



Editorial

Nuevos biomarcadores en tabaquismo: modificaciones epigenéticas

New Biomarkers for Smoking: Epigenetic Changes

Zoraida Verde

Department of Biochemistry, Molecular Biology and Physiology, Universidad de Valladolid, Soria, España



Es conocido el papel clave de las variaciones genéticas en la dependencia a la nicotina y el riesgo de desarrollo de enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco. El tabaquismo es una enfermedad compleja y multifactorial en la que están implicados tanto factores ambientales como genéticos¹. En los últimos años se han publicado numerosos estudios que ponen de manifiesto una influencia genética significativa en diversos aspectos del comportamiento del fumador. Se han descrito genes que influyen en la respuesta a la nicotina, como metabolizadores o receptores nicotínicos, o bien, genes relacionados con el comportamiento adictivo del fumador debido a sus efectos en las vías de neurotransmisión cerebral (serotonérgica, dopaminérgica y noradrenérgica). No obstante, la compleja relación entre factores genéticos y ambientales todavía es desconocida en su gran mayoría^{2,3}. La explicación de la susceptibilidad individual a estos efectos todavía permanece incompleta si se tienen en cuenta solamente datos obtenidos de variaciones en la secuencia del ADN.

En los últimos años existe una mayor evidencia sobre la influencia del consumo de tabaco en mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN, la modificación de histonas o la reestructuración de la cromatina, lo que deriva en cambios de expresión en los diferentes genes⁴. Metilaciones de las islas de dinucleótidos citosina-guanina específicas en la región promotora de diversos genes son la modificación epigenética más frecuente en el ADN humano y un mecanismo crítico en la regulación de la expresión de genes, así como en la adaptación al estrés ambiental. Cambios en el patrón de metilación del ADN juegan un papel importante en el desarrollo de diversas enfermedades, como cáncer o trastornos psiquiátricos; no obstante, muy pocos estudios analizan el patrón de metilación y su relación con la adicción a diversas sustancias⁴.

Un aspecto importante a señalar cuando se habla de modificaciones epigenéticas en el ADN de fumadores es la diferenciación de 2 procesos; por un lado, una relación entre cambios en la metilación del ADN y dependencia a nicotina, como causa de consumo de tabaco, y por otro lado, cambios epigenéticos como reflejo de la exposición a este^{5,6}. En la última década, diversos análisis de metilación globales proponen cambios en los estados de

metilación de diversos genes, como los que codifican las enzimas monoaminoxidasa A y B, la catecol-O-metiltransferasa o el represor del receptor de aril hidrocarburo (*AHRR*), relacionados con el consumo de tabaco o responsables de la dependencia a la nicotina^{7–9}.

Tanto las enzimas monoaminoxidasa como la catecol-O-metiltransferasa juegan un papel clave modulando la neurotransmisión monoaminérgica a través del catabolismo de la dopamina, la epinefrina, la norepinefrina, así como neurotransmisores relacionados¹⁰. La hipermetilación de sitios específicos de estos genes se ha relacionado con una menor expresión, una menor actividad y, por tanto, una mayor exposición a dopamina en el cerebro, incrementando la recompensa obtenida tras el consumo del cigarro y, así, el riesgo de dependencia⁸. Los resultados de estos estudios coinciden con lo conocido hasta el momento sobre el papel de estos genes en la dependencia a la nicotina a través del análisis de polimorfismos genéticos que afectan a la función de estos.

Los principales cambios en la metilación del ADN como respuesta al consumo de tabaco se han descrito en la ruta de respuesta a xenobióticos regulada por el gen *AHRR*^{7,11}. Diversos estudios genómicos a amplia escala ponen de manifiesto diferencias en la metilación de *AHRR* entre fumadores y no fumadores. Asimismo, se ha descrito que las modificaciones epigenéticas en *AHRR* reflejan intensidad en el consumo de tabaco y son reversibles con el cese de consumo de este, siendo un marcador extremadamente sensible y específico de este compuesto^{12–14}.

En la actualidad, diversos autores plantean, como aplicación potencial más concreta de los análisis epigenéticos en el campo del tabaquismo, el análisis del patrón de metilación de *AHRR* como medida del estado clínico del fumador (estudio del hábito tabáquico o monitorización durante el tratamiento de deshabituación), incrementando la sensibilidad y la especificidad respecto a otros marcadores. Una de las barreras para mejorar la prevención en el consumo de tabaco, así como la efectividad de los tratamientos de deshabituación tabáquica, es la capacidad de cuantificar el consumo de tabaco de forma objetiva. A pesar de existir formas objetivas de cuantificar el consumo de tabaco, como el análisis de los metabolitos de la nicotina en diversas muestras o CO exhalado, medidas poco precisas en determinadas poblaciones, como el

 Correo electrónico: zoraida.verde@uva.es
<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.10.015>

