

Bases genéticas del hábito tabáquico

Miguel Barrueco^{a,d}, Alejandro Alonso^{b,d} y Rogelio González-Sarmiento^{c,d}



^aServicio de Neumología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

^bUnidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Salamanca. Salamanca.

^cInstituto de Neurociencias de Castilla y León. Salamanca.

^dUnidad de Medicina Molecular-Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

El hábito tabáquico es uno de los problemas de salud más importantes en la sociedad actual debido a su relación directa con el desarrollo de cáncer de pulmón. Estudios iniciales llevados a cabo en gemelos pusieron de manifiesto la existencia de factores genéticos que modifican la susceptibilidad a desarrollar el hábito tabáquico. En la actualidad se están desarrollando diferentes estudios en los que se intenta encontrar una asociación entre variantes (polimorfismos) de genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo de la nicotina o en los mecanismos de neurotransmisión y la aparición y mantenimiento del hábito tabáquico. En este trabajo se revisan los estudios realizados hasta este momento y planteamos nuevas perspectivas para estudios futuros.

Palabras clave: Tabaco. Genes. Polimorfismo.

Genetic basis of tobacco dependence

Dependence on tobacco is one of the most important health problems in our society due to the direct relationship with lung cancer. Early studies in twins revealed that genetic factors modify the susceptibility to develop tobacco dependence. Different studies are underway to try to find an association between polymorphisms of genes involved either in nicotine metabolism or in neural transmission and the initiation and maintenance of the dependence on tobacco. Here we review the studies performed so far and discuss new perspectives for future studies.

Key words: Smoking. Genes. Polymorphism.

En 1958, Fisher¹ señaló por primera vez la posibilidad de una relación entre el genoma, el consumo de tabaco y el cáncer de pulmón, y sugirió la existencia de genes que durante la juventud predispondrían a las personas a ser fumadoras y que más tarde, durante la edad adulta, predispondrían también a estas mismas personas a presentar cáncer de pulmón. Fisher inició así el interés por descubrir la influencia del genotipo en el inicio, la consolidación y el mantenimiento del consumo de tabaco, además de la importancia que algunos genes pueden ejercer en el desarrollo de las diferentes enfermedades producidas por el consumo de tabaco.

Durante la última década del siglo XX, el interés por conocer mejor las relaciones existentes entre genotipo, fenotipo y consumo de tabaco aumentó espectacularmente, y los estudios de neurobiología han permitido definir algunos de los mecanismos implicados en el desarrollo y mantenimiento

del hábito tabáquico. Estos conocimientos han corregido algunos de los argumentos de Fisher y, en la actualidad, sabemos que las bases genéticas de la susceptibilidad a la dependencia de la nicotina y la predisposición a padecer cáncer son totalmente diferentes. El mejor conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la carcinogénesis^{2,3} y en las enfermedades cardiovasculares⁴ y respiratorias⁵ ha permitido establecer una asociación entre estas enfermedades y el consumo de tabaco, en la que la susceptibilidad genética desempeña también un papel relevante.

Los estudios iniciales sobre la influencia de los genes en el tabaquismo se llevaron a cabo mediante estudios comparativos entre distintos grupos y subgrupos de población. La mayoría de estos estudios se realizaron en cohortes de gemelos, buscando factores ambientales que pudiesen influir sobre una misma base genética, como puede ser el hecho de haber sido educados en las mismas condiciones (por padres biológicos o adoptados) o en ambientes diferentes (educación de uno de los gemelos por los padres biológicos y otro por padres adoptados). Igualmente, se investigó la influencia que las diferencias étnicas o de sexo pueden tener en la adquisición y mantenimiento del hábito tabáquico. Dos son los aspectos fundamentales relacionados con los estudios que intentan asociar genes y adicción al tabaco: la importancia que el genotipo puede tener en la adquisición del hábito durante la infancia o juventud y su papel en el mantenimiento del consumo durante la edad adulta, con especial atención a la mayor o menor dificultad para abandonarlo.

En relación con la adquisición del hábito tabáquico, Eaves y Eysenck⁶ encontraron que el hábito tabáquico se presenta con más frecuencia entre hermanos biológicos que entre hermanos adoptivos. En un estudio muy posterior, otros grupos han encontrado una asociación entre fumadores que habían sido adoptados y sus hermanos biológicos, y entre fumadoras adoptadas y sus madres biológicas⁷. A pesar de las limitaciones que presentan este tipo de estudios, derivadas de la dificultad en numerosos casos para la identificación de la relación familiar de las personas adoptadas, los hallazgos de ambos estudios parecen sugerir una influencia genética que puede ser superior a la que pueden ejercer aspectos específicamente relacionados con la conducta.

