

# Artigo de Revisão

## A influência da genética na dependência tabágica e o papel da farmacogenética no tratamento do tabagismo\*

The influence of genetics on nicotine dependence and the role of pharmacogenetics in treating the smoking habit

JOSÉ MIGUEL CHATKIN<sup>1</sup>

### RESUMO

Mesmo com os esforços intensivos para o controle do tabagismo nas últimas décadas, uma proporção substancial de pessoas inicia a fumar ou mantém-se fumando apesar do pleno conhecimento dos malefícios do hábito. Os estudos têm focado atualmente as bases genéticas da adição nicotínica. O tabagismo tem sido associado a vários polimorfismos genéticos, mas os fatores ambientais também devem ser enfatizados. Esta revisão apresenta alguns dos principais dados disponíveis dos estudos genéticos sobre o comportamento tabágico. Esta linha de pesquisa poderá, no futuro, ajudar os clínicos a individualizar o tipo, a dosagem e a duração do tratamento da dependência tabágica, conforme o genótipo de cada fumante, maximizando a eficácia do esquema proposto.

**Descritores:** Tabagismo; Abandono do uso do tabaco; Nicotina; Transtorno por uso de tabaco

### ABSTRACT

Despite the considerable efforts made in the fight against smoking in the last decades, there are still substantial numbers of people who, in full knowledge of the health hazards, begin smoking or continue smoking. Recent studies have focused on the genetic bases of the nicotine addiction. Various genetic polymorphisms have been associated with smoking. However, environmental factors have also been shown to play a role. In this review, we present some of the principal data collected in genetic studies of smoking behavior. The results obtained through this line of research will eventually aid clinicians in individualizing the type, dosage and duration of treatment for patients with nicotine dependence in accordance with the genotype of each smoker, thereby maximizing the efficacy of the proposed treatment regimen.

**Keywords:** Smoking; Tobacco use cessation; Nicotine; Tobacco use disorder

### INTRODUÇÃO

Os malefícios e as mortes ocasionados pelo tabagismo são, na atualidade, amplamente conhecidos. Qualquer pessoa medianamente informada sabe que fumar traz inúmeros problemas à saúde. No entanto, um percentual grande da população, em todo o mundo, não só ainda fuma, como inicia ou experimenta fumar. Ademais, uma parcela significa-

tiva dos fumantes, embora desejava de cessar o tabagismo, considera difícil consegui-lo e, na maioria das vezes, não consegue parar de fumar.<sup>(1)</sup>

Tradicionalmente, a experimentação e o início do ato de fumar eram ligados a questões como comportamento rebelde do adolescente, necessidade de afirmação de maturidade, desafio às au-

\* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS - Porto Alegre (RS) Brasil.

1. Professor Titular de Medicina Interna - Pneumologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS - Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: José Miguel Chatkin. Secretaria de Pós-Graduação. Av. Ipiranga, 6.680, 3º andar CEP: 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil. Email: jmchatkin@puers.br

Recebido para publicação em 6/2/06. Aprovado, após revisão, em 7/3/06.

toridades, imitação de ídolos, pressão de amigos ou familiares fumantes e associação do tabagismo com pessoas bem resolvidas do ponto de vista profissional, financeiro e sexual. Mais recentemente, outros pontos, como padrão específico de personalidade de busca de desafios e características do desenvolvimento neuropsicológico, começaram também a ser considerados. Os motivos pelos quais os fumantes têm tanta dificuldade em cessar o tabagismo são provavelmente semelhantes, acrescidos ao problema da dependência orgânica.

A dependência tabágica explica porque cerca de 70% dos fumantes querem abandonar o fumo, mas não o conseguem. Destes, cerca de um terço tem êxito por apenas um dia e menos de 10% ficam em abstinência por doze meses.<sup>(2)</sup> A cessação definitiva do tabagismo geralmente só ocorre após várias tentativas e o número de recaídas é muito grande.<sup>(3)</sup> O percentual em que isso ocorre é semelhante em quase todos os extratos sociais, inclusive no de mais informados sobre as doenças relacionadas ao tabaco, como os profissionais de saúde. A prevalência de médicos fumantes pode ser encarada como um marcador interessante da dimensão do problema.

