

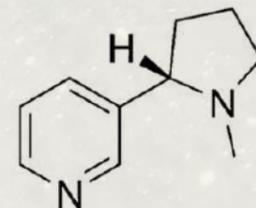
# CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 gene cluster: Influência na Dependência da Nicotina

Sofia Santiago, Lucia Li, Lucinda Bessa, Ana Clara Ribeiro

Instituto Universitário Egas Moniz, Campus Universitário, Qta. da Granja, Monte da Caparica, 2829-511 Caparica

## 1. Introdução

A nicotina é um alcalóide derivado das plantas *Nicotiana tabacum* e *Nicotiana rustica*. Esta substância é o principal fator aditivo do tabaco [1]. O tabaco é um fator de risco para as doenças oncológicas, cardiovasculares, pulmonares, entre outras. Deste modo, é importante perceber os genes que estão envolvidos na dependência da nicotina e possíveis alterações genéticas que possam aumentar esta problemática. Estas já foram identificadas no gene cluster CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 e estão associadas ao aumento do tabagismo e dependência da nicotina, como também a doenças como a DPOC e cancro do pulmão.



## 2. Objetivos

- Perceber o mecanismo de ação da nicotina no organismo.
- Avaliar uma das mutações já identificadas e a sua prevalência.
- Associar a mutação a um maior risco de dependência à nicotina.

## 3. Metodologia

Pesquisa bibliográfica através de *key words*



Nicotine, CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4, mutations, addiction

PubMed, SNPedia, PHARMGKB

## 4. Mecanismo de Ação da Nicotina



O fumo inalado do cigarro vai desde as vias respiratórias até aos pulmões.



A nicotina é absorvida pelo epitélio alveolar e entra na circulação sanguínea e entra no SNC.



Após passar a BHE, a nicotina, que é um ligando exógeno para os nAChRs (receptor nicotínico de acetilcolina neuronal).

## 5. CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 gene cluster



Localização:  
15q25

- Cromossoma 15
- Braço longo (q)
- Região 2
- Banda 5

↓  
aglomerado de dois  
ou mais genes

Codifica: três ( $\alpha 5$ ,  $\alpha 3$ ,  $\beta 4$ ) das onze subunidades neuronais do nAChR.

## 6. Mutação



SNP rs16969968

Traduz-se numa mutação *missense* que resulta na substituição do Aspartato em Asparagina no aminoácido 389 no **CHRNA5** na **subunidade  $\alpha 5$** .

- Existe substituição da Timina por uma Adenina numa posição específica.

- É uma mutação funcional.
- Já existem estudos que demonstram que existe uma **maior afinidade** num recetor com esta mutação à nicotina, aumentando o risco de dependência nesses indivíduos.

Observa-se que a presença desta mutação demonstra ter um aumento de risco de dependência da nicotina quando o indivíduo é homocigótico para o alelo recessivo.

Prevalência do alelo *minor* "A" do SNP rs 16969968 [2]:

- Afro-americanos = 5%
- Europeus = 35%

Este SNP é um fator de risco em ambas as populações.

## 7. Conclusão

- A mutação rs16969968 pode contribuir para o aumento do risco da dependência da nicotina, uma vez que esta faz com que os recetores estejam mais suscetíveis à ligação da nicotina em homocigotia.
- De modo a entender melhor como contornar esta problemática, seria essencial a realização de estudos genéticos dos consumidores desta substância para identificar possíveis tendências para dependência da nicotina para que haja uma intervenção mais precoce e mais individualizada.

### Referências:

[1] Nicotine and health. (2014). Drug and therapeutics bulletin, 52(7), 78-81.

[2] Saccone, N. L., Wang, J. C., Breslau, N., Johnson, E. O., Hatsukami, D., Saccone, S. F., Gruzza, R. A., Sun, L., Duan, W., Budde, J., Culverhouse, R. C., Fox, L., Hinrichs, A. L., Steinbach, J. H., Wu, M., Rice, J. P., Goate, A. M., & Bierut, L. J. (2009). The CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 nicotinic receptor subunit gene cluster affects risk for nicotine dependence in African-Americans and in European-Americans. Cancer research, 69(17), 6848-6856.