0300-2896/© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

consumo de tabaco declarado, se siguen utilizando ampliamente¹⁵. El análisis de metilación de *AHRR* presenta ventajas sobre los marcadores tradicionales mencionados, ya sea ampliando la ventana de detección—el CO debe analizarse antes de las 3–4 h de consumo del último cigarro—, ya sea incrementando la especificidad, ya que los valores de los metabolitos de la nicotina pueden verse alterados con el consumo de productos sustitutivos que contienen este compuesto. No obstante, el empleo del estado de metilación de *AHRR* en el tratamiento del fumador también presenta limitaciones. Teniendo en cuenta que se ha establecido que el estado de metilación de *AHRR* es reversible con el cese del consumo de tabaco, podríamos preguntarnos cuánto tiempo sería necesario para que se recuperara el estado normal. Esta cuestión es clave para poder valorar adecuadamente el grado de deshabituación tabáquica a través de este marcador, sin embargo, todavía no hay datos temporales completos publicados. Se conoce que los cambios de metilación hallados en *AHRR* están más relacionados con la media de consumo diario en el último año que en periodos de tiempo más cortos¹². Habría que partir de la premisa por la cual los cambios epigenéticos juegan un papel regulador principal a largo plazo y no en periodos cortos de tiempo. Asimismo, serían necesarios estudios longitudinales más amplios y en diferentes poblaciones para poder abordar esta cuestión de forma más precisa.

El análisis de metilación del ADN se postula como una herramienta muy interesante que aporta información sobre la exposición a tabaco de cara a la prevención, así como en el cese de consumo de este. No obstante, la gran incógnita es cómo podría ser integrada en el sistema actual de prevención y tratamiento del tabaquismo. Adicionalmente, entender los cambios en la metilación del ADN producidos por el consumo de tabaco en un determinado contexto aportaría una visión integrada para poder entender el desarrollo de enfermedades complejas como es el cáncer, así como el diseño de terapias potenciales.

Bibliografía

- Sullivan P, Kendler K. The genetic epidemiology of smoking. *Nicotine Tob Res.* 1999;1 Suppl 2:S51–7.
- Chen LS, Saccone NL, Culverhouse RC, Bracci P, Chen C, Dueker N, et al. Smoking and genetic risk variation across populations of European, Asian, and African American ancestry—A meta-analysis of chromosome 15q25. *Genet Epidemiol.* 2012;36:340–51. <http://dx.doi.org/10.1002/gepi.21627>
- Verde Z, Santiago C, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P, López Martín S, Bandrés F, et al. 'Smoking genes': A genetic association study. *PLoS One.* 2011;6:e26668. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0026668>
- Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:355–67. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2132>
- Ingebrigtsen TS, Thomsen SF, van der Sluis S, Miller M, Christensen K, Sigsgaard T. Genetic influences on pulmonary function: A large sample twin study. *Lung.* 2011;189:323–30. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-011-9306-3>
- Joeanes R, Just AC, Marioni RE, Pilling L, Reynolds L, Mandaviya P, et al. Epigenetic signatures of cigarette smoking. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9:436–47. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001506>
- Philibert RA, Beach SR, Lei MK, Brody GH. Changes in DNA methylation at the aryl hydrocarbon receptor repressor may be a new biomarker for smoking. *Clin Epigenetics.* 2013;5:19. <http://dx.doi.org/10.1186/1868-7083-5-19>
- Xu Q, Ma JZ, Payne TJ, Li MD. Determination of methylated CpG sites in the promoter region of catechol-O-methyltransferase (COMT) and their involvement in the etiology of tobacco smoking. *Front Psychiatry.* 2010;1:1–7. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2010.00016>
- Dogan MV, Shields B, Cutrona C, Gao L, Gibbons F, Simons R, et al. The effect of smoking on DNA methylation of peripheral blood mononuclear cells from African American women. *BMC Genomics.* 2014;15:151. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-15-151>
- Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma Q, Matsumoto M, Melhem S, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet.* 2004;75:807–21. <http://dx.doi.org/10.1086/425589>
- Wilson R, Wahl S, Pfeiffer L, Ward-Caviness C, Kunze S, Kretschmer A, et al. The dynamics of smoking-related disturbed methylation: A two time-point study of methylation change in smokers, non-smokers and former smokers. *BMC Genomics.* 2017;18. <http://dx.doi.org/10.1186/s12864-017-4198-0>
- Philibert R, Hollenbeck N, Andersen E, McElroy S, Wilson S, Vercande K, et al. Reversion of *AHRR* demethylation is a quantitative biomarker of smoking cessation. *Front Psychiatry.* 2016;7:1–6. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2016.00055>
- Philibert R, Dogan M, Noel A, Miller S, Krukow B, Papworth E, et al. Dose response and prediction characteristics of a methylation sensitive digital PCR assay for cigarette consumption in adults. *Front Genet.* 2018;9:1–9. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2018.00137>
- Tsaprouni LG, Yang TP, Bell J, Dick K, Kanoni S, Nisbet J, et al. Cigarette smoking reduces DNA methylation levels at multiple genomic loci but the effect is partially reversible upon cessation. *Epigenetics.* 2014;9:1382–96. <http://dx.doi.org/10.4161/15592294.2014.969637>
- Verde Z, Reinoso-Barbero L, Chicharro L, de Lucas Ramos P, Martín S, Bandrés F, et al. Effects of cigarette smoking and nicotine metabolite ratio on leukocyte telomere length. *Environ Res.* 2015;6:e26668. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2015.05.008>