Por outro lado, é interessante observar que apenas uma parcela dos fumantes desenvolve tal dependência. Por que nem todos os fumantes apresentam a mesma evolução? Uma das grandes questões no estudo do tabagismo e de outras dependências, na atualidade, é entender por que pessoas expostas a drogas se tornam ou não aditas a elas.<sup>(4)</sup>

Desse modo, o tabagismo é um comportamento complexo multifatorial, em que as contribuições genética e ambiental são determinantes significativos, tanto para a iniciação, como para a manutenção do hábito.<sup>(1)</sup> Alguns desses fatores genéticos serão aqui abordados.

## BASES GENÉTICAS DO TABAGISMO

Estudos epidemiológicos, examinando as questões genética, ambiental, fatores individuais (como o desenvolvimento neurológico, concomitância com eventuais doenças mentais), suas inter-relações e as respostas a determinadas drogas apontam para o fato de que a contribuição genética pode ter papel significativo no hábito tabágico, sendo provavelmente responsável por 40% a 60% da variabilidade do risco de início da adição.<sup>(5)</sup> Alguns auto-

res estimam esta contribuição em mais de 80%.<sup>(6)</sup> A manutenção da dependência parece ter uma contribuição da hereditariedade de cerca de 67%.<sup>(7)</sup>

Os primeiros trabalhos vinculando genética e tabagismo datam de 1958. Um estudo<sup>(8)</sup> registrou a possibilidade de associação entre genoma, consumo de tabaco e câncer de pulmão, e sugeriu a existência de genes que, na juventude, predisporiam os indivíduos a se tornarem fumantes e posteriormente a apresentarem neoplasia pulmonar.

A análise da contribuição genética no tabagismo iniciou-se com estudos de indivíduos que compartilham genes, isto é, pais e filhos, com especial ênfase para os gêmeos e membros adotivos dessas famílias. Foi avaliado também o papel do ambiente na iniciação e na manutenção do tabagismo, através da influência da criação de um dos gêmeos por pais biológicos e outro por pais adotivos, e também através das peculiaridades dos hábitos tabágicos de filhos adotivos conforme o tabagismo de seus pais. Essas idéias foram ampliadas e bastante estudadas no final dos anos 1990, mas a contribuição genética no tabagismo foi inicialmente considerada modesta, possivelmente em função da complexidade da análise do problema e das múltiplas inter-relações entre os genes e o meio ambiente.

O papel da hereditariedade na adição tabágica continua sendo estudado sob os aspectos fundamentais iniciação e manutenção do comportamento, com especial atenção para as dificuldade em cessar o hábito tabágico.<sup>(9)</sup>

Existem inúmeros estudos com gêmeos indicando o papel da herança genética na adição ao tabagismo<sup>(10)</sup> que revelam maior taxa de concordância em relação ao tabagismo em irmãos monozigóticos do que em dizigóticos, independentemente de terem sido criados juntos ou separados.<sup>(11-14)</sup> Publicações mais recentes, envolvendo casuística maior, melhor caracterização dos fenótipos e modelos estatísticos mais sofisticados, indicam peso bastante significativo para o genoma na determinação do fenótipo tabágico.<sup>(15)</sup> Resultados similares foram detectados nos EUA, Escandinávia, Austrália, Grã-Bretanha e Japão.<sup>(1, 9, 16)</sup> Na Escandinávia, foi encontrada associação entre os fumantes adotados e seus irmãos biológicos, e entre mulheres fumantes e suas mães biológicas e não com as adotivas, reforçando o papel da hereditariedade e diminuindo a importância relativa do meio ambiente nesse comportamento.<sup>(17)</sup>

