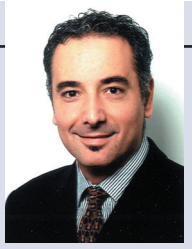

Tabaquismo y genética

El tabaquismo es uno de los principales problemas de salud pública hoy día, ya que afecta a más de 1.200 millones de personas en el mundo, muchas de las cuales morirán por causas derivadas del consumo de tabaco.

Existen ciertas diferencias entre sexos, que varían según la edad, y la prevalencia en distintos países también varía, entre el 5% y el 50%[1]. Además de estas diferencias generales, es sabido que existen diferencias interindividuales no sólo en la facilidad para comenzar a fumar, sino también en la adicción al tabaco, la dependencia de esta sustancia y la probabilidad de éxito cuando se desea dejar de fumar. Estas diferencias son menores entre los miembros de una misma familia que comparten un mismo ambiente y una misma genética, por lo que es evidente que el tabaquismo está condicionado por uno de estos factores o por ambos.

Los estudios en gemelos separados desde el nacimiento, que comparten una misma genética pero se han desarrollado en ambientes distintos, han permitido estimar la proporción de estas diferencias en la adicción al tabaco que son causadas por diferentes variantes genéticas (heredabilidad).

En el caso del tabaquismo, este valor es de un 50-60% tanto para la iniciación al consumo como para la adicción al tabaco y la capacidad de dejar de fumar. Este valor es, en comparación con otros caracteres complejos en los que influyen tanto factores genéticos como ambientales, moderadamente elevado. Es decir, existe una base genética que explica las diferencias individuales en la adicción al tabaco y, por tanto, tiene sentido la búsqueda de genes candidatos que influyen en el tabaquismo[2]. El problema es determinar no sólo qué genes influyen en esta adicción, sino también su número y grado de influencia.

Estudios de ligamiento

Las primeras aproximaciones para detectar los factores genéticos subyacentes en la adicción al tabaco se realizaron, por tanto, en familias cuyos componentes compartían este problema. Los estudios de variantes genéticas comunes presentes en familiares con un mismo fenotipo (en este caso, tabaquismo) se denominan estudios de ligamiento. Estas variantes genéticas compartidas entre familiares con una misma característica, heredadas en una familia a partir de un ancestro común, son candidatas a ser las causantes genéticas de dicha característica. Como puede intuirse, este tipo de estudios son capaces de detectar únicamente aquellas variantes con una importante contribución al fenotipo analizado, ya que al ser reducido el número de individuos en estudio, el análisis estadístico no es suficientemente potente para detectar variantes con contribuciones modestas.

Sin embargo, gracias a los estudios de ligamiento se han detectado genes candidatos que contribuyen a la formación y el desarrollo de circuitos cerebrales básicos (desde un punto de vista evolutivo), como el sistema límbico, y que regulan la respuesta del organismo a la comida, la bebida, el sexo y las interacciones sociales. Muchos de estos genes candidatos son comunes a otras adicciones, como el alcohol y las drogas, y se sospecha que incluso la ludopatía, la adicción al deporte y la compra compulsiva podrían tener las mismas bases neurogenéticas. Concretamente, genes de las vías de la dopamina (DRD2, DRD4 y SLC6A3) y de la serotonina (5-HTTLPR) podrían estar implicados[3].

Además de los mecanismos neurológicos comunes a otras adicciones, se han encontrado genes ligados al tabaquismo entre los enzimas responsables de la metabolización de la nicotina, como, por ejemplo, el gen del citocromo CYP2A6. Aquellos alelos relacionados con una mayor tasa de metabolización de la nicotina están también asociados a un mayor riesgo de ser fumador y de ser adicto al tabaco.

