsables de la condición estudiada.

En cuanto al tabaquismo, el primer tamizaje del genoma lo hicieron Straub y colaboradores (1999) a partir de 130 familias, y emplearon 451 marcadores. Este estudio no arrojó datos positivos hacia ninguna región del genoma debido a falta de poder de la muestra empleada y a una definición del fenotipo poco estricta, en donde se incluyeron casos con una presentación muy heterogénea y que, dado que la muestra era pequeña para este tipo de estudios, no fue posible tener poder estadístico al hacer los subtipos. El otro tamizaje del genoma lo realizaron Uhl y colaboradores (2001), quienes encontraron regiones cromosómicas con significancia estadística. En estos sitios del genoma se encuentran el factor neurotrófico derivado del cerebro. Actualmente se encuentran en proceso otros estudios similares con poblaciones provenientes de otros sitios, con lo cual se podrán corroborar los resultados obtenidos o bien en-

contrar nuevas regiones del genoma implicadas en la causalidad de este fenotipo.

### ESTUDIOS DE RIESGO GENÉTICO POR ASOCIACIÓN ALÉLICA

Los estudios de asociación dependen de la hipótesis de que la presencia de un gen confiere mayor riesgo de padecer una patología mental. La información obtenida de estos estudios también puede ser útil para encontrar genes para los estudios de mapeo genético en familias. A diferencia de los estudios de ligamiento génico, esta metodología estudia los alelos en los casos y en los controles, y no la segregación de los alelos a través de las familias.

Por eso, mientras los hallazgos de los estudios de asociación nos indican que hay genes que confieren el riesgo de sufrir una patología, pero que no son ni suficientes ni necesarios para que se produzca la enfermedad, en los estudios de ligamiento génico la localización del gen nos señala al responsable de la etiología de la enfermedad. Es decir, lo que hacemos en estos estudios es comparar las frecuencias de los alelos entre sujetos enfermos y sanos, ya que la hipótesis es que los alelos de los sujetos enfermos tienen frecuencias significativamente diferentes de las de los sanos.

Sin embargo, las diferencias en las frecuencias alélicas pueden deberse a que las poblaciones de los casos y las de los controles tienen orígenes étnicos diferentes, lo que afecta las cifras, mientras que en realidad las diferencias son resultado de los sesgos étnicos. Para resolver este problema surgió una metodología llamada “riesgo relativo por haplotipo”. Esta estrategia emplea como población control a los padres del sujeto de estudio o caso índice, controlando, de esta manera, el factor de la etnicidad. En este cálculo del riesgo que constituye un gen para el desarrollo de la patología, se analizan los genes que han sido transmitidos con la enfermedad contra los que no han sido transmitidos. De esta manera se puede estimar estadísticamente el riesgo con el que contribuyen los genes transmitidos junto con la enfermedad. En este diseño metodológico es necesario recolectar tríos, constituidos por el padre, la madre y el sujeto de estudio. Por medio de esta técnica se estudian actualmente muchas asociaciones entre los llamados genes candidatos (los cuales se encuentran metabólicamente relacionados con la patología), y hacen más lógica la búsqueda de sus sitios cromosómicos dentro del genoma como factores de riesgo de padecer la enfermedad. Otro punto importante es que estas metodologías de

biología molecular permiten hacer un análisis epidemiológico factible, en el momento que exista la certeza diagnóstica de todos aquellos genes participantes en la etiología de la enfermedad. Lo anterior tiene importantes repercusiones en la planeación de los servicios para atender de una manera más efectiva las necesidades de salud mental de las poblaciones en riesgo. Por ejemplo, identificar a todos los individuos en riesgo permitirá anticipar la necesidad de número de camas, disponibilidad de terapias medicamentosas y la formación de un número suficiente de personal entrenado en las diferentes áreas de la psicoterapia y la rehabilitación de las enfermedades mentales.

La evidencia consistente de que existe influencia genética en la conducta de fumar ha encaminado a los investigadores a estudiar genes particulares asociados a dicha variable. Los estudios preliminares de asociación se han enfocado a estudiar las vías de neurotransmisores como la dopamina o la acetilcolina como

Identificar a todos  
los individuos en riesgo  
permitirá anticipar  
la necesidad de número  
de camas, disponibilidad  
de terapias medicamentosas  
y la formación de un número  
suficiente de personal  
entrenado en las diferentes  
áreas de la psicoterapia  
y la rehabilitación de  
las enfermedades mentales



posibles rutas para explicar la influencia genética entre los fumadores. Sin embargo, también se ha encontrado un efecto de la nicotina sobre otros neurotransmisores como la norepinefrina, la serotonina y los sistemas GABAminérgicos, lo que indica una posible influencia polimórfica en la dependencia a la nicotina.