Atualmente, é estimado que essa contribuição seja da ordem de 56% para a iniciação e de 67% para a manutenção do hábito tabágico.<sup>(12)</sup> A influência genética também está sendo avaliada em outras situações ligadas ao tabagismo, como idade de início,<sup>(18)</sup> grau de dependência e persistência no tabagismo.<sup>(19-20)</sup>

Ainda que esses estudos com gêmeos apontem dados convincentes sobre a hereditariedade no tabagismo, a maioria não foi delineada para identificar os genes responsáveis por esses efeitos.<sup>(21)</sup>

Esta busca dos genes especificamente ligados ao tabagismo tem sido feita segundo duas linhas principais: identificação dos alelos que interferem na neurobiologia dos transmissores como dopamina, serotonina e noradrenalina; e identificação de genes que podem influenciar a resposta à nicotina, interferindo nos receptores ou no metabolismo da nicotina.

A variação genética na rota da dopamina apresenta plausibilidade biológica nos estudos sobre dependência tabágica, já que há inúmeros estudos mostrando o papel deste neurotransmissor nos efeitos de recompensa ocasionados pela nicotina e por várias outras drogas de adição.<sup>(1, 6, 22)</sup> A nicotina estimula a liberação de dopamina no núcleo *accumbens*, possivelmente através da ativação de receptores específicos. Desse modo, vários estudos têm procurado examinar a associação dos genes envolvidos com a dopamina e a dependência nicotínica.

Os genes mais estudados na rota dopaminérgica são os que regulam o fluxo de dopamina no sistema nervoso central. São conhecidos cinco receptores diferentes de dopamina e já foram clonados os genes que os codificam (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 e DRD5). Entre eles, o DRD2 é o mais investigado por sua relação com outros comportamentos aditivos, como uso de drogas lícitas ou ilícitas, jogo compulsivo, obesidade, e pelos conhecidos efeitos liberadores deste neurotransmissor pela nicotina.<sup>(23)</sup> Uma metanálise avaliou treze estudos envolvendo este polimorfismo e o tabagismo, além de muitos outros que não puderam ser incluídos na revisão sistemática.<sup>(9)</sup> Indivíduos com determinados polimorfismos nos alelos DRD2 são mais comuns entre fumantes do que entre não fumantes, e apresentam déficit na regulação da dopamina e, portanto, necessitam de estímulos extras, como o uso de nicotina exógena, para a

liberação de quantidades de neurotransmissores suficientes para produzir a sensação de prazer ou de bem estar.<sup>(24)</sup> Pacientes com essas características genéticas têm menor número de receptores dopaminérgicos, começam a fumar mais precocemente, fumam maior quantidade por dia e apresentam maior dificuldade em parar de fumar.

A associação dos polimorfismos DRD1, DRD3 e DRD5 com tabagismo tem sido controversa na literatura. Polimorfismo no gene DRD4, possivelmente ligado ao início do tabagismo, associou-se com maior predisposição a fumar em afro-descendentes, mas não em caucasianos.<sup>(25)</sup>

Polimorfismos ligados ao transporte de dopamina na fenda sináptica também têm sido estudados. Alguns autores<sup>(16)</sup> encontraram que o genótipo SLC6A3 é o responsável pela codificação da proteína transportadora de dopamina. Os indivíduos que apresentam o polimorfismo SLC6A3-9 têm menor predisposição a tornarem-se fumantes, consomem menos tabaco e apresentam maior facilidade em cessar o hábito tabágico.<sup>(16)</sup>

