

ISSN 2238-9113

ÁREA TEMÁTICA: (marque uma das opções)

- COMUNICAÇÃO
- CULTURA
- DIREITOS HUMANOS E JUSTIÇA
- EDUCAÇÃO
- MEIO AMBIENTE
- SAÚDE
- TRABALHO
- TECNOLOGIA

ALTERAÇÕES GENÉTICAS PODEM LEVAR AO TABAGISMO?

Cecília Fanha Dornelles (dornellescf@gmail.com)

Matheo Augusto Morandi Stumpf (matheoaugusto@hotmail.com)

Alisson Ferreira Pupulim (alisson_pupulim@hotmail.com)

Ana Claudia Garabeli Cavalli Kluthcovsky (anafabio2009@gmail.com)

RESUMO – O tabagismo ainda é uma importante causa evitável de morte precoce. A dependência à nicotina é o principal motivo do insucesso da cessação do hábito de fumar, tendo em vista que é um processo multifatorial e suscetível a fatores do meio e do próprio indivíduo. Acredita-se que alterações genéticas possuam relação com o início do uso e com a dependência à nicotina. O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão bibliográfica, usando como fonte o portal de periódicos *MedLine*, sobre a relação de alterações genéticas com o tabagismo. Constatou-se que existem descritos mais de um mecanismo de alteração genética que influenciam no hábito de fumar. Mais estudos se fazem necessários para compreender os fatores genéticos e ambientais que levam ao tabagismo, para que medidas mais efetivas de tratamento sejam desenvolvidas.

PALAVRAS-CHAVE – Hábito de fumar. Transtorno por uso de tabaco. Genética. Abandono do uso de tabaco.

Introdução

O tabagismo continua sendo a maior causa evitável de morte prematura no mundo, levando ao óbito aproximadamente 5,4 milhões de pessoas ao ano. Algumas estimativas preveem que até 2030 este número de óbitos passará para 8 milhões ao ano. Sua prevalência global tende a diminuir principalmente nos países desenvolvidos, entretanto nos países em desenvolvimento observa-se justamente o oposto (WARE et al., 2011).

Sabe-se que a dependência às drogas é um transtorno psiquiátrico caracterizado pelo uso persistente, compulsivo e descontrolado da mesma, apesar de seus efeitos nocivos. O desenvolvimento deste transtorno envolve diversas etapas: uso inicial da droga, transição do primeiro uso para o uso regular e o desenvolvimento da dependência propriamente dita (WANG et al., 2012).

A fisiopatologia da doença é bem conhecida atualmente. Os efeitos psicoativos da nicotina são mediados através de sua influência nos sistemas de dopamina, serotonina, glutamato, opioide e do ácido aminobutírico. Estes sistemas de neurotransmissores têm estreitas relações com a via dopaminérgica mesolímbica, também chamada via do prazer, além de conexões com o núcleo accumbens e com a amígdala, associado ao sistema límbico (O'LOUGHLIN et al., 2014).

A dependência tabágica é o fator principal que explica o motivo de que grande parcela da população fumante deseja abandonar o vício, mas não consegue. Esses indivíduos, em sua maioria, obtém êxito por apenas dias ou meses, vindo a ter diversos quadros de recaída. Esse processo de dependência a nicotina inicia-se com a diminuição da função dos receptores de nicotina. Essa dessensibilização crescente desses receptores culminará em um uso cada vez maior da quantidade de tabaco. Vários fatores configuram esse hábito como um comportamento complexo e multifatorial, que é susceptível a sofrer influências tanto genéticas quanto ambientais para a manutenção da dependência da nicotina (BIERUT, 2010).

Assim, é de extrema importância que todos os profissionais de saúde reconheçam que a dependência à nicotina advém da multifatorialidade, para que possíveis ações de prevenção possam ser feitas. Fatores do ambiente como pressão social, monitoramento parental e acessibilidade à droga, desempenham um papel maior na hora da decisão inicial de se começar ou não a primeira etapa do tratamento da dependência (WANG et al., 2012).