Otros estudios han analizado la influencia genética en la iniciación al consumo de tabaco. Un estudio realizado en 4.960 pares de gemelos varones con historia de tabaquismo permitió observar una mayor concordancia entre gemelos monocigotos que entre dicigotos en todos los grupos estudiados⁸. Un metaanálisis posterior, en el que se analizaron los resultados de 14 estudios previos que incluían más de 17.500 gemelos que habían sido educados juntos, permitió demostrar la influencia de los factores genéticos, el comportamiento familiar y los factores individuales en fumadores regulares⁹.

Este artículo está financiado por una ayuda del Plan Nacional contra las Drogas.

Correspondencia: Dr. R. González Sarmiento.

Unidad de Medicina Molecular. Departamento de Medicina.

Facultad de Medicina. Campus Miguel Unamuno. Salamanca. España.

Correo electrónico: gonzalez@usal.es

Recibido el 8-3-2004; aceptado para su publicación el 27-10-2004.

Un segundo aspecto estudiado es la contribución de los genes al mantenimiento a largo plazo del hábito tabáquico^{10,11}. Algunos autores indican que, al igual que sucede con los factores ambientales, existen factores genéticos específicamente causantes del mantenimiento del hábito, mientras que otros creen que los factores que explican la iniciación y el mantenimiento son comunes^{12,13}. Aunque se ha señalado que el genotipo contribuye al mantenimiento del hábito tabáquico reduciendo las posibilidades de abandono del tabaco, este último aspecto y su relación con la mayor o menor intensidad del síndrome de abstinencia no se conoce todavía suficientemente. Se ha descrito una relación lineal entre la intensidad del síndrome de abstinencia y los fallos en los intentos de abandono¹⁴, y en un estudio en el que se analizó a un total de 4.112 sujetos se encontró que el fracaso en los intentos de abandono del tabaco y la intensidad del síndrome de abstinencia se asociaban a factores genéticos, mientras que no se encontró ninguna evidencia de que la conducta familiar ante el tabaco contribuyese significativamente a estos aspectos¹⁵.

No existe una posición unificada en relación con el papel que el género pueda desempeñar en la adquisición y mantenimiento del hábito, y hasta la fecha se han publicado resultados contradictorios. En un esfuerzo por valorar este aspecto, Li et al¹⁶ han realizado un metaanálisis en el que analizan la influencia del sexo en la iniciación y en el mantenimiento del hábito tabáquico, y concluyen que el genotipo influye en la iniciación al consumo y en el mantenimiento del hábito en mujeres adultas en comparación con lo observado en varones.

El estudio de los diferentes tipos de polimorfismos genéticos (VNTR, STR, SNP, etc.) distribuidos a lo largo del genoma humano está permitiendo asociar determinadas regiones cromosómicas con caracteres fenotípicos concretos. Así, diferentes estudios han localizado regiones en los cromosomas 2, 5, 7, 9, 11, 17, 19, 22 y X, que podrían estar asociadas con la adicción a la nicotina. El estudio de estas regiones del genoma está permitiendo definir genes que, aunque por sí solos no parecen ser directamente causantes del hábito tabáquico, al unirse el efecto de varios de ellos pueden modificar la respuesta del individuo a la nicotina.

Genes relacionados con el metabolismo de la nicotina

Los procesos de metabolización de la nicotina tienen lugar fundamentalmente en el hígado y en ellos intervienen enzimas de la familia de los citocromos P450, que actúan catalizando la conversión de nicotina en cotinina¹⁷. Se ha observado que el aclaramiento de nicotina es menor en fumadores que en no fumadores, que varía entre algunos grupos étnicos y que aumenta en mujeres embarazadas, y no se han observado diferencias en función del sexo o la edad. Además, se sabe que existe una importante variabilidad interindividual en el metabolismo de la nicotina y se piensa que esta variabilidad puede estar condicionada genéticamente. Como ya hemos señalado, el 70-80% de la nicotina se metaboliza a cotinina en un proceso en el que intervienen enzimas de la familia de los citocromos P450, principalmente los genes *CYP2D6*, *CYP2A6* y posiblemente *CYP2B6*¹⁸⁻²⁰.

Aunque estudios iniciales indicaban que determinados genotipos de *CYP2D6* se asociaban con la dependencia a la nicotina^{20,21}, no se han podido confirmar y hoy se piensa que esta enzima no es relevante en esta adicción²². Mayor atención ha concitado el gen *CYP2A6*, localizado en el cromosoma 19q12-13.2²³. El alelo *CYP2A6*2*, que contiene leucina en lugar de histidina en el codón 160, codifica una proteína inactiva y parece que se asocia con una mayor pre-

disposición al consumo del tabaco²⁴⁻²⁶; aunque otro estudio no encuentra asociación entre este gen y el consumo de cigarrillos²⁷. La posible existencia de una interacción entre los genes *CYP2D6* y *CYP2A6* podría ayudar a explicar los resultados contradictorios obtenidos hasta el momento²⁸. En cuanto al gen *CYP2B6*, se ha señalado una asociación con la intensidad de los síntomas de la abstinencia y las recaídas que serían modificables con el tratamiento con buproprión, que actuaría sobre todo atenuando los efectos derivados del genotipo en mujeres²⁹.