Têm surgido evidências de que a nicotina aumenta a secreção de serotonina e sua retirada diminui a liberação do neurotransmissor, envolvendo possivelmente as mudanças de humor relacionadas à abstinência tabágica. Assim, a via serotoninérgica começa também a ser relacionada com o tabagismo. Os estudos dos polimorfismos que podem estar ligados ao tabagismo, aqueles envolvidos na biossíntese da serotonina ou os da sua recaptção, estão em sua fase inicial. Tanto depressão como ansiedade são situações clínicas ligadas ao tabagismo.<sup>(20, 26)</sup> O polimorfismo do gene receptor de serotonina 5HT2A propicia razão de chance de 1,63 para os indivíduos com alelos CC, contra 0,88 para os com alelos TT para a manutenção do tabagismo.<sup>(20)</sup> Foi encontrada também associação altamente significativa entre polimorfismo no gene SERT (*serotonin transporter gene*) e a definição categórica de tabagismo (não fumante *versus* fumante, ajustado por grau de dependência), sugerindo que este gene influencia a iniciação do tabagismo.<sup>(27)</sup>

Em relação às rotas envolvendo a noradrenalina, sabe-se que a quantidade de cigarros consumida está associada a polimorfismos nos genes da monoaminoxidase (MAO-A e MAO-B),<sup>(28)</sup> pelo que inibidores da MAO poderão vir a ter papel adjuvante no tratamento do tabagismo.<sup>(29)</sup> Há possível associação entre a genética da enzima relacionada com

o metabolismo da dopamina e da noradrenalina, a beta-dopamina-hidroxilase e sintomas da síndrome de abstinência tabágica.<sup>(30)</sup>

Sabe-se que a nicotina tem elevada afinidade pelos receptores colinérgicos, por isso possivelmente se possa vir a demonstrar a relação entre os genes que codificam esses receptores e o tabagismo.<sup>(22)</sup>

Genes envolvidos no metabolismo da nicotina são também candidatos plausíveis para estudos do comportamento tabágico. Assim, indivíduos que metabolizam mais lentamente a nicotina são menos propensos a iniciar a fumar, pois tendem a experimentar efeitos adversos mais prolongados e mais intensos ao iniciarem o uso do tabaco. Após terem se tornado fumantes regulares, este grupo de pessoas geralmente fuma menos, pois mantém o nível sérico de nicotina alto por mais tempo. O polimorfismo no gene CYP2A6, que faz a regulação hepática da enzima transformadora de nicotina em cotinina, tem sido amplamente estudado.<sup>(31-34)</sup>

Existem evidências de que outros sistemas envolvidos na transmissão neuronal possam ter relação com os diferentes fenótipos tabágicos. Assim, sabe-se que o consumo de opióides, como a heroína e outros, está associado a aumento do consumo de tabaco. O receptor  $\mu$ -opióide é o sítio primário de ação das  $\beta$ -endorfinas ao promoverem os efeitos de recompensa. A nicotina estimula esses receptores opióides endógenos no cérebro. O polimorfismo A118G do gene do receptor  $\mu$ -opióide (OPRM1) está associado a risco de dependência a várias drogas, inclusive à nicotina.<sup>(36)</sup>

A administração crônica de nicotina aumenta a quantidade de receptores gabaérgicos em modelos animais, e a de agonistas GABA-B diminui a auto-administração de nicotina em ratos, possivelmente devido à redução do efeito de recompensa originado pela nicotina. Entretanto, o papel da genética dos receptores GABA na dependência nicotínica e no seu tratamento ainda não foi comprovado.<sup>(37-38)</sup>

As limitações desses estudos são várias. O ajuste inadequado da estratificação da população estudada entre os casos e controles tem papel importante na não replicação dos resultados entre as várias publicações. Assim, fatores étnicos e culturais podem influenciar práticas ligadas ao tabagismo de modo ainda não avaliado completamente, pois ainda não se sabe a extensão deste tipo de viés em fenótipos ligados ao comportamento e uso de drogas.