Estudios de asociación

Una segunda aproximación al estudio de los factores genéticos determinantes de la adicción al tabaco son los estudios de asociación, entre los que se incluyen los estudios de asociación de genoma completo (genome-wide association scans, también conocidos como GWAS). Estos estudios analizan grupos de individuos sin relación de parentesco, todos ellos caracterizados por un mismo fenotipo (por ejemplo, la adicción o no-adicción al tabaco). De igual manera que en los estudios de ligamiento, se buscarán variantes genéticas comunes a todos ellos, normalmente a través de marcadores genéticos (variantes genéticas conocidas) distribuidos a lo largo del genoma. Estos marcadores genéticos comunes indicarán una proximidad al gen causante del fenotipo común, por lo que en este caso se detectan regiones donde, con elevada probabilidad, estará presente dicho gen causativo.

Gracias a este tipo de estudios, se han confirmado algunos de los genes ya detectados por estudios de ligamiento previos (como son los relacionados con las vías metabólicas de la dopamina, la serotonina y la nicotina), así como otras regiones cromosómicas de interés para futuros estudios[4].

Interacción genética-ambiente

Sin embargo, las réplicas de estos estudios de asociación en otras poblaciones han dado, con frecuencia, resultados diferentes, lo cual no necesariamente invalida los resultados obtenidos hasta ahora, sino que demuestra la complejidad de las bases genéticas del tabaquismo, en las que probablemente confluyen pequeños efectos de múltiples genes junto con un importante factor ambiental. Como ejemplo de esta complejidad, recientemente se ha descubierto la asociación entre la capacidad de detectar el sabor amargo y el tabaquismo[5]. El factor ambiental también podría explicar las diferencias encontradas en los genes asociados al tabaquismo en distintas poblaciones humanas, aunque estas diferencias también podrían ser explicables genéticamente. Otras diferencias en estudios de asociación que pueden ser debidas a la interacción ambiente-genética podrían ser las obtenidas entre diferentes sexos y diferentes edades.

Por tanto, en futuros estudios será importante realizar aproximaciones integradoras, en las cuales se estudien tanto factores genéticos como ambien-

tales, de modo que puedan establecerse las posibles interacciones gen-gen y gen-ambiente.

Conclusiones

El conocimiento de las bases genéticas del tabaquismo va a permitir personalizar los tratamientos para dejar de fumar. Por ejemplo, en el caso de personas con una elevada actividad del enzima CYP2A6, metabolizante de la nicotina, la terapia de *spray* de nicotina se presenta más efectiva que la terapia con parches[6].

Sin embargo, todavía no se han encontrado genes con un importante efecto en la adicción a la nicotina, lo cual, probablemente, sugiere un efecto menor de múltiples genes. Las consecuencias de este conocimiento son inmediatas, y es que uno de los problemas habitualmente considerados al estudiar las bases genéticas del tabaquismo son sus implicaciones éticas en el conocimiento de las predisposiciones adictivas de cada persona. Sin embargo, debido al efecto menor de cada gen/variante que influye en el tabaquismo, las consecuencias ético-legales del conocimiento de dichos genes deberían ser mínimas, por lo que su estudio contribuirá más positivamente que negativamente[7]. Una vez conocidos los mecanismos genómicos y metabolómicos subyacentes al tabaquismo, tanto las distintas terapias para dejar de fumar como otro tipo de acciones (subida de tasas, etc.) podrán verse reforzadas o modificadas para aumentar su tasa de éxito.

Dr. David de Lorenzo
Departamento de Ciencias Médicas Básicas
Universidad de Lleida

Bibliografía

[1] Hatsukami et al. Tobacco addiction. Lancet 2008; 371: 2027-38.
[2] Yoshimasu, Kiyohara. Genetic influences on smoking behavior and nicotine dependence: a review. Journal of Epidemiology 2003; 13 (4): 183-192.
[3] Schnoll et al. Genetics and smoking behavior. Current Psychiatry Reports 2007; 9: 349-357.
[4] Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependance association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. Hum Mol Genet 2007; 16: 36-49.
[5] Cannon et al. Associations between phenylthiocarbamide gene polymorphisms and cigarette smoking. Nicotine Tob Res 2005; 7: 853-8.
[6] Kubota et al. CYP2A6 polymorphisms are associated with nicotine dependence and influence withdrawal symptoms in smoking cessation. Pharmacogenomics J 2006; 6: 115-119.
[7] Hall et al. The genetics of nicotine addiction liability: ethical and social policy implications. Addiction 2008; 103: 350-359.