Genes relacionados con las vías cerebrales de la adicción a la nicotina

La nicotina actúa en el sistema nervioso central sobre receptores neuronales interfiriendo y modificando diferentes sistemas de neurotransmisión. Estos receptores están presentes en distintas áreas cerebrales y forman parte de diferentes sistemas neuronales. A pesar de lo incompleto de nuestro conocimiento al respecto, se dispone de abundante información sobre algunas de las vías neuronales implicadas en la adicción al tabaco. Se conoce que los efectos placenteros derivados de su consumo están estrechamente ligados a la estimulación de las vías dopaminérgicas cerebrales y, aunque las vías dopaminérgicas y sus funciones no se conocen completamente, se considera que son comunes total o parcialmente a otras drogas, como la cocaína, los opiáceos, el cannabis y el alcohol³⁰.

La vía dopaminérgica más implicada en los mecanismos de adicción a la nicotina es la mesolímbica, que se origina en el área tegmental ventral y se prolonga hasta el núcleo *accumbens* y la corteza frontal. Las proyecciones que desde el área tegmental ventral se dirigen hacia estructuras límbicas como el núcleo *accumbens*, la amígdala y el hipocampo se asocian al reforzamiento de los efectos de la droga sobre la memoria y al deseo de consumir, junto a los cambios anímicos asociados al síndrome de abstinencia. Además, las proyecciones que se dirigen hacia la corteza cerebral prefrontal, orbitofrontal y del cíngulo anterior se asociarían a las vivencias generadas por la droga, su consumo y la necesidad de seguir consumiéndola. También se conoce que hay conexiones entre las neuronas gabaérgicas del núcleo *accumbens* con el área tegmental ventral y que las proyecciones glutamaérgicas del córtex frontal también se asocian con el núcleo *accumbens* y el área tegmental ventral³¹.

Sistema catecolaminérgico

Algunos de los genes más estudiados en relación con la adicción al tabaco son los que regulan los flujos de dopamina en el sistema nervioso central. Se sabe que la nicotina aumenta la producción y liberación de dopamina y estimula el metabolismo de los ganglios basales, especialmente en el núcleo *accumbens*, al igual que otras drogas, como la cocaína o la morfina^{30,32}. Se ha demostrado también un incremento de los valores de L-DOPA en el núcleo caudado y en el putamen de los fumadores en relación con los no fumadores³³.

Se conocen 5 receptores diferentes de dopamina³⁴ y se han clonado los genes que los codifican, *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4* y *DRD5*, pero hasta el momento sólo se ha analizado la posible relación del tabaco con los genes *DRD1* y *DRD2*. El gen *DRD1* presenta 4 sitios polimorfos³⁵. El análisis del polimorfismo que supone un cambio de adenina por guanina en la posición -48 de la región promotora del gen ha demostrado que el alelo A es más frecuente en fumadores que en no fumadores y, entre los fumadores, se ha relacionado con la intensidad del consumo³⁶.

El estudio de un polimorfismo en la región 3' no codificante del gen *DRD2*³⁷ ha mostrado que el alelo DRD2-A1, aunque no modifica la proteína, se asocia con una menor disponibilidad de receptores de dopamina en el cuerpo estriado, mientras que el alelo DRD2-A2 se asocia con valores normales de receptores de dopamina³⁸. El alelo DRD2-A1 se ha encontrado con más frecuencia en el grupo de fumadores y ex fumadores que en el de no fumadores^{39,40}; además, se ha encontrado una asociación inversa entre el alelo DRD2-A1 y la edad de comienzo del hábito tabáquico^{36,41}. Sin embargo, estudios de ligamiento no han podido demostrar una asociación entre el alelo DRD2-A1 y el hábito de fumar⁴². Yoshida et al⁴³ encuentran, en japoneses, una relación entre el alelo DRD2-A2 y una mayor predisposición a fumar, al contrario de lo observado en otros estudios realizados en población caucásica, donde no se ha encontrado ninguna relación entre este polimorfismo y el tabaquismo⁴⁴. Estos resultados sugieren la existencia de un factor étnico que modificaría los resultados. También se han encontrado diferencias raciales al estudiar el gen *DRD4*, donde se observó que los individuos afroamericanos homocigotos para el alelo L de este gen tenían una mayor predisposición a fumar, algo que no se pudo observar en los individuos caucásicos⁴⁵.