Outra limitação é que a classificação simplista

dos indivíduos em fumantes ou não fumantes pode não ser satisfatória para descrever os múltiplos fenótipos ligados ao consumo de tabaco, como idade de início, carga tabágica diária, influência ambiental e familiar, experiências individuais, tentativas prévias de abandono, sinais, sintomas, grau de dependência e muitos outros.<sup>(23,35)</sup>

Características complexas como o tabagismo, que provavelmente são resultantes da interação de vários genes com fatores do meio ambiente, apontam para a necessidade de definição muito precisa de padrões fenotípicos, o que ainda não foi conseguido com unanimidade, o que dificulta a comparação de resultados.<sup>(23)</sup>

## FARMACOGENÉTICA DO TABAGISMO

Os significativos avanços da genética fizeram com que a variabilidade da resposta individual a medicamentos, tanto quanto à eficácia como quanto à taxa de efeitos adversos, começasse a ser especificamente investigada através de um novo ramo da ciência, a farmacogenética, ou seja, o estudo das bases genéticas da resposta farmacológica.<sup>(39)</sup> Assim, o polimorfismo dos genes envolvidos na codificação de enzimas metabolizadoras de drogas, variabilidade das proteínas transportadoras ou de receptores fazem parte do cerne destas investigações.

Os primeiros estudos farmacogenéticos envolvendo os medicamentos utilizados no tratamento do tabagismo surgiram nos últimos anos. Estes estudos identificaram, de modo preliminar, que determinados alelos podem predizer a resposta terapêutica.<sup>(40)</sup>

Assim, o primeiro artigo sobre farmacogenética do tabagismo focou o papel do gene CYP2B6, que está implicado na biotransformação da bupropiona e no metabolismo da nicotina no sistema nervoso central. Foi verificado que os fumantes com o fenótipo tipo metabolizadores lentos (1459 C>T: TC ou TT) apresentavam maior fissura ao abandonar o tabagismo e seus percentuais de fracasso também eram maiores quando comparados com os não mutantes (CC). Estes efeitos eram modificados pela interação entre o tratamento, genótipo e sexo do paciente, ou seja, o uso de bupropiona atenuou a tendência genética para a recaída nos portadores deste polimorfismo, mas somente entre mulheres.<sup>(41-42)</sup> Outro relato a partir deste mesmo ensaio clínico examinou a variação genética na via dopaminérgica estudando os polimorfismos no

gene transportador de dopamina (SLC6A3) e no de seu receptor DRD2, com base na premissa de que os efeitos da bupropiona são atribuíveis em parte à inibição da recaptção de dopamina. Os resultados revelaram interação gene-gene na probabilidade de recaída, ou seja, fumantes com alelos DRD2-A2 e SLC6A3-9 apresentaram taxas significativamente maiores de abstinência ao final do tratamento e período maior de latência para recaída. Em fumantes com alelos DRD2-A1, o efeito do polimorfismo no gene SLC6A3 não foi significativo.<sup>(24)</sup>

Além disso, outra investigação mostrou que os portadores do alelo DRD2-A1 exibem índices significativamente maiores de recompensa à alimentação do que os demais, e que tais índices são atenuados pela bupropiona. Estes resultados trazem evidências de que o aumento de peso relacionado com a cessação do tabagismo possa estar relacionado à recompensa (*food reward*), e que esta também talvez possa estar ligada a determinadas características genéticas.<sup>(43)</sup>

Existem poucas publicações sobre estudos farmacogenéticos com terapia de reposição de nicotina. A primeira delas,<sup>(44)</sup> retomando dados de um ensaio prévio com adesivos de nicotina, concluiu que estes eram mais efetivos que placebo nos portadores do alelo DRD2-A1, mas não para os homozigóticos para o alelo DRD2-A2. Nesse estudo também foi avaliado outro polimorfismo comum no gene que codifica a enzima responsável pela conversão da dopamina em noradrenalina, a dopamina beta-hidroxilase. Os adesivos foram significativamente mais efetivos em fumantes na presença de ambos os polimorfismos: DRD2-A1 e DBH-A. Estes resultados foram confirmados em seis e doze meses de seguimento, mas apenas em mulheres.<sup>(45)</sup>

Assim, em relação aos polimorfismos que envolvem o gene DRD2, tem-se a informação de que os portadores da variante A1 têm maiores possibilidades de apresentar síndrome de abstinência e menores períodos de latência até as recaídas, com maior eficácia no uso de adesivo de nicotina. Esta variante também está relacionada a um menor número de receptores e capacidade de ligação.<sup>(46)</sup>