Cummings y colaboradores (1996) estudiaron el gen del receptor D2 de la dopamina, encontrando una mayor prevalencia del alelo TaqA1 entre los fumadores, en comparación con los no fumadores. Spitz y colaboradores (1998) reportaron hallazgos similares del alelo B1 (asociado fuertemente al alelo A1). Por otro lado, no se ha encontrado que confieran ningún riesgo los alelos de los genes a receptores dopaminérgicos D4 o D5 entre fumadores y no fumadores (Beirut *et al.*, 2000).

En el sistema serotoninérgico existen una serie de datos muy interesantes con un sistema polimórfico en la parte del promotor del sitio de la recaptura a la serotonina (que es el sitio de acción de ciertos antidepresivos). Existe evidencia de que los diferentes alelos de este sistema polimórfico tienen diferentes propieda-

des en la transcripción del sitio de recaptura a la serotonina y, por ende, están asociados con diferentes niveles de la proteína del transportador en el cerebro (Michelhaug y colaboradores, 2001). Por otro lado, algunos estudios de imágenes han arrojado resultados que apoyan que el metabolismo cerebral de las personas varía dependiendo de su genotipo molecular para este marcador (Nicolini y colaboradores, 2003). Estas investigaciones, que todavía son preliminares, apoyan de manera general la asociación de la conducta de fumar con el polimorfismo 5HTT-SLC6A.

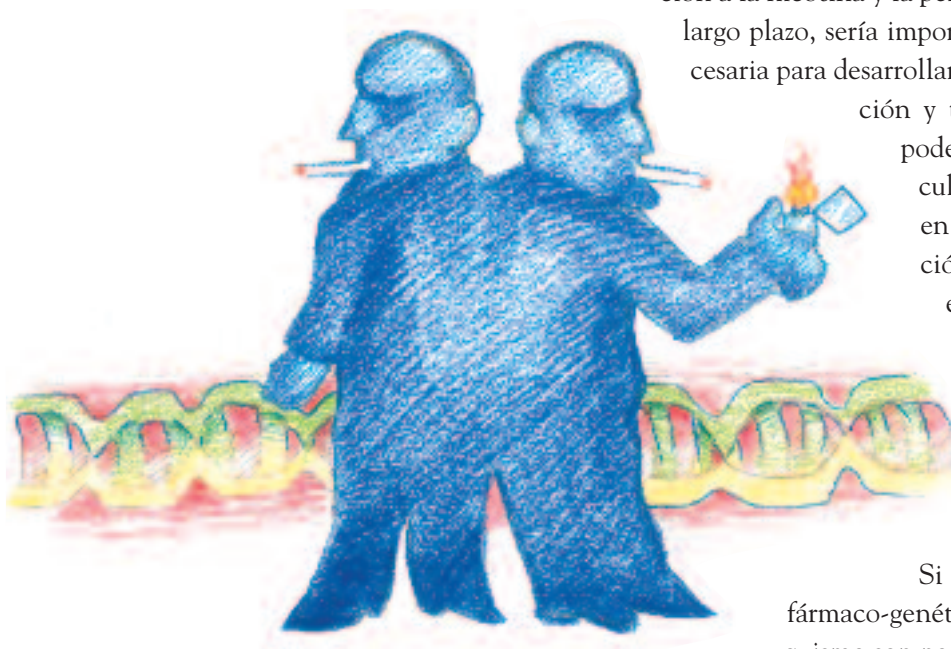
## CONCLUSIONES

A diferencia de la investigación sobre la base genética de las enfermedades mentales, la influencia de los genes en la conducta del fumar es reciente, novedosa y preliminar. A pesar de la complejidad y heterogeneidad de los fenotipos relativos al tabaquismo, se han estudiado los genes que protegen o aumentan el riesgo de que se presente la conducta de fumar. Se sugiere que las investigaciones futuras se apoyen en hallazgos genético-conductuales más recientes, como enfoques novedosos que vinculen ambos campos: el uso de endo-fenotipos, mediante neurofisiología o imágenes cerebrales, y poner especial atención a los modelos animales.