La dopamina liberada en la sinapsis es recaptada por una proteína denominada DAT⁴⁶, codificada por el gen *SLC6A3*, que presenta polimorfismos relacionados con una mayor o menor disponibilidad de dopamina en las sinapsis. El polimorfismo SLC6A3-9 (una repetición de 40 pb que aparece entre 1 y 9 veces) localizado en la región 3' del gen se ha asociado con valores endógenos elevados de dopamina, una menor predisposición a desarrollar el hábito tabáquico, un inicio en el consumo más tardío y una mayor facilidad para su abandono y para permanecer abstinentes más tiempo⁴⁷, aunque esta asociación no se ha podido confirmar en otro estudio posterior⁴⁸. Lerman et al⁴⁷ señalan que los individuos portadores del polimorfismo SLC6A3-9 que presentan una producción endógena de elevada dopamina no precisarían de estímulos exteriores, como la nicotina, para conseguir aumentar sus valores de dopamina y por ello tienen menores posibilidades de ser fumadores. Otro polimorfismo relacionado con este gen, SLC6A3-10, se ha asociado con valores inferiores de dopamina⁴⁹. En relación con estos polimorfismos y la posible influencia de los valores de dopamina en el consumo de tabaco, se postula que individuos portadores de algunos alelos del gen *SLC6A3* responderían mucho mejor al tratamiento con bupropión o terapia sustitutiva con nicotina que los fumadores que poseen el alelo 9 de este gen, posiblemente debido al efecto de estos fármacos en la reposición de la dopamina a valores normales⁴⁷. Igualmente, se ha señalado que los individuos portadores de los alelos SLC6A3*9 y DRD2*A2 tendrían un 50% menos de posibilidades de ser fumadores por presentar un número normal de receptores dopamínergicos y un valor más elevado de dopamina⁴⁷.

Se han estudiado otros genes implicados en el sistema catecolaminérgico, como la monoaminoxidasa (MAO-A y MAO-B) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT), con resultados contradictorios⁵⁰. La MAO-B parece que puede desempeñar un papel importante en el tabaquismo, y pueden tener cierta eficacia los inhibidores de esta enzima en el tratamiento coadyuvante de deshabituación tabáquica⁵¹. En el estudio de la dopamina betahidroxilasa (DBH), la enzima relacionada con el metabolismo de la dopamina y de la noradrenalina, se ha observado una asociación con el síndrome de abstinencia a nicotina⁵². También se ha estudiado la posible asociación entre polimorfismos en genes implicados en la síntesis de tirosina hidroxilasa (TH), que se ha asociado con los efectos

de la nicotina sobre el cerebro, y el tabaquismo, y se ha comprobado que ratones transgénicos que sobreexpresan el gen *TH* son menos sensibles a la nicotina⁵³, y hasta la actualidad no se ha encontrado ninguna asociación clínica⁵⁴.

Sistema serotoninérgico

El sistema serotoninérgico está implicado en una gran variedad de fenotipos neuropsiquiátricos, desde variaciones en el estado de ánimo hasta comportamientos agresivos. La nicotina aumenta la secreción de serotonina y su ausencia la reduce, lo que se ha relacionado con los cambios de humor que acompañan el abandono del tabaco^{55,56}. Dado que existen datos clínicos que demuestran que los inhibidores de la recaptación de serotonina previenen los síntomas de abstinencia tras el cese del hábito de fumar, se han formulado hipótesis que señalan que los genes implicados en esta vía modificarían la susceptibilidad a desarrollar el hábito tabáquico.

En este sentido, se han estudiado 2 polimorfismos del gen que codifica el transportador de la serotonina (5-HTT) y la relación de cada uno de ellos con los valores disponibles de serotonina. El estudio de su posible relación con el consumo de tabaco ha generado resultados contradictorios que se han tratado de explicar por el factor racial, ya que los hallazgos observados en japoneses no se han podido observar en caucásicos^{57,58}.

Sistema colinérgico

Entre los mecanismos cerebrales que más recientemente han despertado interés está el papel de los receptores colinérgicos, debido a la elevada afinidad de la nicotina por éstos. Basados en la observación de que la anulación del gen que codifica la subunidad $\beta 2$ del receptor colinérgico en ratones produce alteración de su comportamiento ante la nicotina^{59,60}, se han estudiado 6 polimorfismos del gen *CHRN2* en humanos sin que se haya podido demostrar ninguna asociación con el consumo de tabaco o con el grado de dependencia^{61,62}.

Por otra parte, estudios en ratas que poseen las subunidades $\alpha 4\beta 2$ del receptor nicotínico han demostrado una asociación con una menor sensibilidad a la nicotina, pero su papel en el ser humano todavía no está claro⁶³. En cuanto a las subunidades $\alpha 3$ y $\alpha 4$, se ha descrito que la densidad de subunidad $\alpha 3$ es mayor en cultivos de neuronas de embriones humanos expuestos a la nicotina, lo que no sucede en el caso de la subunidad $\alpha 4$ ⁶⁴. El estudio de la subunidad $\alpha 3$ en muestras de cerebros procedentes de autopsias ha permitido observar una mayor densidad de este receptor en el hipocampo y en el tálamo de individuos fumadores, aunque estos cambios aparentemente son reversibles, ya que se ha señalado que individuos que llevaban años de abstinencia tabáquica presentaban una densidad de receptores similar a la de los no fumadores⁶⁵. Hasta el momento no se han realizado estudios de asociación entre estos genes y la predisposición al hábito tabáquico.