Entretanto, sabe-se que apesar dessa decisão inicial, a dependência à uma substância é muito individual. Por isso, supõe-se que fatores genéticos sejam importantes para fazer com que o paciente tenha um grau de dependência maior e conseqüente insucesso na eventual terapêutica que seria utilizada (WANG et al., 2012).

Relata-se que fatores genéticos são responsáveis por aproximadamente 50% da variação notada tanto na iniciação quanto na persistência do tabagismo. Apesar de haver uma grande lista de possíveis genes envolvidos nesses processos, são poucas as variáveis genéticas relacionadas com o genótipo tabágico que se provaram confiáveis (WARE et al., 2011).

Objetivos

Como parte do projeto de Extensão “Educando e Tratando o Tabagismo”, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a relação entre fatores genéticos e o desenvolvimento do tabagismo.

Referencial teórico-metodológico

Para o levantamento bibliográfico foi utilizado o portal de periódicos do *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MedLine) da *National Library of Medicine*. No mês de maio de 2015, foi usado o descritor “*tabacco use disorder*” para selecionar os artigos e para refinar a busca, foi escolhido o descritor “*genetics*”, com publicações até o dia 30 de abril de 2015, sem limite de idioma.

Foram obtidos 82 artigos, todos na língua inglesa. Pela leitura dos resumos, foram excluídos 65 artigos que não tratavam do tema específico. Assim, foram selecionados 17 artigos, que foram lidos na íntegra e classificados de acordo com ano de publicação, periódicos em que foram publicados, objetivos e resultados das pesquisas.

Resultados

O receptor de acetilcolina nicotínico (RACHN), local onde a nicotina se liga, é importante para o entendimento da fisiopatologia da dependência e também para sua correlação genética. Esses receptores estão distribuídos no sistema nervoso central e periférico e a sua ativação causa uma resposta cerebral. Os receptores são na verdade canais iônicos ligante-dependente compostos por 5 subunidades proteicas transmembrana. Há 16 diferentes genes das subunidades do receptor nicotínico: $\alpha_{1-7,9,10}$, β_{1-4} , δ , ϵ , γ . Eventualmente, diferentes combinações dessas subunidades proteicas resultam em receptores que variam quanto à propriedades farmacológicas, em função e distribuição (BUCZKOWSKI et al., 2015).

O subtipo $\alpha_4\alpha_5\beta_2$ desses receptores são expressos em maior quantidade no organismo, a subunidade α_5 , quando presente, promove alterações conformacionais formando receptores funcionais quando ligadas as outras subunidades. O gene CHRNA5 que codifica a subunidade α_5 está localizada na região do cromossomo 15q24-25. O polimorfismo D3898N (rs16699968) desses genes configura-se como uma alteração no código genético através de uma substituição de uma guanina por uma adenina, o que promove a troca de um aminoácido no códon de número 398 (WARE et al., 2011).

As formas variantes da subunidade α_5 modificam a função daqueles receptores sem alterar sua expressividade, e podem estar relacionados com o mecanismo de dependência química (BIERUT, 2010).

Os genes das subunidades do RAChn no braço longo do cromossomo 15 (CHRNA5-CHRNA3-CHRN4) e 8 (CHRNA6-CHRNA3) influenciam no risco de dependência nicotínica (CHEN et al., 2013). Foi provado que variantes no CHRNA5, CHRNA3 e CHRN4 estão associados com o risco de desenvolver um tabagismo pesado (WANG et al., 2012).

Outro potencial mecanismo é a alteração na expressão do RNAm do CHRNA5. Foi observado uma grande variabilidade do RNAm CHRNA5 no córtex frontal e acredita-se que isso seja responsável pela dependência, já que é o córtex frontal quem teoricamente inibe certos desejos humanos (GELERNTER et al., 2010).