Las metas inmediatas de la investigación en genética y tabaquismo son probar las hipótesis sobre las influencias genéticas y no genéticas en el inicio de la conducta de fumar, la adicción a la nicotina y la persistencia de dicha conducta. A largo plazo, sería importante proveer información necesaria para desarrollar mejores estrategias de preven-

ción y tratamiento del tabaquismo, y poder enfocarlos a subgrupos particulares de fumadores o individuos en riesgo. El uso de la investigación genética para seguir de cerca el tipo e intensidad del tratamiento para los fumadores sería más útil que los que consideran que todos los fumadores son iguales y por tanto deben tratarse del mismo modo.

Si los resultados de los estudios fármaco-genéticos en el abandono del tabaquismo son positivos, el valor de utilizar la in-



formación genética en el contexto clínico debe ser cuidadosamente estudiado en investigaciones subsecuentes. En particular, es importante examinar los beneficios, riesgos y retos de comunicar la información genética sobre la predisposición a fumar del paciente, los profesionales clínicos y público en general. Asimismo, sería de particular interés realizar análisis económicos del costo-beneficio de la utilización del genotipo en el seguimiento del tratamiento a los fumadores.

Aunque deben plantearse los aspectos clínicos y éticos relacionados con el uso de los datos del genotipo en el área del tabaquismo, la investigación genética en la dependencia a la nicotina puede ser un paso inicial importante en la aplicación de la investigación genético-conductual en la práctica clínica.

## Bibliografía

- Bierut, L., J. Rice, H. Edenberg, A. Goat, T. Forouth y C. Cloninger (2000), "Family based study of the association of the dopamine D2 receptor gene with habitual smoking", *Am J Med Genet*, (90):299-302.
- Comings, D., L. Ferry, S. Bradshaw-Robinson, R. Burchette, C. Chiu y D. Muhle-Man (1996), "The dopamine D2 receptor gene: A genetic risk factor in smoking", *Pharmacogenetics*, (6):73-79.
- Cheng, L. S., G. E. Swan y D. Carmelli (2000), "A genetic analysis of smoking behavior in family members of older adults", *Addiction*, 95(3):427-435.
- Fiore, M., T. Novotny, J. Pierce, G. Giovino, E. Hatziandreu, P. Newcomb, T. Surawicz y R. Davis (1990), "Methods used to quit smoking in the United States. Do cessation programs help?", *JAMA*, (263):2760-2765.
- Graff, A., R. Apiquian y H. Nicolini (2003), "A PET study of the 5HTT molecular genotypes and different brain metabolic patterns", *Am J Med Gen; Memories from the Psychiatric Genetics 2003 Meeting*, Quebec, Canadá.
- Pierce, J. y E. Gilpin (1996), "How long will today's new adolescent smoker be addicted to cigarettes", *Am J Public Health*, (86):253-256.
- Spitz, M., H. Shi, F. Yang, K. Hudmon, H. Jiang y R. Chamberlain (1998), "Case control study of the D2 dopamine receptor gene and smoking status in lung cancer patients", *J Natl Cancer Inst*, (90):358-363.
- Straub, R., P. Sullivan, Y. Ma, M. Myakishev, C. Harris-Kerr y B. Wormley (1999), "Susceptibility genes for nicotine dependence: a genome scan and follow up in an independent sample suggest that regions on chromosomes 2, 4, 10, 16, 17, and 18 merit further study", *Mol Psychiatry*, (4):129-144.
- Sullivan, P. y K. Kendler (1999), "The genetic epidemiology of smoking", *Nicotine Tob Res*, (1):S51-S57.
- Uhl, G., Q. Liu, D. Walther, J. Hess y D. Niman (2001), "Polysubstance abuse vulnerability genes: Genome scans for association, using 104 subjects and 1494 single nucleotide polymorphisms", *Am J Hum Genet*, (69):1290-1300.

---

**Humberto Nicolini** es médico especialista en Psiquiatría con doctorado en Ciencias Médicas por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y tiene un posgrado en genética molecular por la Universidad de California en Los Ángeles. Actualmente es profesor de tiempo completo en la Universidad de la Ciudad de México y en el Posgrado en Ciencias Genómicas, y es miembro del Sistema Nacional de Investigadores y de la Academia Nacional de Medicina. nicolini\_humberto@yahoo.com

**Nuria Lanzagorta** es licenciada en Psicología por la Universidad Iberoamericana, donde es actualmente profesora en los cursos de pregrado de la especialidad. Su área de interés son las adicciones en relación con los trastornos de la personalidad, materia en la que desarrolla su doctorado en Psicología de la Salud de la Universidad Nacional Autónoma de México. nurialpik@yahoo.com.mx