

Genética y epigenética de la adicción – DrugFacts

Genética: el mapa de la salud y la enfermedad

¿Por qué algunas personas se vuelven drogadictas y otras no? Estudios de familias que incluyen gemelos idénticos, gemelos fraternos (mellizos), niños adoptados y hermanos sugieren que hasta el 50% del riesgo que tiene una persona de volverse adicta a la nicotina, al alcohol o a otras drogas depende de su composición genética. Descubrir las bases biológicas de este riesgo es una vía importante de investigación para los científicos que tratan de resolver el problema de la drogadicción.



Photo by Mike Mitchell, [NCI Visuals Online](#)

ADN purificado, naranja fluorescente
bajo luz ultravioleta

La *genética* es el estudio de los genes. Los genes son unidades funcionales de ADN que conforman el genoma humano. Proveen la información que dirige las actividades celulares básicas del organismo. Las investigaciones del genoma humano han demostrado que, en promedio, las secuencias de ADN de dos personas cualesquiera son un 99.9% iguales. Sin embargo, esa variación del 0.1% es sumamente importante: representa tres millones de diferencias en los casi tres mil millones de pares de bases en la secuencia de ADN. Estas diferencias contribuyen a variaciones visibles, como el color del cabello y la altura, y a características invisibles, como el mayor riesgo de contraer ciertas enfermedades o tener mayor protección contra ellas (por ejemplo, ataques cardíacos, derrames cerebrales, diabetes y adicción).

Avance de las investigaciones: se identifica un gen asociado al trastorno por consumo de cannabis

Se estima que el 30% de las personas que consumen marihuana tienen un trastorno por el consumo de cannabis, es decir, un consumo problemático y, en algunos casos, adicción. El riesgo de sufrir un trastorno por el consumo de cannabis tiene un fuerte componente genético, pero la arquitectura genética no ha sido clara. Recientemente, los científicos realizaron un estudio¹¹ de asociación del genoma completo para tratar de identificar los genes que podrían poner a una persona en riesgo de consumo problemático de cannabis. Estudiaron 2,387 casos y 48,985 controles, y replicaron los resultados en otro grupo extenso. Identificaron un locus genético en el cromosoma 8 que controla los niveles de expresión del gen *CHRNA2* en el cerebro. Se determinó que bajos niveles de expresión del gen *CHRNA2* en el cerebelo estaban asociados con el trastorno por el consumo de cannabis, incluido el diagnóstico a una edad más temprana. Además, se halló que los factores genéticos asociados con logros educativos actuaban como protectores contra el trastorno. Los hallazgos sugieren que la subexpresión de *CHRNA2* en el cerebelo (y probablemente en otras áreas del cerebro) participa en los trastornos por consumo de cannabis y ofrece un blanco potencial para las estrategias de prevención, los tratamientos y los medicamentos futuros.

Algunas enfermedades, como la anemia falciforme o la fibrosis quística, son causadas por una modificación (llamada "mutación") de un solo gen. Algunas mutaciones, como las mutaciones en *BRCA 1* y *2* que están asociadas con un riesgo mucho más alto de cáncer de mama y de ovarios, se

han convertido en herramientas médicas clave para evaluar el riesgo de un paciente de sufrir enfermedades graves. Los investigadores médicos han tenido un éxito impactante en descifrar la genética de estos trastornos causados por un solo gen, pero la identificación de tratamientos o curas no ha sido tan simple. La mayoría de las enfermedades —incluida la adicción— son complejas, y las variaciones en muchos genes diferentes contribuyen al nivel general de riesgo o protección de una persona. La buena noticia es que los científicos están trabajando activamente para descubrir más vías de tratamiento y prevención de estas enfermedades complejas.

La conexión entre los genes y la salud: estudios de asociación del genoma completo

Los adelantos recientes en el análisis del ADN están ayudando a los investigadores a aclarar complejas interacciones genéticas por medio del examen del genoma completo de una persona realizado al mismo tiempo. Tecnologías como los estudios asociativos del genoma completo (GWAS, por su sigla en inglés), la secuenciación genómica completa y la secuenciación exómica (que examina solo los genes codificadores de proteínas), identifican sutiles variaciones en las secuencias de ADN llamadas *polimorfismos de nucleótido único* (SNP). Los SNP son diferencias de solo una letra del código genético de una persona a otra. Si un SNP aparece con mayor frecuencia en personas que padecen una enfermedad que en quienes no la padecen, se considera que el SNP afecta directamente la vulnerabilidad a esa enfermedad o es un marcador de otra variación que lo hace.

