

# Maconha e Genética

Quirino Cordeiro e Homero Vallada

## Introdução

Como em todo fenômeno comportamental, múltiplos fatores estão aparentemente envolvidos na susceptibilidade ao uso e abuso de cannabis, incluindo aqueles relacionados com os aspectos sócio-econômicos, culturais, psicológicos e biológicos (Rutter et al. 1997). Podemos observar também que o componente biológico tem sido cada vez mais estudado nos últimos anos, incluindo entre eles, os aspectos genéticos.

O presente capítulo tem como objetivo apresentar e discutir os métodos utilizados e os resultados obtidos com as investigações genéticas na dependência à cannabis. O estudo do componente genético das dependências químicas como um todo sofre da mesma dificuldade experimentada pelos demais transtornos da psiquiatria: a indefinição fenotípica, ou seja, a dificuldade de delimitar fronteiras claras para as categorias diagnósticas, sobretudo no que tange à diferenciação entre abuso e dependência (Shaffer, 1997). No entanto, diversos estudos vêm examinando o tema, com resultados significativos, que apresentaremos agora. Dividiremos os estudos em dois grupos, os estudos epidemiológicos e os moleculares. Os primeiros fornecem a base empírica para a realização dos segundos, orientando quais fenótipos podem ser mais influenciados geneticamente e, assim, mais férteis para a análise molecular.

## Estudos Genético-Epidemiológicos

### 1. Estudos com Famílias

O início da investigação da possível existência de um componente genético para uma determinada característica ou doença, chamado na terminologia genética de fenótipo (no nosso caso o fenótipo é o diagnóstico de abuso/dependência à cannabis) é a demonstração de agregação familiar para o fenótipo estudado. Podemos notar já de início que se o critério diagnóstico selecionado para cada estudo não for igual, poderemos ter variações na identificação de cada paciente (isto é, do fenótipo).

Para a realização desse tipo de estudo, utiliza-se o desenho epidemiológico do tipo caso-controle. Desse modo, verifica-se a frequência ou a prevalência da doença em familiares de portadores da doença e compara-se à frequência dessa mesma doença em familiares de indivíduos saudáveis, representativos da população geral. Se a frequência da doença estudada for significativamente maior no grupo de parentes dos doentes, pode-se afirmar que a mesma apresenta um caráter familiar. É interessante notar que normalmente estes estudos não investigam exclusivamente o tema da dependência à cannabis, e sim diversas dependências em conjunto. Isso em parte deve-se ao fato de encontrarmos na clínica pacientes fazendo abuso de várias substâncias (polidrogas). Em um estudo publicado em 1998, Merikangas e colaboradores estudaram um grupo de 231 pacientes com quadros de dependência a opióides, cocaína, álcool e/ou cannabis, um outro grupo de 61 indivíduos controles, e compararam a prevalência de quadros de dependência a essas drogas em 1267 parentes de primeiro grau desses dois grupos. Os resultados do estudo mostraram que entre os parentes de primeiro grau dos pacientes dependentes, incluindo os dependentes de cannabis, havia uma agregação maior de indivíduos também com quadros de dependência química. O estudo sugere a existência de fatores de risco familiares específicos para cada uma das drogas estudadas, porém que há também outros fatores familiares que permeiam todas elas. No mesmo ano, Bierut e colaboradores também demonstraram a existência de agregação familiar para os quadros de dependência, incluindo de cannabis, em estudo conduzido com 1212 pacientes dependentes de várias drogas e 2755 irmãos não-gêmeos. Tal estudo também verificou a provável existência de fatores específicos para o desenvolvimento de quadros de dependência à cannabis, bem como fatores que devem estar presentes nos casos de dependência química em geral. Mais recentemente, outro estudo confirmou também a agregação familiar para uso, abuso e dependência de cannabis, além de risco aumentado de transmissão desses quadros de pais para filhos, em uma amostra composta por 2546 indivíduos de 781 famílias (Hopfer e cols., 2003).

Apesar desses estudos observarem uma agregação familiar para o uso de cannabis, esses estudos são incapazes de decidir isoladamente se a agregação se dá predominantemente por via genética ou por via do ambiente compartilhado. Para aprimorar o exame dessa distinção são empregados os estudos envolvendo gêmeos e adoção.

