GEN PRO ZÁVISLOST NA NIKOTINU

Gene of dependence on nicotine

Jiří Patočka¹, Anna Strunecká²8: 200 - 435, 2006
ISSN 1212-4117¹Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie a toxikologie²Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, katedra fyziologie živočichů a vývojové biologie**Summary**

By smoking tobacco we mean inhalation of the smoke from burning dried tobacco leaves. This practice was common in many original inhabitants of America and it was brought into the rest of the world by sailors, who participated in first voyages of Europeans to the American continent. The most common form of smoking tobacco is smoking cigarettes. The tobacco smoke contains nicotine, which is a substance temporarily stimulating the alertness and memory, but it simultaneously induces a strong physical and mental dependence. Medical research demonstrated that smoking considerably participates in many health problems, particularly lung cancer, emphysema and cardiovascular diseases. Thus, a number of countries try to restrict sales of tobacco products and by restricting their advertisements and by prohibiting smoking at public places, they try to diminish effects of the smoke on non-smokers. Nicotine is a primary addictive substance in smoking tobacco. In this short review, we consider the dependence on nicotine and genetics of smokers with respect to cytochrome P450 (CYP2A6). In humans, nicotine is inactivated by its biotransformation to cotinine and CYP2A6 makes about 90% of this conversion. However, not all the people believe that genetic variations in CYP2A6 may play their important role in smoking. We summarize certain more recent findings about effects of the CYP2A6 genetic polymorphism, pharmacokinetics of nicotine, behaviour of smokers and concepts concerning possible ways of affecting different effects in the course of particular smoking stages by genes. Application of these findings to new and original methods of stopping smoking is discussed. Persons with slow metabolic conversion of nicotine and those with prevalent symptoms of depression are at enhanced risk of the dependence on nicotine.

Key words: smoking – nicotine – biotransformation – CYP2A6 – genetics

Souhrn

Kouřením tabáku rozumíme inhalaci kouře z hořících vysušených tabákových listů. Tato praxe byla běžná u mnoha původních obyvatel Ameriky a do zbytku světa byla přinesena námořníky, kteří se zúčastnili prvních plaveb Evropanů na americký kontinent. Nejrozšířenější formou kouření tabáku je kouření cigaret. Tabákový kouř obsahuje nikotin, látku stimulující dočasně bdělost a paměť, která však současně vyvolává silnou fyzickou a psychickou závislost. Lékařský výzkum prokázal, že kouření významným způsobem přispívá k mnoha zdravotním potížím, zejména rakovině plic, emfyzému a kardiovaskulárním onemocněním. Řada zemí se proto snaží omezit prodej tabákových výrobků a jejich reklamu a zákazem kouření na veřejných místech se snaží eliminovat vliv kouře na nekuřáky. Nikotin je primární návykovou látkou při kouření tabáku. V tomto krátkém přehledném článku se zabýváme závislostí na nikotinu a genetikou kuřáků s ohledem na cytochrom P450 (CYP) 2A6. U lidí je nikotin inaktivován biotransformací na kotinin a CYP2A6 se na této konverzi podílí přibližně 90 %. Někteří, avšak ne všichni, se domnívají, že genetické variace v CYP2A6 mohou hrát důležitou úlohu v kouření. Shrnujeme některé nejnovější nálezy o vlivu genetického polymorfismu CYP2A6, farmakokinetiku nikotinu, kuřácké chování a názory na to, jak geny mohou ovlivňovat různé efekty

v průběhu jednotlivých fází kouření. Je diskutován význam těchto nálezů pro nové a neotřelé způsoby odvykání kouření. Osoby s pomalou metabolizací nikotinu a ty, u nichž převažují symptomy deprese, mají zvýšené riziko závislosti na nikotinu.

Klíčová slova: kouření – nikotin – biotransformace – CYP2A6 – genetika

ÚVOD

Drogová závislost se dá definovat jako nutkavé užívání jakékoli drogy, které má nepříznivé následky a vede ke ztrátě schopnosti ovládat toto užívání. Někteří lidé jsou k vytvoření závislosti náchylnější, ať už je drogou cokoli. Způsobují to geneticky určené povahové vlastnosti a mozkové mechanismy. Ne všechny typy závislostí jsou však stejné (Sylvi-Nelago, Patočka, 2003). S různými typy drog souvisejí rozdílné genetické, neurologické a společenské faktory. Znamená to, že být závislý na nikotinu je v principu totéž jako být závislý na heroinu, ale z jiného pohledu se to naprosto liší.