Mapeamentos genéticos mais recentes observaram que polimorfismo de um único nucleotídeo do tipo não-sinônimo (ou seja, que altera a sequência de aminoácidos) no rs 16969968 no éxon 5 do CHRNA5 aumentou o risco de dependência nicotínica em populações europeias e africanas (WANG et al., 2012). Ainda faltam estudos em populações asiáticas e os que existem não observaram tais alterações genéticas nestes indivíduos, sugerindo que os mesmos são menos pré-dispostos à dependência nicotínica (WARE et al., 2011).

Variação genética no metabolismo da nicotina também tem um papel importante no grau de dependência e no consumo de cigarros por dia. A conversão de nicotina em cotinina é responsável, geralmente, por 70-80% do metabolismo nicotínico, sendo que a grande maioria é catabolizada pela enzima do citocromo P450 2A6. Recentes estudos demonstraram que um polimorfismo de um único nucleotídeo deste citocromo estaria associado à maior consumo diário de cigarros (WANG et al., 2012).

Associação entre variações nos receptores de dopamina D2 (lócus DRD2) com dependência não só ao tabaco, mas com o álcool, também foi proposta. Um estudo sugeriu algum grau de relação entre a dependência nicotínica e a região do cromossomo 11 que inclui os genes NCAM1-TTC12-ANKK1-DRD2 (WARE et al., 2011).

Considerações Finais

Pode-se concluir que a relação entre alterações genéticas e o hábito de fumar pode se dar por diferentes mecanismos biológicos, como alterações das subunidades do receptor de nicotina, alterações na enzima do citocromo responsável pela metabolização da nicotina e também por alterações nos receptores da dopamina.

Tendo em vista que indivíduos possam ter pré-disposições genéticas para desenvolver a dependência do tabaco, é de suma importância que sejam realizadas campanhas

de prevenção ao tabagismo e, para aqueles que já desenvolveram o vício, programas de auxílio para a cessação do uso do cigarro. Pesquisas futuras com desenvolvimento de tecnologias para sequenciamento de DNA poderiam avançar na detecção de variantes raras com um maior impacto no risco para o vício. Uma vez que se possua um maior entendimento sobre os fatores genéticos e ambientais que levam ao tabagismo, medidas de tratamento mais efetivas poderão ser desenvolvidas para auxiliar indivíduos que desejam alcançar a cessação do uso do tabaco.

APOIO: Ministério da Saúde e Fundação Araucária.

Referências

BIERUT, L.J.. Convergence of Genetic Findings for Nicotine Dependence and Smoking Related Diseases with Chromosome 15q24-25. **Trends of Pharmacological Sciences**, v.31, n.1, p.46-51, 2010.

BUCZKOWSKI, K. et al. Association between Genetic Variants on Chromosome 15q25 Locus and Several Nicotine Dependence Traits in Polish Population: A Case-Control Study. **Biomed Research International**, v.2015, 8 p., 2015.

CHEN, L.S.; BIERUT, L.J. Genomics and personalized medicine: CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 and smoking cessation treatment. **Journal of Food and Drug Analysis**, v.21, n.4, p.S87-S90, 2013.

GELERNTER, J.; KRANZLER, H.R. Genetics of drug dependence. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v.12, n.1, p.77-84, 2010.

O'LOUGHLIN, J. et al. Genetic Variants and Early Cigarette Smoking and Nicotine Dependence Phenotypes in Adolescents. **PLoS One**, v.9, n.12, e115716, 2014.

WANG, J.C.; KAPOOR, M.; GOATE, A.M. The Genetics of Substance Dependence. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v.13, p.241-261, 2012.

WARE, J.J.; VAN DEN BREE, M.B.M.; MUNAFO, M.R. Association of the CHRNA5-A3-B4 gene cluster with heaviness of smoking: a meta-analysis. **Nicotine & Tobacco Research**, v.13, n.12, p.1167-1175, 2011.