

PRACE PRZEGLĄDOWE

Hanna Wehr

GENETYCZNE ASPEKTY UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU

Przyczyny powstawania uzależnienia od alkoholu są złożone - wpływają na nie zarówno czynniki środowiskowe jak i genetyczne. Za znaczeniem składnika genetycznego przemawia wiele faktów. Stwierdzono, że wśród osób leczonych z powodu zespołu uzależnienia od alkoholu występowanie problemów alkoholowych u krewnych obserwuje się istotnie częściej niż u nieuzależnionych. Ocenia się, że jedno z rodziców około 40 % takich pacjentów jest uzależnione od alkoholu.

W rodzinnym występowaniu uzależnienia od alkoholu odgrywają z pewnością dużą rolę podobne warunki i styl życia, przykłady do naśladowania i temu podobne czynniki zewnętrzne. Dobrym sposobem oddzielenia wpływu czynników genetycznych od zewnętrznych-środowiskowych są badania bliźniąt oraz śledzenie losów dzieci adoptowanych. Zbieżność występowania uzależnienia od alkoholu u bliźniąt jednojajowych, które dziedziczą w całości identyczny materiał genetyczny, stwierdzono w 53.3 %, u bliźniąt dwujajowych, dziedziczących 50 % jednakowych genów, wynosi ona tylko 28.3 %. W wyniku zakrojonych na dużą skalę (głównie w Skandynawii) badań nad adopcją okazało się, że dzieci, których biologiczny ojciec lub matka byli uzależnieni od alkoholu zostawały nimi same aż w 50%, podczas gdy u dzieci rodziców pijących alkohol w stopniu umiarkowanym zjawisko występowało tylko w 14 %. W przypadku

natomiast gdy biologiczny ojciec lub matka nie byli uzależnieni od alkoholu, a w przysposabiającej rodzinie występowało uzależnienie to wywierało to skutek odwrotny: adoptowane dzieci w mniejszym odsetku przypadków stawały się uzależnione. Powyższe wyniki wyraźnie wskazują na znaczną rolę czynników dziedzicznych w powstawaniu uzależnienia od alkoholu.

W badaniach nad czynnikami genetycznymi związanymi ze spożyciem alkoholu oprócz obserwacji dotyczących ludzi duże znaczenie odegrały selektywnie wyhodowane linie zwierząt (głównie szczurów) preferujących alkohol.

Sposób dziedziczenia skłonności do uzależnienia od alkoholu nie stosuje się do praw Mendla, co miałoby miejsce gdyby zależało to od jednego genu. Należy sądzić, że sposób dziedziczenia wynika z udziału wielu genów. Zaobserwowano, że krewni 1go stopnia narażeni są w podobnym stopniu co krewni 2go stopnia co nie odpowiada także zwykłemu wielogenowemu modelowi dziedziczenia. Wytłumaczenia szukać można w fakcie, że uzależnienie od alkoholu wynika ze stopniowego wzajemnego oddziaływania licznych czynników zarówno genetycznych jak i środowiskowych i dlatego ostateczny wynik nie wykazuje regularności.

Uzależnienie od alkoholu obserwuje się częściej u mężczyzn niż u kobiet. Szczegółowe obserwacje rodzinne doprowadziły do sformułowania hipotezy o istnieniu dwu typów uzależnienia: typu 1go rozpoczynającego się zazwyczaj powyżej 25-go roku życia, w powstawaniu którego dominującą rolę odgrywają czynniki środowiskowe, oraz typu 2go charakteryzującego się wczesnym początkiem (poniżej 25go roku życia) z często towarzyszącą nadużywaniu alkoholu przestępczością. Obserwuje się występowanie tego ostatniego typu w wysokim odsetku przypadków u ojców i synów. Obecnie sądzi się raczej, że podział taki ilustruje sytuacje krańcowe nie zaś odmienne postaci uzależnienia od alkoholu.