Portanto, existem indícios de que a eficácia da farmacoterapia para o tabagismo possa ser influenciada por diferentes fatores genéticos e biológicos em homens ou mulheres.<sup>(35)</sup>

Um estudo, envolvendo a análise genética de fumantes em relação ao polimorfismo nos genes

que codificam os receptores de endorfina no cérebro, indicou que os indivíduos com o polimorfismo OPRM1 Asp40, por apresentarem maior afinidade daquele neurotransmissor por seu receptor, ao cessarem o tabagismo, tiveram maiores taxas de sucesso, menos sintomatologia da síndrome de abstinência e menor ganho de peso em relação ao grupo tipo Asn40. Além disso, responderam melhor a adesivos do que à reposição de nicotina via *spray* e principalmente na dose de 21 mg. Portanto, estes indivíduos aparentemente poderiam obter resultados mais favoráveis se tratados por adesivos, nesta dosagem e por mais tempo. Este é um dos primeiros estudos mostrando interação de genótipos com apresentação de fármacos e com a dose a ser utilizada.<sup>(47)</sup>

Uma publicação recente, de 2006, mostra que foi encontrada interação entre o genótipo DRD2 (141Ins/Del) e o tratamento instituído, de modo que os homozigóticos InsC apresentaram resposta mais favorável à bupropiona, enquanto que entre homozigóticos DelC a melhor resposta terapêutica foi à terapia de reposição nicotínica, em qualquer de suas apresentações.<sup>(46)</sup>

Existem poucos estudos farmacogenéticos relacionados à rota serotoninérgica. Resultados preliminares mostram que o polimorfismo CC do gene 5HT2A está ligado a fracasso terapêutico, tanto sob uso de bupropiona como de nortriptilina para o abandono do hábito tabágico. Os portadores de alelos TC têm maiores índices de sucesso com o uso de bupropiona do que com nortriptilina.<sup>(48)</sup>

Desse modo, ainda que as drogas disponíveis para o tratamento do tabagismo sejam eficazes, existem substanciais diferenças interindividuais nas respostas terapêuticas. Estudos farmacogenéticos podem tornar mais favoráveis os percentuais de sucesso e de efeitos adversos, identificando variantes genéticas preditivas de resposta terapêutica. Testes que possam prever a resposta terapêutica estão ainda na fase de avaliação e, portanto, em fase anterior a sua introdução na prática clínica.<sup>(49)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Batra V, Patkar AA, Berrettini WH, Weinstein SP, Leone FT. The genetic determinants of smoking. *Chest*. 2003;123(5): 1730-9.
2. Jha P, Chaloupka FJ, editors. Tobacco control in developing countries. Oxford, UK: Oxford University Press; 2000.