El GWAS y la secuenciación son herramientas sumamente poderosas porque pueden hallar una conexión entre uno o varios genes conocidos y un trastorno, e identificar genes que tal vez hayan pasado inadvertidos o no se conocían.

Por medio de estos métodos, los científicos pueden reunir más datos de las familias afectadas o usar modelos de animales y experimentos bioquímicos para verificar y comprender la conexión entre un gen y el riesgo de adicción. Esas conclusiones serán luego la base para la creación de nuevas estrategias de tratamiento e intervención.

El rol de los factores ambientales en enfermedades como la adicción

La vieja frase "se nace o se hace" podría expresarse mejor diciendo "se nace y se hace", porque las investigaciones demuestran que la salud de una persona es el resultado de interacciones dinámicas entre sus genes y el medio en que vive. Por ejemplo, tanto los factores genéticos como los relacionados con el estilo de vida —como la dieta, la actividad física y el estrés— afectan el riesgo de tener alta presión arterial. Las investigaciones del NIDA han dado lugar a descubrimientos sobre la forma en que el entorno de una persona afecta particularmente el consumo de drogas.

Por ejemplo, se ha visto que una comunidad que ofrece actividades saludables después de clase reduce la vulnerabilidad a la adicción a las drogas, y los datos indican que el acceso a la actividad física puede desalentar el comportamiento de búsqueda de drogas, un efecto que es más pronunciado en los hombres que en las mujeres.¹⁻³

La promesa de las grandes bases de datos en la investigación genética

Los científicos que realizan investigaciones genéticas han recolectado millones de datos puntuales ("big data") que podrían ser útiles para otros científicos. Sin embargo, debido a diferencias en los sistemas de software y los formatos de medición, ha sido difícil compartir esos datos. Los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) han creado el programa Big Data to Knowledge (BD2K) para apoyar la investigación y el desarrollo de estrategias y herramientas innovadoras y transformadoras a fin de ayudar a los científicos a utilizar las grandes bases de datos y la ciencia de datos en sus investigaciones: <https://commonfund.nih.gov/bd2k>. Cuando los datos se pueden combinar y armonizar —un proceso que se llama integración de datos—, se expanden las probabilidades de identificar nueva información genética que podría dar origen a nuevos conocimientos sobre las enfermedades.

Los estudios sugieren que el consumo de drogas que hace un animal puede verse afectado por el consumo que hace su compañero de jaula,^{4,5} lo que indica que algunas influencias sociales pueden aumentar el riesgo o la protección. Además, la exposición a las drogas o al estrés en el entorno social o cultural de una persona puede alterar tanto la expresión como la función de los genes, lo que en algunos casos puede persistir durante toda la vida. Las investigaciones también sugieren que los genes pueden influir en la forma en que las personas responden a su entorno, lo que colocaría a algunas de ellas en mayor riesgo de contraer enfermedades.

Epigenética: donde los genes se encuentran con el ambiente

La *epigenética* es el estudio de los cambios funcionales, y a veces heredados, en la regulación de la actividad y la expresión de los genes que no dependen de la secuencia genética.⁶ "Epi" significa "por encima" o "además de". Las exposiciones al entorno y las elecciones que hace una persona pueden efectivamente "marcar" —o remodelar— la estructura del ADN a nivel de la célula o incluso a nivel del organismo completo. Por ello, si bien cada tipo de célula del cuerpo humano contiene efectivamente la misma información genética, los sistemas regulatorios epigenéticos permiten el desarrollo de distintos tipos de células (por ejemplo, células epidérmicas, hepáticas o nerviosas) en respuesta al entorno. Estas marcas epigenéticas pueden afectar la salud e incluso la expresión de las características que se transmiten a los hijos. Por ejemplo, el consumo de cocaína que hace una persona puede marcar el ADN y aumentar la producción de proteínas que son comunes en la adicción. Los niveles más elevados de estas proteínas alteradas se corresponden con conductas de búsqueda de drogas observadas en animales.