### 2. Estudos com Gêmeos

Os estudos com gêmeos comparam a concordância para a doença entre gêmeos monozigóticos (MZ), com a concordância observada entre gêmeos dizigóticos (DZ). Este tipo de estudo parte da premissa de que gêmeos MZ e DZ sofrem influência ambiental semelhante, contudo, os MZ são geneticamente idênticos (são clones um do outro) enquanto os DZ compartilham por volta de 50% da carga genética (mesma porcentagem compartilhada por dois irmãos quaisquer). Desse modo,

em doenças determinadas pelo ambiente, as taxas de concordância entre MZ e DZ seriam semelhantes, ao passo que em doenças genéticas a concordância nos MZ seria maior (em algumas situações, muito maior) que nos DZ.

Além disso, os resultados de estudos com gêmeos permitem também estimar a herdabilidade ( $h^2$ ), ou seja, o tamanho do efeito genético na determinação da doença estudada. A herdabilidade pode ser calculada, de forma simplificada, através da seguinte fórmula:  $h^2 = MZ - DZ \div 1 - DZ$ , na qual subtrai-se a concordância entre MZ pela concordância em DZ e divide-se o resultado pela subtração de 1 (um) menos a concordância em DZ.

Os estudos com gêmeos são os mais numerosos na área de genética e cannabis. Tais estudos têm confirmado a participação do componente genético como fator de risco para o desenvolvimento de abuso e dependência à cannabis (Tsuang e cols., 1996; Lin e cols., 1996; van den Bree e cols., 1998; True e cols., 1999; Kendler e cols., 2000; Karkowski e cols., 2000; Miles e cols. 2001; Tsuang e cols., 2001; Lynskey e cols., 2002; Kendler e cols., 2002; Fu e cols., 2002; Kendler e cols., 2003; Agrawal e cols., 2004a; Agrawal e cols., 2004b). Alguns desses estudos têm também investigado outros aspectos relacionados ao componente genético da dependência à cannabis, que serão comentados brevemente a seguir.

Determinadas investigações têm sido realizadas para verificar se existiria uma predisposição genética específica para o desenvolvimento da dependência à cannabis, uma predisposição genética geral à dependência química, ou se ambas co-existiriam (True e cols., 1999; Karkowski e cols., 2000; Tsuang e cols., 2001; Kendler e cols., 2003; Agrawal e cols., 2004b). No entanto, os resultados até o momento são conflitantes.

Como depressão é um quadro comum em pacientes com dependência à cannabis, alguns estudos genético-epidemiológicos com gêmeos também vêm investigando se haveria um componente genético comum aos dois quadros clínicos (Tsuang e cols., 2001; Lynskey e cols., 2004). No entanto, os dados destes estudos também não conseguiram elucidar tal questão até o momento. Outros estudos seriam importantes para esclarecer tais pontos.

Os estudos com gêmeos também têm auxiliado no cálculo da herdabilidade da dependência à cannabis, que deve estar entre 50-60% (Kendler e cols., 2002; Fu e cols., 2002).

### 3. Estudos com Adotados

Estes estudos são, devido à sua capacidade de separar as influências genéticas das ambientais, os mais relevantes para o exame da atuação genética dentro de um transtorno. Estes estudos têm basicamente dois desenhos principais: 1- no primeiro, investiga-se a frequência da enfermidade entre os pais biológicos e os pais adotivos de indivíduos adotados que vieram a desenvolver a doença; 2- no segundo tipo de desenho, observa-se a frequência do distúrbio nos filhos biológicos de portadores da doença que foram adotados ao nascimento e compara-se com filhos biológicos de pais saudáveis que também foram adotados logo após o nascimento (evitando-se, assim, o viés da adoção como fator ambiental de risco para o desenvolvimento da doença). Naturalmente, estes estudos são muito difíceis de serem executados não só pelas questões éticas que eles envolvem, mas também porque exigem bons serviços de registros de adoções.

Rhee e cols. (2003) conduziram estudo com adotados e dependência a várias drogas, incluindo cannabis. Além dessa estratégia de estudo, os autores também utilizaram estratégia envolvendo estudo com família e gêmeos. Os resultados também apontaram para o componente genético como fator de risco para o desenvolvimento da dependência à cannabis.

Podemos observar que parece existir um componente genético para a dependência da cannabis. Entretanto, através da distribuição dos pacientes nas famílias, podemos verificar que a dependência à cannabis não apresenta um padrão de transmissão genética do tipo monogênico (também chamada de herança do tipo mendeliana). Chamamos a esse tipo de transtorno de herança complexa, isto é, participação de vários genes (transmissão poligênica) e interação de vários componentes ambientais (p.ex. fatores culturais, sociais, psicológicos e econômicas).