Perspectivas de futuro

Además de los sistemas descritos, los avances en la neurobiología de la adicción al tabaco han permitido describir otros sistemas de transmisión neuronal que están implicados tanto en la adquisición del hábito tabáquico como en su mantenimiento y en la dificultad a abandonarlo. Aunque hasta el momento no hay estudios que correlacionen polimorfismos en los genes implicados en estas vías y el hábito tabáquico, algunos grupos como el nuestro están empezando a explorar esta posible asociación.

Sistema opioide

En la actualidad existen evidencias que relacionan a los receptores opioides con el tabaquismo⁶⁶. Se sabe que el consumo de agonistas opioides, como la heroína o la metadona, se asocia a incrementos en el consumo de cigarrillos en humanos; además, la nicotina es capaz de estimular los receptores opioides endógenos en zonas del cerebro que están implicadas en el refuerzo de la acción opioide. Sin embargo, los intentos de demostrar la modulación opioide sobre el hábito tabáquico han resultado poco concluyentes⁶⁷. Hasta el momento, el polimorfismo +118 del gen del receptor μ opioide (OPRM1) se ha asociado a un mayor riesgo de dependencia a varias drogas, incluida la nicotina, pero no a una en concreto. La contribución de este gen al riesgo de experimentar una dependencia es pequeño y es más fácilmente detectado en estudios que usan controles de muestras que investigan todas las formas de drogadicción⁶⁸.

Sistema aminoacidérgico

Los efectos ansiolíticos producidos por la nicotina están mediados a través de su acción sobre los receptores gabaérgicos y opioides del organismo^{66,69}. Se ha observado que la administración crónica de nicotina incrementa la cantidad de receptores gabaérgicos en modelos animales⁷⁰. También se ha observado que la administración de agonistas del receptor GABA-B disminuye la autoadministración de nicotina, posiblemente debido a la reducción del efecto de recompensa originado por la nicotina, lo cual podría significar que los agonistas gabaérgicos podrían ser útiles en el tratamiento del tabaquismo⁷¹. Además, la administración crónica de nicotina en ratas da lugar a una disminución de la síntesis del receptor GABA-B1 en el hipocampo, en un efecto que es dependiente de la dosis⁷²; no obstante, su papel en la dependencia nicotínica en humanos tampoco está del todo claro.

Se cree que el receptor NMDA puede estar relacionado con la dependencia nicotínica, aunque las pruebas de esta relación son indirectas, derivadas de experimentación animal. El uso del acamprosat o la ibogaína (antagonistas del receptor NMDA) parece que puede tener cierta utilidad en la deshabituación tabáquica⁷³. También se piensa que ciertas acciones de la nicotina en el cerebro están mediadas por estos receptores⁷⁴, pero nuevamente se carece de estudios que clarifiquen esta relación con la dependencia nicotínica.

Sistema cannabinoides

El estudio de la relación de los receptores cannabinoides y el tabaquismo es relativamente reciente, pero el interés por su estudio se debe a que el consumo de cannabis frecuentemente se asocia al consumo de tabaco, además de estar implicados ambos en las zonas y mecanismos de recompensa del cerebro^{75,76}. Se ha observado que la administración crónica de nicotina a ratas provoca un aumento en la densidad del receptor cannabinoides CB1 en el hipotálamo, estructura relacionada con la vía de recompensa⁷⁷. A pesar de los prometedores hallazgos obtenidos en la experimentación animal, todavía se desconoce la verdadera influencia del receptor cannabinoides en la adicción tabáquica en humanos, aunque algunos fármacos se encuentran ya en fase de ensayo clínico en humanos.

Óxido nítrico

Por último, existen estudios que analizan la relación entre la nicotina y el óxido nítrico (NO) producido en el sistema ner-

vioso central. Se sospecha que la base de esta asociación radica en la modificación del paso de los iones a través del receptor colinérgico nicotínico, lo que influiría en la regulación de la síntesis de NO al permitir la entrada masiva de calcio⁷⁸. En experimentos con ratas se ha observado que la síntesis de NO contribuye a la dependencia y tolerancia a opiáceos y también a la nicotina⁷⁹. El empleo de inhibidores de la síntesis de NO en ratas ha conseguido atenuar los síntomas del síndrome de abstinencia^{80,81}. Este efecto podría tener valor en la práctica clínica como tratamiento coadyuvante de la deshabituación tabáquica.