Las *histonas*, para brindar otro ejemplo, son como bobinas de proteína que proveen una estructura organizacional para los genes. Los genes se enrollan alrededor de las histonas y se ajustan o aflojan para controlar la expresión genética. La exposición a las drogas puede afectar ciertas histonas y modificar la expresión genética en áreas localizadas del cerebro.⁷ La ciencia ha demostrado que la manipulación de enzimas que modifican las histonas y de las proteínas que se adhieren puede ser promisoria en el tratamiento de los trastornos por consumo de drogas ⁸⁻¹⁰

La creación de conjuntos de datos multidimensionales que incluyen e integran información genética y epigenética proporciona conocimientos únicos sobre los procesos de genética molecular subyacentes en las causas y las consecuencias de la drogadicción. El estudio y empleo de estos tipos de datos para identificar los factores biológicos que participan en el uso indebido de sustancias

es cada vez más importante, porque los avances tecnológicos han mejorado la capacidad de los investigadores de aislar procesos cerebrales o genes individuales que pueden brindar información útil para crear nuevas intervenciones de prevención y tratamiento.



Photo by @iStock.com/[video1](#)

Los gemelos idénticos nacen con el mismo perfil genético. Con el tiempo, a medida que se ven expuestos a diferentes entornos y toman sus propias decisiones, su ADN se marca con información que puede afectar el comportamiento, el riesgo de adicción e incluso la respuesta al tratamiento. Algunos de estos cambios se pueden transmitir a las generaciones futuras. Esto se llama epigenética.

Avance de las investigaciones: genes que participan en la adicción

Un grupo internacional de más de 100 científicos utilizó una extensa base de datos para recolectar información sobre los comportamientos relacionados con el consumo de tabaco y alcohol. Midieron conductas como, por ejemplo, la edad en que comenzaron a fumar y la edad en que dejaron, la cantidad de cigarrillos diarios y la cantidad de bebidas semanales. Luego, establecieron referencias cruzadas entre esos hallazgos y los sucesos de la vida (como los años de estudio), las características físicas (como la frecuencia cardíaca y el nivel de colesterol) y las enfermedades sufridas (como trastornos de salud mental o diabetes tipo 2). Los investigadores

correlacionaron esos resultados con genes específicos que se sospechaban en varios tipos de consumo de drogas. [Descubrieron](#)¹² que había más de 400 ubicaciones en el genoma y al menos 566 variantes entre estas ubicaciones que influyen en el consumo de drogas y alcohol, lo que aproxima a la ciencia a identificar conglomerados de genes que podrían participar en la adicción. El estudio incluso identificó nuevos genes y funciones que no se esperaba que cumplieran una función importante en la adicción. Tres de las ubicaciones genéticas (identificadas como CUL3, PDE4B, PTGER3) se conectaban con todos los fenotipos de consumo de tabaco y alcohol que se midieron.

La genética y la medicina de precisión

Los médicos clínicos con frecuencia encuentran una gran variabilidad en la forma en que los pacientes responden a un tratamiento. Parte de esa variabilidad se debe a la genética.

Los genes influyen en la cantidad y el tipo de receptores del cerebro de una persona, la rapidez con que el organismo metaboliza las drogas y la forma en que responde a distintos medicamentos. Conocer más sobre las bases genéticas, epigenéticas y neurobiológicas de la adicción permitirá el avance de la ciencia de la adicción.

Los científicos podrán convertir este conocimiento en tratamientos nuevos dirigidos a blancos específicos en el cerebro o a estrategias de tratamiento, lo que recibe el nombre de *farmacogenómica*. Esta ciencia emergente promete aprovechar el poder de la información genómica para mejorar los tratamientos para la adicción adaptando el tratamiento a la composición genética específica de una persona. Esto se conoce como medicina de precisión. Al conocer la información genómica de una persona, los proveedores de servicios de la salud estarán mejor equipados para proporcionar a los pacientes los tratamientos y dosis de medicamentos más apropiados y evitar o reducir al mínimo las reacciones adversas.