La muerte por cáncer del icono de Winston rearma al *lobby* antihumo

Alan Landers fallece 40 años después de convertirse en la imagen de la marca. El modelo había demandado a la compañía y estaba a punto de ir a juicio.

Un hombre que la mayor parte de su vida fue por ahí con el rótulo de *Winston man* sólo podía morir de cáncer, pensarán algunos. Y puede que tengan razón. El autoproclamado *hombre Winston*, imagen de la conocida marca de cigarrillos durante los años 60, falleció el pasado viernes después de librar una larga y encarnizada lucha contra la enfermedad; lo cual, dirán algunos, no es demasiado extraño, teniendo en cuenta que en su robusta juventud llegó a consumir hasta cuatro paquetes al día.

Alan Landers, un judío nacido en Brooklyn que en realidad se llamaba Alan Stewart Levine, tenía 68 años y llevaba más de 20 flirteando con la muerte: cáncer en el pulmón derecho, en el pulmón izquierdo y en la laringe; enfisema pulmonar e infarto. Falleció sometido a un tratamiento de radioterapia diaria y quimioterapia semanal. Un infierno en toda regla, y con todos los ingredientes para dar al *lobby* contra el tabaco un nuevo icono. Así se acaba, dirán.

Un hombre arrepentido

Landers empezó a fumar cuando tenía 9 años y fue, durante décadas, un consumidor empedernido, el angustiante vicioso que encendía un cigarrillo tras otro; pero acabó asqueado, escupiendo en las cajetillas rojas. ¿Quién lo iba a pensar? Su mueca de galán cosmopolita y los eslóganes de Winston fueron durante años un todo. *Winston sabe bien, como sabe un buen cigarrillo*. Y ahí estaba él, joven y sonriente, apretando un pitillo con los dientes. Se trataba del mismo sujeto que años después —al igual que su colega más famoso, el *hombre Marlboro*— iba a encabezar una aguerrida campaña contra las tabacaleras, a las que acusó de engañar a sus clientes; el mismo que, cuando le echaban en cara sus 28 paquetes semanales ("¿qué esperabas?"), explicó que su adicción era muy fuerte, y las advertencias y la información de las empresas, mínima.

"Cuando repaso mi carrera siento vergüenza de haber ayudado a promover un hábito tan letal y adictivo entre los niños y los adultos de este país", se lamentó alguna vez.

Puede que su mayor tragedia haya sido que la muerte, después de acecharlo durante tanto tiempo —el primer cáncer se lo diagnosticaron en 1987—, lo sorprendiera justo ahora, en este febrero del año 2009, cuando faltaba tan poco para que sus anhelos de justicia se convirtieran en algo concreto: el 13 de abril iba a afrontar el juicio contra la R.J.

Reynolds Tobacco Company, propietaria de la marca Winston. Llevaba, desde 1995 —cuando interpuso la demanda—, catorce años esperando.

"Quería tener su día en los tribunales —dijo su abogado. Es el problema con todos estos casos de tabaco... Cuando la justicia tarda demasiado, las personas mueren."

Actor con Woody Allen

Las leyes del estado de Florida, donde acabó viviendo Landers, permiten que sus padres, su pareja o sus hijos hereden la causa, pero el *hombre Winston* era un hombre solo: no tenía padres (muertos ambos, de cáncer), ni pareja (nunca se casó) ni hijos. Así que su demanda —alguna vez, refiriéndose al negocio de las tabacaleras, dijo que se trataba de "la mayor estafa del siglo XX"— se la lleva a la tumba. Eso y otros detalles que configuran al personaje: su adicción a la cocaína, por ejemplo. Sus dos robos a mano armada. Su fugaz paso por el cine, de la mano de Woody Allen, como actor de reparto en *Annie Hall*.

Mauricio Bernal
Fuente: elperiodico.com
5 de marzo de 2009