Conclusiones

El hábito tabáquico y la morbilidad que le acompaña representan uno de los problemas sociosanitarios más importantes en las sociedades occidentales. Parece fuera de duda que el desarrollo, mantenimiento y cese del hábito tabáquico están relacionados con factores genéticos que modifican la susceptibilidad individual a experimentar esta dependencia. El concepto de genes de susceptibilidad abarca desde genes cuyos efectos se regulan por patrones de herencia mendeliana clásica hasta genes cuyo efecto está mediado por patrones más complejos de herencia poligénica. En el caso del tabaquismo, hasta el momento no se han encontrado genes implicados en la susceptibilidad al hábito tabáquico que presenten un patrón definido de herencia mendeliana clásico, por lo que se piensa que el patrón de herencia es poligénico. Aunque el número de genes analizados es cada día mayor, los estudios moleculares realizados hasta el momento no son definitivos ni abarcan todas las posibles regiones del genoma que pueden estar asociadas con el tabaquismo. Por otra parte, en algunos casos parece evidente la existencia de factores raciales que modifican la penetrancia de los genes implicados en la susceptibilidad al tabaquismo. Por tanto se requiere la realización de más estudios que impliquen nuevos genes y estudios de cohortes con un número muy elevado de individuos antes de poder obtener conclusiones definitivas. Para ello es imprescindible establecer estudios cooperativos entre diferentes grupos y aprovechar el desarrollo de nuevas metodologías de estudio de los polimorfismos genéticos. En este sentido, el proyecto HAPMAP (<http://www.hapmap.org/abouthapmap.html.en>), en el que está intentando entrar nuestro país a través de la Fundación Genoma España (<http://www.gen-es.org>), representa una oportunidad única para que los investigadores españoles en el campo de la genómica accedan a recursos que permitan realizar los estudios necesarios para determinar las bases genéticas de la adicción al tabaco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher RA. Cigarettes, cancer and statistics. *Centenial Review*. 1958;2: 151-6.
2. Risch N. The genetic epidemiology of cancer: interpreting family and twin studies and their implications for molecular genetic approaches. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:733-4.
3. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *N Engl J Med*. 2000;343:78-85.
4. Humphries SE, Talmud PJ, Hawe E, Bolla M, Day IN, Miller GJ. Apolipoprotein E4 and coronary heart disease in mild-aged men who smoke: a prospective study. *Lancet*. 2001;358:115-9.
5. Lomas DA, Silverman EK. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2001;2:20.
6. Eaves LJ, Eysenck HJ. The genetics of smoking. En: Eysenck HJ, editor. *The causes and effects of smoking*. London: Temple-Smith, 1980.