3. Yudkin P, Hey K, Roberts S, Welch S, Murphy M, Walton R. Abstinence from smoking eight years after participation in randomised controlled trial of nicotine patch. *BMJ*. 2003;327(7405):28-9.
4. Neale BM, Sullivan PF, Kendler KS. A genome scan of neuroticism in nicotine dependent smokers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;132(1):65-9.
5. Volkow ND. What do we know about drug addiction? *Am J Psychiatry*. 2005;162(8):1401-2.
6. Arinami T, Ishiguro H, Onaivi ES. Polymorphisms in genes involved in neurotransmission in relation to smoking. *Eur J Pharmacol*. 2000 27;410(2-3):215-26.
7. Batra V, Patkar AA, Berrettini WH, Weinstein SP, Leone FT. The genetic determinants of smoking. *Chest*. 2003;123(5):1730-9.
8. Fisher RA. Cancer and smoking. *Nature*. 1958;182(4635):596.
9. Munafò M, Clark T, Johnstone E, Murphy M, Walton R. The genetic basis for smoking behavior: a systematic review and meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2004;6(4):583-97.
10. Swan GE, Benowitz NL, Jacob P 3rd, Lessov CN, Tyndale RF, Wilhelmsen K, Krasnow RE, McElroy MR, Moore SE, Wambach M. Pharmacogenetics of nicotine metabolism in twins: methods and procedures. *Twin Res*. 2004;7(5):435-48.
11. Kendler KS, Neale MC, Sullivan P, Corey LA, Gardner CO, Prescott CA. A population-based twin study in women of smoking initiation and nicotine dependence. *Psychol Med*. 1999;29(2):299-308.
12. Sullivan PF, Kendler KS. The genetic epidemiology of smoking. *Nicotine Tob Res*. 1999;1 Suppl 2:S51-7; discussion S69-70.
13. True WR, Xian H, Scherrer JF, Madden PA, Bucholz KK, Heath AC, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, Tsuang M. Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(7):655-61.
14. True WR, Heath AC, Scherrer JF, Waterman B, Goldberg J, Lin N, Eisen SA, Lyons MJ, Tsuang MT. Genetic and environmental contributions to smoking. *Addiction*. 1997;92(10):1277-87.
15. Carmelli D, Swan GE, Robinette D, Fabsitz R. Genetic influence on smoking - a study of male twins. *N Engl J Med*. 1992;327(12):829-33.
16. Lerman C, Caporaso NE, Audrain J, Main D, Bowman ED, Lockshin B, Boyd NR, Shields PG. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. *Health Psychol*. 1999;18(1):14-20.
17. Osler M, Holst C, Prescott E, Sorensen TI. Influence of genes and family environment on adult smoking behavior assessed in an adoption study. *Genet Epidemiol*. 2001;21(3):193-200.
18. Heath AC, Kirk KM, Meyer JM, Martin NG. Genetic and social determinants of initiation and age at onset of smoking in Australian twins. *Behav Genet*. 1999;29(6):395-407.
19. Madden PA, Heath AC, Pedersen NL, Kaprio J, Koskenvuo MJ, Martin NG. The genetics of smoking persistence in men and women: a multicultural study. *Behav Genet*. 1999;29(6):423-31.
20. do Prado-Lima PA, Chatkin JM, Taufer M, Oliveira G, Silveira E, Neto CA, et al. Polymorphism of 5HT2A serotonin receptor gene is implicated in smoking addiction. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;128(1):90-3.
21. Maes HH, Sullivan PF, Bulik CM, Neale MC, Prescott CA, Eaves LJ, et al. A twin study of genetic and environmental influences on tobacco initiation, regular tobacco use and nicotine dependence. *Psychol Med*. 2004;34(7):1251-61.
22. Barrueco M, Alonso A, Gonzalez-Sarmiento R. [Genetic basis of tobacco dependence]. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(6):223-8.
23. Lerman C, Niaura R. Applying genetic approaches to the treatment of nicotine dependence. *Oncogene*. 2002;21(48):7412-20.
24. Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, Audrain J, Hawk LH Jr, Pinto A, et al. Effects of dopamine transporter and receptor polymorphisms on smoking cessation in a bupropion clinical trial. *Health Psychol*. 2003;22(5):541-8.
25. Shields PG, Lerman C, Audrain J, Bowman ED, Main D, Boyd NR, et al. Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7(6):453-8.
26. Lerman C, Shields PG, Audrain J, Main D, Cobb B, Boyd NR, et al. The role of the serotonin transporter gene in cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7(3):253-5.
27. Kremer I, Bachner-Melman R, Reshef A, Broude L, Nemanov L, Gritsenko I, et al. Association of the serotonin transporter gene with smoking behavior. *Am J Psychiatry*. 2005;162(5):924-30.
28. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, Shea C, et al. Brain monoamine oxidase. A inhibition in cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(24):14065-9.
29. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, MacGregor R, et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature*. 1996;379(6567):733-6.
30. McKinney EF, Walton RT, Yudkin P, Fuller A, Haldar NA, Mant D, et al. Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. *Pharmacogenetics*. 2000;10(6):483-91.
31. Pianezza ML, Sellers EM, Tyndale RF. Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature*. 1998;393(6687):750.
32. Tyndale RF. Genetics of alcohol and tobacco use in humans. *Ann Med*. 2003;35(2):94-121.
33. Malaiyandi V, Sellers EM, Tyndale RF. Implications of CYP2A6 genetic variation for smoking behaviors and nicotine dependence. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77(3):145-58.
34. O'Loughlin J, Paradis G, Kim W, DiFranza J, Meshefedjian G, McMillan-Davey E, et al. Genetically decreased CYP2A6 and the risk of tobacco dependence: a prospective study of novice smokers. *Tob Control*. 2004;13(4):422-8.
35. Lerman C, Patterson F, Berrettini W. Treating tobacco dependence: state of the science and new directions. *J Clin Oncol*. 2005;23(2):311-23.
36. Schinka JA, Town T, Abdullah L, Crawford FC, Ordorica PI, Francis E, et al. A functional polymorphism within the mu-opioid receptor gene and risk for abuse of alcohol and other substances. *Mol Psychiatry*. 2002;7(2):224-8.
37. Markou A, Paterson NE, Semenova S. Role of gamma-aminobutyric acid (GABA) and metabotropic glutamate receptors in nicotine reinforcement: potential pharmacotherapies for smoking cessation. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1025:491-503.