Programa de investigación genética del NIDA

La misión de la División de Neurociencia y Comportamiento (DNB) del NIDA es avanzar en la

ciencia del consumo de drogas y la drogadicción por medio de la investigación básica y clínica de la neurociencia biomédica y el comportamiento. El departamento de Genética, Epigenética y Neurociencia Evolutiva de la DNB apoya la investigación de los mecanismos genéticos, epigenéticos y evolutivos subyacentes en el consumo y el uso indebido de drogas y la drogadicción.

Para llevar a cabo su misión, la DNB crea y respalda un programa de investigación externo que brinda conocimientos sobre los mecanismos neurobiológicos y conductuales de las drogas de las que se abusa y sus consecuencias. La investigación patrocinada por la DNB brinda información importante y fundamental para evitar el consumo de drogas y la drogadicción o intervenir cuando ocurren.

Puntos para recordar

- Los genes son unidades funcionales de ADN que conforman el genoma humano. Proveen la información que dirige las actividades celulares básicas del organismo.
- Los cambios en los genes, llamados mutaciones, causan enfermedades.
- La secuenciación genética es una herramienta sumamente poderosa porque puede identificar una conexión entre un gen o genes conocidos y un trastorno, y puede identificar genes que tal vez hayan pasado inadvertidos o no se conocían.
- La salud de una persona está determinada por sus genes y el ambiente en que vive.
- La epigenética es el estudio de cambios funcionales, y a veces heredados, en la regulación de la actividad y la expresión de los genes que no dependen de la secuencia genética.
- Los científicos están usando estudios de genes para elaborar medicamentos precisos que se pueden adaptar a cada paciente.

Infórmese más

Para obtener más información sobre la genética y el abuso de drogas, visite:

- [Subdivisión de Genética, Epigenética y Neurociencia del Desarrollo \(GEDN\)](#) (en inglés)

Esta publicación está disponible para su uso y puede ser reproducida, **en su totalidad**, sin pedir autorización al NIDA. Se agradece la citación de la fuente, de la siguiente manera: Fuente: Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas; Institutos Nacionales de la Salud; Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos.

Referencias

1. Smith MA, Pitts EG. Access to a running wheel inhibits the acquisition of cocaine self-administration. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;100(2):237-243.
2. Ogbonmwan YE, Schroeder JP, Holmes PV, Weinshenker D. The effects of post-extinction exercise on cocaine-primed and stress-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232(8):1395-1403.
3. Zlebnik NE, Carroll ME. Effects of the combination of wheel running and atomoxetine on cue- and cocaine-primed reinstatement in rats selected for high or low impulsivity. *Psychopharmacology (Berl).* 2015; 232(6):1049-1059.
4. Strickland JC, Smith MA. Animal models of social contact and drug self-administration. *Pharmacol Biochem Behav.* 2015;136:47-54.
5. Smith MA, Pitts EG. Social preference and drug self-administration: a preclinical model of social choice within peer groups. *Drug Alcohol Depend.* 2014;135:140-145.
6. Chadwick LH. The NIH Roadmap Epigenomics Program data resource. *Epigenomics.* 2012;4(3):317-324.
7. Heller EA, Cates HM, Peña CJ, et al. Locus-specific epigenetic remodeling controls addiction- and depression-related behaviors. *Nat Neurosci.*2014;17(12):1720-1727.
8. Maze I, Covington HE 3rd, Dietz DM, et al. Essential role of the histone methyltransferase G9a in cocaine-induced plasticity. *Science.* 2010;327(5962):213-216.
9. Renthal W, Nestler EJ. Histone acetylation in drug addiction. *Semin Cell Dev Biol.*2009;20(4):387-394.
10. Covington HE 3rd, Maze I, Sun H, et al. A role for repressive histone methylation in cocaine-induced vulnerability to stress. *Neuron.* 2011;71(4):656-670.
11. Demontis, D, Rajagopal, VM, Thorgeirsson, TE, et al. Genome-wide association study implicates *CHRNA2*

in cannabis use disorder. *Nature Neuroscience*. 2019;22(7):1066–1074

12. NIDA. (2019, January 14). Scientists closer to finding inherited traits in addiction. Retrieved from <https://www.drugabuse.gov/news-events/news-releases/2019/01/scientists-closer-to-finding-inherited-traits-in-addiction>.