GENY PRO TVORBU ZÁVISLOSTI

Výzkumy na zvířatech potvrdily, že prakticky všechny možné reakce na nejrůznější drogy jsou do určité míry ovládané geny. Například dědičné vlastnosti myši mohou být geneticky upraveny tak, aby myši dávaly přednost alkoholu před vodou. Lze také vyšlechtit myši, které po nepatrné dávce alkoholu začnou vrávorat a ztratí vědomí. Jiné myši lze naopak vyšlechtit tak, že mohou vypít mnohem větší množství alkoholu, aniž by se opily (McClearn et al., 1998; Rustay et al., 2003). Pod vlivem zděděných vlastností reagují některé myši na odebrání alkoholu záchvatem, zatímco jiné mohou celkem bez problémů přejít k abstinenci. Myši mohou být také vyšlechtěny tak, aby dávaly přednost vodě s malým množstvím morfia. Určité dědičné vlastnosti způsobují, že na některé myši morfium působí jako silné analgetikum, na jiné nikoliv (Bohn et al., 2002). Také na kofein reagují myši různě, některé jsou po jeho užití nepokojnější a hyperaktivnější než jiné (Kim, Palmiter, 2003). Po nikotinu se některé myši učí lépe než jiné, ale některým nikotin způsobuje křečové záchvaty (Champtiaux, Changeux, 2002).

Geny, které určují reakce na jednu látku, se jen zčásti podílejí na profilování reakcí na jiné látky. Geny neovládají závislost, ale spíše reakce na určité látky – jaké množství látky může orga-

nismus snést a do jaké míry látka ovlivní jeho chování. Také u lidí jsou všechny aspekty užívání nejrůznějších látek způsobujících závislost – od alkoholu přes amfetaminy až po nikotin – ovlivňovány geneticky (Cicero et al., 2005). Geny mohou ovlivnit nejen to, zda člověk bere drogy, ale také to, jak na něj drogy působí. Například amfetaminy na většinu lidí působí jako povzbuzující prostředek, ale u hyperaktivních dětí s nedostatečnou pozorností – což je porucha do značné míry dědičná – amfetaminy snižují jejich roztěkanost a zlepšují pozornost (Dafny, Yang, 2006). O souvislosti drog s určitými konkrétními geny je zatím jen málo důkazů. Vliv genů na kouření byl dosud studován jen v několika studiích.

GEN PRO ZÁVISLOST NA NIKOTINU

Náchylnost ke kouření a schopnost s ním skoncovat má samozřejmě také genetické komponenty. Nyní se snad ale blížíme i k poznání toho, jaké konkrétní geny by za toto chování mohly být odpovědné. Nadějným kandidátem na vznik nikotinomanie je gen označovaný jako CYP2A6, který kóduje enzym zodpovědný právě za mechanismus metabolismu nikotinu v lidském organismu na kotinin (Yoshida et al., 2002; Malaiyandi et al., 2006). Tento gen vykazuje u lidí genetický polymorfismus (Yamanaka et al., 2004). Jako index nikotinového metabolismu byl použit poměr kotinin/nikotin po 1 kousku nikotinové žvýkačky a bylo prokázáno, že subjekty s delecí genu CYP2A6 metabolizují nikotin na kotinin jen nepatrně (Nakajima et al., 2004). V další práci byla u některých jedinců identifikována alela označená jako CYP2A6*17. Výskyt této alely se liší u různých populací (Rossini et al., 2006). Nebyla nalezena u bílých subjektů, u japonské ani korejské populace, ale u černošské populace byl zaznamenán její výskyt u 9,4 % (Fukami et al., 2004; Lea et al., 2005). Homozygotní subjekty s výskytem CYP2A6*17/CYP2A6*17 měly nejnižší poměr kotinin/nikotin. Lidé, jejichž genetická výbava je zodpovědná za

zpomalený metabolismus nikotinu, kouří nejméně. Rychlost metabolismu je důležitá také v případě odvykání, protože lidé s rychlým metabolismem nikotinu potřebují při substituční léčbě dodávat více této látky.