7. Osler M, Holst C, Prescott E, Sorensen TI. Influence of genes and family environment on adult smoking behavior assessed in an adoption study. *Genet Epidemiol.* 2001;21:193-200.
8. 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.
9. Sullivan PF, Kendler KS. The genetic epidemiology of smoking. *Nicotine Tob Res.* 1999;1:551-7.
10. Heath AC, Madden PAF. Genetic influences of smoking behavior. En: Tunner JR , Cardon LR , Hewitt JK, editors. *Behavior genetic approaches in behavioural medicine.* Nueva York: Ed. Plenum, 1995.
11. Madden PA, Heath AC, Pedersen NL, Kaprio J, Koskenvuo MJ, Martin NG. The genetics of smoking persistence in men and women: a multi-cultural study. *Behav Genet.* 1999;29:423-31.
12. Heath AC, Martin NG. Genetic models for the natural history of smoking: evidence for a genetic influence on smoking persistence. *Addict Behav.* 1993;18:19-34.
13. 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.
14. Madden PA, Bucholz KK, Dinwiddie SH, Slutske WS, Bierut LJ, Statham DJ, et al. Nicotine withdrawal in women. *Addiction.* 1997;92:889-902.
15. Xian H, Scherrer JF, Madden PA, Lyons MJ, Tsuang M, True WR et al. The heritability of failed smoking cessation and nicotine withdrawal in twins who smoked and attempted to quit. *Nicotine Tob Res.* 2003;5:245-54.
16. Li MD, Cheng R, Ma JZ, Swan GE. A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction.* 2003;98:23-31.
17. Nakajima M, Yamamoto T, Nunoya K, Yokoi T, Nagashima K, Inoue K, et al. Role of human cytochrome P4502A6 in C-oxidation of nicotine. *Drug Metab Dispos.* 1996;24:1212-7.
18. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1996;36:597-613.
19. Cholerton S, Arpanahi A, McCracken N, Boustead C, Taber H, Johnstone E, et al. Poor metabolisers of nicotine and CYP2D6 polymorphism. *Lancet.* 1994;343:62-3.
20. Turgeon J, Labbe L, Lefez C. Debrisquine metabolic ratio distribution differs between smokers and nonsmokers. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;57:150.
21. Cholerton S, Boustead C, Taber H, Arpanahi A, Idle JR. CYP2D6 genotypes in cigarette smokers and non-tobacco users. *Pharmacogenetics.* 1996;6:261-3.
22. 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.
23. Hoffman SM, Fernández-Salgado P, Gonzalez FJ, Mohrenweiser HW. Organization and evolution of the cytochrome P450 CYP2A-2B-2F subfamily gene cluster on human chromosome 19. *J Mol Evol.* 1995;41:894-900.
24. Pianezza ML, Sellers EM, Tyndale RF. Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature.* 1998;393:750.
25. Oscarson M, Gullsten H, Rautio A, Bernal ML, Sinues B, Dahl ML, et al. Genotyping of human cytochrome P450 2A6 (CYP2A6), a nicotine C-oxidase. *FEBS Lett.* 1998;438:201-5.
26. Gu DF, Hinks LJ, Morton NE, Day IN. The use of long PCR to confirm three common alleles at the CYP2A6 locus and the relationship between genotype and smoking habit. *Ann Hum Genet.* 2000;64:383-90.
27. London SJ, Idle JR, Daly AK, Coetzee GA. Genetic variation of CYP2A6, smoking, and risk of cancer. *Lancet.* 1999;353:898-9.
28. Walton R, Johnstone E, Munafa M, Neville M, Griffiths S. Genetic clues to the molecular basis of tobacco addiction and progress towards personalized therapy. *Trends Mol Med.* 2001;7:70-5.
29. Lerman C, Shields PG, Wiley EP, Audrain J, Pinto A, Hawk L, et al. Pharmacogenetic investigation of smoking cessation treatment. *Pharmacogenetics.* 2002;12:627-34.
30. Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature.* 1996;382:255-7.
31. Camí J, Farré M. Drug addiction. *N Engl J Med.* 2003;349:975-86.
32. Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science.* 1997;278:58-63.
33. Salokangas RK, Vilkman H, Ilonen T, Taiminen T, Bergman J, Haaparanta M, et al. High levels of dopamine activity in the basal ganglia of cigarette smokers. *Am J Psychiatry.* 2000;157:632-4.
34. Seeman P, Van Tol HH. Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 1994;15:264-70.
35. Cichon S, Hothen MM, Erdmann J, Propping P. Detection of four polymorphic sites in the human dopamine D1 receptor gene (DRD1). *Hum Mol Genet.* 1994;3:209.
36. 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.
37. Grandy DK, Litt M, Allen I. The human Dopamine D(2) receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. *Am J Hum Genet.* 1989;45:778-85.
38. Jonsson EG, Nothen MM, Grunhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry.* 1999;4:290-6.
39. 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.
40. 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.
41. Anokhin AP, Todorov AA, Madden PA, Grant JD, Heath AC. Brain event-related potentials, dopamine D2 receptor gene polymorphism, and smoking. *Genet Epidemiol.* 1999;17 Suppl 1:S37-42.
42. 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.
43. Yoshida K, Hamajima N, Kozaki Ki, Saito H, Maeno K, Sugura 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.
44. 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.
45. Shields PG, Lerman C, Audrain J, Bowman ED, Main D, Boyd NR. Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7:453-8.
46. Giros B, Caron MG. Molecular characterization of the dopamine transporter. *Trends Pharmacol Sci.* 1993;14:43-9.
47. 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.
48. 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.
49. Cook EH Jr, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet.* 1995;56:993-8.
50. Arinami T, Ishiguro H, Onai ES. Polymorphisms in genes involved in neurotransmission in relation to smoking. *Eur J Pharmacol.* 2000; 410: 215-26.
51. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, MacGregor R, et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature.* 1996;379:733-6.
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. Nabeshima T, Itoh A, Kobayashi K, Morita S, Mizuguchi T, Sawada H, et al. Effects of subacute administration of methamphetamine and nicotine on locomotor activity in transgenic mice expressing the human tyrosine hydroxylase gene. *J Neural Transm Gen Sect.* 1994;97:41-9.
54. Lerman C, Shields PG, Main D, Audrain J, Roth J, Boyd NR, et al. Lack of association of tyrosine hydroxylase genetic polymorphism with cigarette smoking. *Pharmacogenetics.* 1997;7:521-4.
55. Ribeiro EB, Bettiker RL, Bogdanov M, Wurtman RJ. Effects of systemic nicotine on serotonin release in rat brain. *Brain Res.* 1993;621:311-8.
56. Hu S, Brody CL, Fisher C, Gunzerath L, Nelson ML, Sabol SZ, et al. Interaction between the serotonin transporter gene and neuroticism in cigarette smoking behavior. *Mol Psychiatry.* 2000;5:181-8.
57. Ishikawa H, Ohtsuki T, Ishiguro H, Yamakawa-Kobayashi K, Endo K, Lin Y, et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8:831-3.
58. Lerman C, Shields PG, Audrain J, Main D, Cobb B, Boyd NR, et al. The role of serotonin transporter in cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7:253-5.
59. Picciotto MR, Soli M, Lena C, Bessi A, Lallemand Y, LeNovère N, et al. Abnormal avoidance learning in mice lacking functional high affinity nicotine receptor in the brain. *Nature.* 1995;374:65-7.
60. Picciotto MR, Soli M, Rimonindi R, Lena C, Marubio LM, Pich EM, et al. Acetylcholine receptors containing the β -2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature.* 1988;391:173-7.
61. Lueders KK, Hu S, McHugh L, Myakishev MV, Sirota LA, Hamer DH. Genetic and functional analysis of single nucleotide polymorphisms in the β -2 neuronal nicotinic acetylcholine receptor gene (CHRN2). *Nicotine Tob Res.* 2002;4:115-25.
62. 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.
63. Stitzel JA, Jiménez M, Marks MJ, Tritto T, Collins AC. Potential role of the α 4 and β 6 nicotinic receptor subunits in regulating nicotine-induced seizures. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;293:67-74.
64. Hellstrom-Lindahl E, Seiger A, Kjaeldgaard A, Nordberg A. Nicotine-induced alterations in the expression of nicotinic receptors in primary cultures from human prenatal brain. *Neuroscience.* 2001;105:527-34.