### Estudos Genético-Moleculares

Com as evidências mostradas pelos estudos genético-epidemiológicos sobre a participação do componente genético como um dos fatores de risco para o desenvolvimento do quadro de dependência à cannabis, e com o advento de técnicas cada vez mais modernas de biologia molecular, pesquisadores vêm trabalhando com o objetivo de identificar quais seriam os genes envolvidos nesse processo. Porém, apesar disso, os estudos genético-moleculares na área de dependência à cannabis ainda serem em número reduzido quando comparados com outros transtornos de comportamento, o interesse nessa abordagem vem aumentando enormemente. Devido ao fato de estudos prévios terem apontado para a região 2q35 (localizada no braço longo do cromossomo 2), como de interesse para estudos em depressão e dependência ao álcool, Philibert e cols. (2003) investigaram uma amostra de mulheres com depressão de início precoce utilizando o marcador genético D2S2944 (trata-se de um marcador polimórfico que se encontra dentro da região de interesse no cromossomo 2). Os autores observaram uma associação estatisticamente significativa ( $p < 0.05$ ) entre esse marcador e depressão recorrente, entretanto a associação tornou-se ainda maior quando foram consideradas na análise apenas as mulheres com abuso e dependência à cannabis. Tal observação sugere que nessa região do cromossomo 2 possa

existir algum gene de vulnerabilidade tanto para depressão como também para dependência à cannabis.

Com a clonagem e localização do gene que codifica o receptor cannabinoide sub-tipo 1 (CB1), que é um dos sítios de ação da cannabis, na região 6q14-q15 (braço longo do cromossomo 6), tem-se procurado estudar esse gene com relação não só ao abuso à cannabis, como também a outros transtornos psiquiátricos. Hoehe e cols. (2000) investigaram uma variante (polimorfismo) do gene do CB1, comparando um grupo de indivíduos que apresentaram sintomas psicóticos após o uso de cannabis com outro grupo que fazia uso há anos de cannabis, mas sem nunca ter apresentado sintomas psicóticos. No entanto, os autores não observaram diferença entre os dois grupos. Como alguns quadros psiquiátricos (depressão, esquizofrenia, abuso e dependência de drogas em geral) têm sido associados ao uso/abuso de cannabis, alguns pesquisadores têm investigado variantes do gene do CB1 como fator de predisposição para esses transtornos, porém ainda sem apresentar resultados consistentes (Comings e cols., 1997; Tsai e cols., 2000; Tsai e cols., 2001; Leroy e cols., 2001).

As perspectivas futuras são as investigações mais completas (envolvendo vários marcadores genéticos) no gene do CB1 em amostras maiores e com caracterização fenotípica mais detalhada envolvendo análises estatísticas mais complexas (p.ex. análise de haplótipo). Evidências da participação do sistema de recompensa cerebral nos processos patofisiológicos de dependência, serão também candidatas a investigação genética, em especial os genes que codificam proteínas que fazem parte do sistema dopaminérgico (principal sistema de neurotransmissores dentro dos trajetos que compõe o sistema de recompensa cerebral). Além disso, outros genes também de interesse são aqueles relacionados aos sistemas cerebrais em que atua os componentes ativos da cannabis, como o sistema opióide.

#### Conclusão

Os estudos genético-epidemiológicos têm demonstrado que quadros de uso abusivo e de dependência à cannabis apresentam um componente genético no seu desenvolvimento. Entretanto, algumas questões ainda precisam ser esclarecidas, tais como: se a vulnerabilidade genética é específica à cannabis ou se é geral para às drogas de abuso como um todo; ou ainda se existe um componente genético específico que possa também estar associado (como fator de risco) para o aparecimento ou piora do prognóstico em outros transtornos psiquiátricos. Os estudos genético-moleculares começaram a ser realizados, com o objetivo de melhor compreender a participação dos genes nesses processos. Porém, tais estudos são recentes e ainda em pequeno número, não dispondo de dados conclusivos até o momento. Com o enorme progresso na área da biologia molecular, a expectativa é de identificar os genes de vulnerabilidade para o abuso de cannabis em um futuro próximo. Uma vez alcançado esse conhecimento, ele contribuirá para aliviar e prevenir sofrimento.

#### Referências Bibliográficas

Rutter M, Dunn J, Plomin R, Simonoff E, Pickles A, Maughan B, Ormel J, Meyer J, Eaves L. Integrating nature and nurture: implications of person-environment correlations and interactions for developmental psychopathology. *Dev Psychopathol* 1997;9:335-64.

Shaffer H. The most important unresolved issue in the addiction: conceptual chaos. *Subst Use Misuse* 1997;32:1573-80.

Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, Goulet J, Preisig MA, Fenton B, et al. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:973-9.

Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, Crowe RR, Hesselbrock V, Nurnberger JI Jr, et al. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:982-8.

Hopfer CJ, Stallings MC, Hewitt JK, Crowley TJ. Family transmission of marijuana use, abuse, and dependence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:834-41.

Tsuang MT, Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, True W, Lin N, et al. Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs. *Am J Med Genet* 1996;67:473-7.

Lin N, Eisen SA, Scherrer JF, Goldberg J, True WR, Lyons MJ, et al. The influence of familial and non-familial factors on the association between major depression and substance abuse/dependence in 1874 monozygotic male twin pairs. *Drug Alcohol Depend* 1996;43:49-55.

van den Bree MB, Johnson EO, Neale MC, Pickens RW. Genetic and environmental influences on drug use and abuse/dependence in male and female twins. *Drug Alcohol Depend* 1998;52:231-41.

True WR, Heath AC, Scherrer JF, Xian H, Lin N, Eisen SA, et al. Interrelationship of genetic and environmental influences on conduct disorder and alcohol and marijuana dependence symptoms. *Am J Med Genet* 1999;88:391-7.

Kendler KS, Karkowski LM, Neale MC, Prescott CA. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:261-9.

Karkowski LM, Prescott CA, Kendler KS. Multivariate assessment of factors influencing illicit substance use in twins from female-female pairs. *Am J Med Genet* 2000;96:665-70.

Miles DR, van den Bree MB, Gupman AE, Newlin DB, Glantz MD, Pickens RW. A twin study on sensation seeking, risk taking behavior and marijuana use. *Drug Alcohol Depend* 2001;62:57-68.

Tsuang MT, Bar JL, Harley RM, Lyons MJ. The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned. *Harv Rev Psychiatry* 2001;9:267-79.

Lynskey MT, Heath AC, Nelson EC, Bucholz KK, Madden PA, Slutske WS, et al. Genetic and environmental contributions to cannabis dependence in a national young adult twin sample. *Psychol Med* 2002;32:195-207.

Kendler KS, Neale MC, Thornton LM, Aggen SH, Gilman SE, Kessler RC. Cannabis use in the last year in a US national sample of twin and sibling pairs. *Psychol Med* 2002;32:551-4.

Fu Q, Heath AC, Bucholz KK, Nelson E, Goldberg J, Lyons MJ, et al. Shared genetic risk of major depression, alcohol dependence, and marijuana dependence: contribution of antisocial personality disorder in men. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1125-32.

Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA, Neale MC. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *Am J Psychiatry* 2003;160:687-95.

Agrawal A, Prescott CA, Kendler KS. Forms of cannabis and cocaine: a twin study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;129:125-8.

Agrawal A, Neale MC, Prescott CA, Kendler KS. A twin study of early cannabis use and subsequent use and abuse/dependence of other illicit drugs. *Psychol Med* 2004;34:1227-37.

Lynskey MT, Glowinski AL, Todorov AA, Bucholz KK, Madden PA, Nelson EC, et al. Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1026-32.

Rhee SH, Hewitt JK, Young SE, Corley RP, Crowley TJ, Stallings MC. Genetic and environmental influences on substance initiation, use, and problem use in adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1256-64.

Philibert R, Caspers K, Langbehn D, Troughton EP, Yucuis R, Sandhu HK, et al. The association of the D2S2944 124 bp allele with recurrent early onset major depressive disorder in women. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;121:39-43.

Hoehle MR, Rinn T, Flachmeier C, Heere P, Kunert HJ, Timmermann B, et al. Comparative sequencing of the human CB1 cannabinoid receptor gene coding exon: no structural mutations in individuals exhibiting extreme responses to cannabis. *Psychiatr Genet* 2000;10:173-7.

Comings DE, Muhleman D, Gade R, Johnson P, Verde R, Saucier G, et al. Cannabinoid receptor gene (CNR1): association with i.v. drug use. *Mol Psychiatry* 1997;2:161-8.

Tsai SJ, Wang YC, Hong CJ. Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2000;10:149-51.

Tsai SJ, Wang YC, Hong CJ. Association study between cannabinoid receptor gene (CNR1) and pathogenesis and psychotic symptoms of mood disorders. *Am J Med Genet* 2001;105:219-21.

LeRoy S, Griffon N, Bourdel MC, Olie JP, Poirier MF, Krebs MO. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *Am J Med Genet* 2001;105:749-52.