ZÁVĚR

Tyto nálezy mohou být významné pro nové způsoby odvykání kouření a současně vysvětlují některé již dříve pozorované individuální rozdíly mezi kuřáky. Japonští autoři např. zjistili (Nakajima et al., 2006), že aktivitu CYP2A6 je možno inhibovat některými isoflavony (daidzein, genistein, glycitein), obsaženými v sóji. Metabolismus nikotinu ovlivňují také sexuální hormony, zejména estrogen, který jeho metabolizaci urychluje (Benowitz et al., 2006). To by mohlo vysvětlit, proč ženy-kuřáčky mají vyšší riziko vzniku rakoviny plic než muži. Na základě nových poznatků o polymorfismu CYP2A6 se dá říci, že úspěšnost odvykáčích léčby kuřáků je přímo závislá na přítomnosti či nepřítomnosti některých alel CYP2A6 (Karp et al., 2006; Ozaki et al., 2006). Osoby metabolizující nikotin pomalu a osoby, u nichž převažují symptomy deprese, mají zvýšené riziko závislosti na nikotinu, což je významné zejména u mladistvých (Karp et al., 2006).

LITERATURA

BENOWITZ, N. L. et al.: Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 79, no 5, s. 480-488.
BOHN, L. M., LEFKOWITZ, R. J., CARON, M. G.: Differential mechanisms of morphine antinociceptive tolerance revealed in (beta)arrestin-2 knock-out mice. *J. Neurosci.* 2002. Vol. 22, no 23, s. 10494-10500.
CICERO, T. J. et al.: Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products: results of an abuse monitoring system, 1994-2004. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2005. Vol. 14, no 12, s. 851-859.
DAFNY, N., YANG, P. B.: The role of age, genotype,

sex, and route of acute and chronic administration of methylphenidate: A review of its locomotor effects. *Brain Res. Bull.* 2006. Vol. 68, no 6, s. 393-405.

FUKAMI, T. et al.: A novel polymorphism of human CYP2A6 gene CYP2A6*17 has an amino acid substitution (V365M) that decreases enzymatic activity in vitro and in vivo. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 76, no 6, s. 519-527.

CHAMPTIAUX, N., CHANGEUX, J. P.: Knock-out and knock-in mice to investigate the role of nicotinic receptors in the central nervous system. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2002. Vol., no 4, s. 319-330.

KIM, D. S., PALMITER, R. D.: Adenosine receptor blockade reverses hypophagia and enhances locomotor activity of dopamine-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2003. Vol. 10, no 3, s. 1346-1351.

MALAIYANDI, V. et al.: Impact of CYP2A6 genotype on pretreatment smoking behaviour and nicotine levels from and usage of nicotine replacement therapy. *Mol. Psychiatry.* 2006. Vol. 11, no 4, s. 400-409.

McCLEARN, G. E. et al.: Developmental loss of effect of a Chromosome 15 QTL on alcohol acceptance. *Mamm. Genome.* 1998. Vol. 9, no 12, s. 991-994.

NAKAJIMA, M. et al.: Isoflavones inhibit nicotine C-oxidation catalyzed by human CYP2A6. *J. Clin. Pharmacol.* 2006. Vol. 46, no 3, s. 337-344.

NAKAJIMA, M. et al.: Novel human CYP2A6 alleles confound gene deletion analysis. *FEBS Lett.* 2004. Vol. 569, no 1-3, s. 75-81.

OZAKI, S. et al.: Smoking cessation program and CYP2A6 polymorphism. *Front. Biosci.* 2006. Vol. 11, s. 2590-2597.

ROSSINI, A. et al.: CYP2A6 and CYP2E1 polymorphisms in a Brazilian population living in Rio de Janeiro. *J. Med. Biol. Res.* 2006. Vol. 39, no 2, s. 195-201.

RUSTAY, N. R., WAHLSTEN, D., CRABBE, J.C.: Assessment of genetic susceptibility to ethanol intoxication in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2003. Vol. 100, no 5, s. 2917-2922.

SYLVI-NELAGO, S., PATOČKA, J.: Morfinový typ drogové závislosti. In: *Kontakt*, České Budějovice: JU ZSF 2003. Vol. 5, no 4, s. 255-257.

YAMANAKA, H. et al.: Metabolic profile of nicotine in subjects whose CYP2A6 gene is deleted. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2004. Vol. 22, no 5, s. 419-425.

YOSHIDA, R. et al.: Genetic polymorphisms in human CYP2A6 gene causing impaired nicotine metabolism. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002. Vol. 54, no 5, s. 511-517.

Jiří Patočka a Anna Strunecká
prof.patočka@gmail.com