Przyjmując istnienie składowej genetycznej jako niewątpliwego faktu w powstawaniu uzależnienia od alkoholu należy zadać pytanie co jest dziedziczone. Poniżej przedstawiony będzie głównie biochemiczny aspekt tego zagadnienia.

W krótkim czasie po spożyciu alkohol zostaje utleniony. Zachodzi to częściowo w żołądku, w największym stopniu w wątrobie i w mniejszych ilościach w różnych innych tkankach. W pierwszej reakcji

utleniania katalizowanej przez enzym dehydrogenazę alkoholową (ADH) powstaje aldehyd octowy, który jest związkiem wybitnie toksycznym (znacznie bardziej niż alkohol). Aldehyd octowy jest skolei utleniany przez inny enzym - dehydrogenazę aldehydową (ALDH) do związków nietrujących. Należy spodziewać się, że stężenie aldehydu octowego jest w tkankach tym wyższe im bardziej aktywny jest pierwszy enzym utleniający (ADH) i im mniej aktywny jest drugi z nich (ALDH). Własności obu enzymów oraz ich genów są w chwili obecnej dobrze poznane. ADH występuje w różnych, genetycznie uwarunkowanych odmianach. Tak zwana nietypowa postać ADH - wynikająca z obecności podjednostki α_2 - posiada w porównaniu z innymi odmianami wyższą aktywność w środowisku tkankowym. Występuje ona średnio w ok. 10 % wśród osób rasy białej (również w Polsce), w znacznie wyższym odsetku natomiast (do 85 %) u przedstawicieli ras dalekowschodnich. Populację wschodnią pochodzenia mongoloidalnego charakteryzuje również często występujący niedobór jednego z izoenzymów ALDH - a mianowicie jego postaci mitochondrialnej o dużym powinowactwie do substratu. Niedobór aktywnej postaci ALDH powoduje występowanie złego samopoczucia już po małych dawkach alkoholu m.in. silnego zaczerwienienia twarzy (flushing syndrome) i innych przykrych objawów. Ludzie obarczeni tą cechą przejawiają niechęć do alkoholu i jest bardzo mało prawdopodobne, żeby wystąpiło u nich uzależnienie. Nie wykryto jej ani razu u białych mieszkańców Europy lub Ameryki ani u murzynów. Badania wykonane w Japonii wykazały, że niedobór mitochondrialnej postaci ALDH występuje rzadko u osób uzależnionych od alkoholu. Nie zostało natomiast rozstrzygnięte czy posiadanie nietypowej - bardziej aktywnej - formy molekularnej ADH może odgrywać podobną tzn. hamującą rolę w powstawaniu uzależnienia od alkoholu. Większość autorów uważa, że obecność tej odmiany nie wpływa w istotny sposób na przyspieszenie utleniania alkoholu w organizmie.

Powyżej omówione fakty wyjaśniają częściowo jakie cechy genetyczne mogą powodować awersję do alkoholu i hamować rozwój uzależnienia, nie przyczyniają się jednak do zrozumienia czynników, które temu sprzyjają. Ten drugi aspekt zagadnienia jest jeszcze w chwili obecnej mniej poznany niż pierwszy. Prowadzone są wielokierunkowe badania przy czym podstawowym warunkiem

prawidłowej interpretacji wyników jest wykluczenie możliwości, że cecha, którą przyjmuje się za czynnik sprzyjający powstawaniu uzależnienia nie jest skutkiem długotrwałego nadużywania alkoholu.