38. Sullivan MA, Covey LS. Nicotine dependence: the role for antidepressants and anxiolytics. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002;3(2):262-71.
39. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature*. 2000;405(6788):857-65.
40. Berrettini WH, Lerman CE. Pharmacotherapy and pharmacogenetics of nicotine dependence. *Am J Psychiatry*. 2005;162(8):1441-51.
41. Kirchheiner J, Klein C, Meineke I, Sasse J, Zanger UM, Mordt TE, et al. Bupropion and 4-OH-bupropion pharmacokinetics in relation to genetic polymorphisms in CYP2B6. *Pharmacogenetics*. 2003;13(10):619-26.
42. Miksys S, Lerman C, Shields PG, Mash DC, Tyndale RF. Smoking, alcoholism and genetic polymorphisms alter CYP2B6 levels in human brain. *Neuropharmacology*. 2003;45(1):122-32.
43. Lerman C, Barrettini W, Pinto A, Patterson F, Crystal-Mansour S, Wileyto EP, et al. Changes in food reward following smoking cessation: a pharmacogenetic investigation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174(4):571-7.
44. Johnstone EC, Yudkin PL, Hey K, Roberts SJ, Welch SJ, Murphy MF, et al. Genetic variation in dopaminergic pathways and short-term effectiveness of the nicotine patch. *Pharmacogenetics*. 2004;14(2):83-90.
45. Yudkin P, Munafo M, Hey K, Roberts S, Welch S, Johnstone E, et al. Effectiveness of nicotine patches in relation to genotype in women versus men: randomised controlled trial. *BMJ*. 2004;328(7446):989-90.
46. Lerman C, Jepsen C, Wileyto EP, Epstein LH, Rukstalis M, Patterson F, et al. Role of functional genetic variation in the dopamine D2 receptor (DRD2) in response to bupropion and nicotine replacement therapy for tobacco dependence: results of two randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(1):231-42.
47. Lerman C, Wileyto EP, Patterson F, Rukstalis M, Audrain-McGovern J, Restine S, et al. The functional mu opioid receptor (OPRM1) Asn40Asp variant predicts short-term response to nicotine replacement therapy in a clinical trial. *Pharmacogenomics J*. 2004;4(3):184-92.
48. Haggstram FM, Chatkin JM, Sussenbach-Vaz E, Cesari DH, Fam CF, Fritscher CC. A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006;19(3):205-9.
49. Perkins KA, Stitzer M, Lerman C. Medication screening for smoking cessation: a proposal for new methodologies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;184(3-4):628-36.