65. Breese CR, Marks MJ, Logel J, Adams CE, Sullivan B, Collins AC, et al. Effect of smoking history on [³H]nicotine binding in human postmortem brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;282:7-13.
66. Corrigall WA, Coen KM, Adamson KL, Chow BL, Zhang J. Response of nicotine self-administration in the rat to manipulations of mu-opioid and gamma-aminobutyric acid receptors in the ventral tegmental area. *Psychopharmacology.* 2000;149:107-14.
67. Pomerleau OF. Endogenous opioids and smoking: a review of progress and problems. *Psychoneuroendocrinology.* 1998;23:115-30.
68. Schinka JA, Town T, Abdullah L, Crawford FC, Ordorica PI, Francis, E et al. A functional polymorphism within the mu-opioid receptor gene and risk for abuse of alcohol and other substances. *Mol Psychiatry.* 2002; 7:224-8.
69. Sullivan MA, Covey LS. Nicotine dependence: the role for antidepressants and anxiolytics. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002;3:262-71.
70. Magata Y, Kitano H, Shiozaki T, Iida Y, Nishizawa S, Saji H, et al. Effect of chronic (-)-nicotine treatment on rat cerebral benzodiazepine receptors. *Nucl Med Biol.* 2000;27:57-60.
71. Paterson NE, Froestl W, Markou A. The GABA(B) receptor agonists baclofen and CGP44532 decreased nicotine self-administration in the rat. *Psychopharmacology.* 2004;172:179-86.
72. Li SP, Park MS, Bahk JY, Kim MO. Chronic nicotine and smoking exposure decreases GABA(B1) receptor expression in the rat hippocampus. *Neurosci Lett.* 2002;334:135-9.
73. Glick SD, Maisonneuve IS. Mechanisms of antiaddictive actions of ibogaine. *Ann NY Acad Sci.* 1998;844:214-26.
74. Erhardt S, Schwieler L, Engberg G. Excitatory and inhibitory responses of dopamine neurons in the ventral tegmental area to nicotine. *Synapse.* 2002;43:227-37.
75. Castane A, Valjent E, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. Lack of CB1 cannabinoid receptors modifies nicotine behavioural responses, but not nicotine abstinence. *Neuropharmacology.* 2002;43:857-67.
76. Cohen C, Perrault G, Voltz C, Steinberg R, Soubrie P. SR141716, a central cannabinoid (CB(1)) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine-releasing effects of nicotine in rats. *Behav Pharmacol.* 2002;13:451-63.
77. González S, Cascio MG, Fernández-Ruiz J, Fezza F, Di Marzo V, Ramos JA. Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chronically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Brain Res.* 2002;954:73-81.
78. Weruaga E, Ajijón J, Alonso JR. Neurobiología de la nicotina y el óxido nítrico: una revisión. *Prev Tab.* 2002;4:95-103.
79. Malin DH, Lake JR, Shenoi M, Upchurch TP, Johnson SC, Schweinle WE, et al. The nitric oxide synthesis inhibitor nitro-L-arginine (L-NNA) attenuates nicotine abstinence syndrome in the rat. *Psychopharmacology.* 1998;140:371-7.
80. Adams ML, Cicero TJ. Nitric oxide mediates mecamylamine- and naloxone-precipitated nicotine withdrawal. *Eur J Pharmacol.* 1998;345:R1-2.
81. Vleeming W, Rambali B, Opperhuizen A. The role of nitric oxide in cigarette smoking and nicotine addiction. *Nicotine Tob Res.* 2002;4:341-8.