Od szeregu lat prowadzone są badania synów uzależnionych od alkoholu ojców rozpoczęte w okresie życia gdy dzieci te nie zetknęły się jeszcze z alkoholem. Wykazano, że zarówno subiektywna reakcja na alkohol jak i wywołane jego spożyciem wymierne zjawiska obiektywne np. wzrost poziomu niektórych hormonów (prolaktyna, kortyzol, ACTH) są niższe w przypadku synów uzależnionych ojców w porównaniu z grupą kontrolną składającą się z osób bez pozytywnego wywiadu rodzinnego. Badania te są obecnie kontynuowane aby prześledzić dalsze losy grupy osób z niską odpowiedzią na podawanie alkoholu. Można założyć, że takie osoby przejawiają skłonność do zwiększania dawki alkoholu i wskutek tego łatwo dochodzi u nich do rozwoju tolerancji i uzależnienia. Nie wszyscy jednak zgadzają się z takim schematem twierdząc, że w fazie wzrostu stężenia alkoholu we krwi synowie uzależnionych od alkoholu ojców odczuwają silniej przyjemność związaną z jego spożyciem, że reagują również w bardziej przykry sposób na spadek jego stężenia we krwi i że oba te czynniki zachęcają do używania alkoholu.

Synowie uzależnionych ojców wykazują pewne charakterystyczne cechy elektrofizjologiczne ośrodkowego układu nerwowego. Należą do nich: niski poziom fali alfa w elektroencefalogramie oraz deficyty potencjałów wywołanych (m.in. charakterystyczne spłaszczenie fali P3). Odpowiedź elektroencefalograficzna na alkohol, która, jak wykazano w badaniach bliźniąt jedno- i dwujajowych, jest kontrolowana genetycznie, wykazywała również odmienne cechy u dzieci uzależnionych ojców. Niektórzy autorzy wyrażają nadzieję, że te charakterystyczne cechy elektrofizjologiczne pozwolą na wczesną identyfikację osobników o wysokim ryzyku rozwoju uzależnienia.

Podobnych wskaźników próbowano szukać również w aktywności niektórych enzymów związanych z metabolizmem ośrodkowego układu nerwowego. Wieloletnim kandydatem była monoaminooksydaza (MAO) - enzym katalizujący utlenianie amin katecholowych - występuje on również w płytkach krwi. Niską aktywność enzymu, często stwierdzaną u uzależnionych, uważano za cechę genetyczną sprzyjającą powstaniu uzależnienia od alkoholu. Nie zostało to jednak udowodnione.

Za sprzyjające uzależnieniu od alkoholu uznano pewne szczególne cechy osobowości jak: skłonność do poszukiwania nowych wrażeń, brak zahamowań, impulsywność i inne. Biologiczne podejście do tego zagadnienia skłania do poszukiwania genetycznie uwarunkowanych cech układu nerwowego, wynikających z występowania określonych odmian polimorficznych poszczególnych białek.

Stwierdzono, że spożycie alkoholu wykazuje negatywną korelację z poziomem głównego metabolitu noradrenergicznego co można uznać za wskazówkę, że niska aktywność tego układu stanowi wrodzoną cechę ryzyka.

Ostatnio duże znaczenie w regulacji spożycia alkoholu przypisuje się układowi serotonergicznemu - u ludzi podawanie leków hamujących wychwyt serotoniny zmniejsza spożycie alkoholu. U szczurów linii o wysokiej preferencji do alkoholu stwierdzano niską aktywność tego układu jak również układu dopaminergicznego. Alkohol aktywował oba układy. Jest interesujące, że niską aktywność tych układów obserwuje się również w depresji endogennej.

W 1990 roku w *Jornal of American Medical Association* opublikowano sensacyjną wiadomość o wykryciu "genu alkoholizmu". Miał nim być allel A1 receptora D2 dopaminy. Wyniki te nie zostały jednak potwierdzone.

Nie wiadomo jeszcze w chwili obecnej, które białka i jakie ich odmiany polimorficzne decydują o mniejszej lub większej aktywności poszczególnych układów ośrodkowego układu nerwowego. Niezrażając się dużą ilością niewiadomych w tej dziedzinie ani uznanym ogólnie poglądem o wielogenowym charakterze dziedziczenia skłonności do uzależnienia od alkoholu rozpoczęto poszukiwanie sprzężeń z różnymi markerami genetycznymi, w szczególności z polimorfizmem fragmentów restrykcyjnych DNA - jest to obecnie szeroko stosowane w przypadku bardzo wielu chorób uwarunkowanych genetycznie.

W USA uznano uzależnienie od alkoholu za najbardziej kosztowną ze wszystkich chorób. Niezmiernie ważnym problemem jest więc wczesne wykrywanie zagrożonych nim osobników. Program NIAA-A, którym kieruje H. Begleiter i dla którego przeznaczono w ciągu najbliższych 5 lat 25 milionów dolarów, obejmuje szereg ośrodków na terenie USA i ma za zadanie zdobycie wszelkich możliwych danych od wyników testów psychologicznych do analizy DNA.

Badaniami ma być objętych 600 uzależnionych od alkoholu i potencjalnie tysiące członków ich rodzin. W planie jest m.in. stworzenie "banku komórek krwi" pobranych od tych osób. "Genom ludzki nie jest jeszcze całkowicie poznany - powiedział Cloninger - ale jeśli istnieją główne geny podatności na alkoholizm, to wykrycie ich przy pomocy badania DNA jest tylko kwestią czasu".

Niektóre badania wykonane na wyhodowanych liniach zwierząt preferujących alkohol sugerują, że wrażliwość na alkohol, tolerancja i uzależnienie są uwarunkowane genetycznie w sposób niezależny.

Osobnym zagadnieniem jest genetyczne uwarunkowanie powstawania powikłań poalkoholowych. Przykładem jest znany fakt, że zespół Wernicke'go występuje u osób z wrodzonym niedoborem transketolazy. U heterozygot niedoboru mitochondrialnej ALDH obserwowano częstsze występowanie powikłań wątrobowych. Podobnej zależności poszukiwano w związku z polimorfizmem ADH i w związku z aktywnością mikrosomalnego układu utleniania alkoholu. Osoby z pozytywnym wywiadem rodzinnym pod względem nadużywania alkoholu wykazywały mniejsze odchylenia od normy w wynikach wskaźników nadużywania alkoholu niż osoby nie posiadające takich osób w rodzinie co również może mieć znaczenie w patogenezie różnych powikłań. Ta dziedzina genetycznych aspektów nadużywania alkoholu jest jeszcze mało poznana ale nie jest ona chyba o wiele mniej ważna od celu jaki stawia przed sobą główny nurt badań genetycznych związanych z uzależnieniem od alkoholu dążący do zapobiegania mu przez wczesne wykrywanie osób o zwiększonym ryzyku.

Genetic aspects of alcohol dependence

Summary

Research findings of familial studies (including comparison of twins and prospective studies on adopted children) are discussed indicating a considerable role of genetic factors in alcohol dependence development. Inheritance results from many genes.

Attempts at explanation of this phenomenon have been outlined. Occurrence of particular variations of enzymes metabolizing alcohol

may result in an aversion to alcohol. Much less is known at present about congenital characteristics facilitating alcohol abuse. The latter include such characteristics of the CNS proteins which determine higher or lower activity of its various systems. The serotonergic system seems to be of particular importance.

In studies on genetic transmission of susceptibility to alcohol dependence, among other ones, analysis of genes plays an important role.

tlumaczyła: Barbara Mroziak

Bibliografia

Third Congress of The International Society for Biomedical Research on Alcoholism. Helsinki, Finland, 8-13.VI.1986. Abstracts;

Symposium: The Genetics of Alcoholism. Alcoholism Clin. Exp. Res. 1988, 12, 457-506;

Fourth Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism. Kyoto, Japan, 26.VI.-2.VII.1988. Abstracts;

Alcoholism Biomedical and Genetic Aspects. Editors: Goedde H. W., Agarwal D. P. 1989, Pergamon Press;

Alcohol and Health Raport VII NIAAA 1990;

Agarwal D. P., Goedde H. W.: *Alcohol Metabolism, Alcohol Intolerance and Alcoholism.* 1990, Springer Verlag;

The 5th Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism. Toronto, Canada, 17-22.VI.1990. Abstract Book;

Holden C.: *Probing the complex genetics of alcoholism.* Science 1991, 251, 163-164;

MEDLINE Alcoholism-Genetics 1991;