

## Prace poglądowe i monografie

# POLIMORFIZM GENETYCZNY DEHYDROGENAZY ALDEHYDOWEJ-2 (ALDH2) I ZNACZENIE PATOFIZJOLOGICZNE I KLINICZNE ALDEHYDU OCTOWEGO

Ewa Czech<sup>1</sup>, Marek Hartleb<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Diagnostyki Izotopowej

<sup>2</sup>Klinika i Katedra Gastroenterologii  
Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

### GENETIC POLYMORPHISM OF ALDEHYDE DEHYDROGENASE-2 (ALDH2) AND PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL IMPLICATIONS OF ACETALDEHYDE

**ABSTRACT** – Alcohol is one of most frequently used beverages, and its regular consumption is associated with many diseases. Acetaldehyde - the main metabolite of ethanol shows numerous toxic, mutagenic and carcinogenic properties. Disclosure of these properties depends on extent of production of acetaldehyde, which results not only from amount of alcohol intake and enzymatic activity of alcohol dehydrogenase but also from the rapidity of its elimination by aldehyde dehydrogenase (ALDH). Of 12 isoenzymes of ALDH the major role in biotransformation of acetaldehyde is played by mitochondrial isoenzyme ALDH2. The gene coding ALDH may occur in active or non-active form with subsequent occurrence of partial (allotype ALDH2\*1/2) or entire (allotype ALDH2\*2/2) loss of ALDH2 activity. ALDH2 mutation is strongly associated with racial affiliation. In this review article we present recent ideas on the significance of genetic ALDH2 polymorphism for pathomechanisms of hepatic injury, diseases of cardio-vascular system, bronchial asthma, Alzheimer disease and cancers developing in aerodigestive tract in alcoholics.

**Key words:** aldehyde dehydrogenase, polymorphism, acetaldehyde, ethanol.

Dehydrogenaza aldehydowa (ALDH, aldehyd: NAD<sup>+</sup> oksydoreduktaza, EC 1.2.1.3) jest metaloflawoproteinowym homotetramerem, związanym z dinukleotydem flawo-adenilowym (FAD). W grupie prostetycznej tego enzymu znajduje się mo-

libden i żelazo niehemowe. ALDH jest głównym enzymem katalizującym reakcję utlenienia aldehydów, których źródłem jest metabolizm alkoholi, amin biogenych, jak również biotransformacja wielu leków i ksenobiotyków. Dotychczas zidentyfikowano 12 izoenzymów ALDH kodowanych przez różne *loci* genowe. Izoenzymy te wykazują szerokie zróżnicowanie specyficzności substratowej (patrz tabela 1).

Izomery ALDH różnią się między sobą ruchliwością elektroforetyczną, właściwościami kinetycznymi, jak również lokalizacją komórkową i narządową (1, 54). Wstępną

**TABELA 1**  
**Polimorfizm genetyczny dehydrogenazy aldehydowej (ALDH).**

Gen	Enzym	Lokalizacja tkankowa	Podstawowy substrat	Lokalizacja chromosomalna
ALDH1	ALDH1	Wątroba, żołądek (cyt)	retinal	9q21
ALDH2	ALDH	Wątroba, żołądek (mit)	acetaldehyd	12q24
ALDH3	2ALDH3	Żołądek, płuca (cyt)	tłuszcze, aromatyczne aldehydy	17p11.2
ALDH4	ALDH4	Wątroba, nerka (mit)	$\gamma$ -semialdehyd glutaminianowy	1
ALDH5	ALDH5	Jądra, wątroba (mit)	aldehyd propionowy	9p13
ALDH6	ALDH6	Ślinianki, żołądek, nerka (cyt)	aldehydy alifatyczne	15q26
ALDH7	ALDH7	Nerka, płuca (mikr)	aldehydy alifatyczne i aromatyczne	11q13
ALDH8	ALDH8	Ślinianki przyuszne (mikr)	nieznany	
ALDH9	$\gamma$ ABDH	Wątroba, nerka, mięśnie (cyt)	aldehyd aminowy	11q13
ALDH10	FALDH	Wątroba, serce, mięśnie (mikr)	tłuszcze i aldehydy aromatyczne	1q22-24
SSDH	SSDH	Mózg, wątroba, serce (mit)	semialdehyd bursztynianowy	17p11
MMSDH	MMSDH	Nerka, wątroba, serce (mit)	semialdehyd metylmalonianowy	6

**mit – mitochondria, cyt – cytozol, mikr – mikrosomy (wg 54)**

barierą zabezpieczającą organizm przed dużymi stężeniami aldehydów we krwi jest ALDH krwinek czerwonych. U szczura aktywność krwinkowej ALDH wynosi zaledwie 1% aktywności wątrobowej tego enzymu (49). U ssaków większość izoform ALDH jest zlokalizowana w cytoplazmie, mitochondriach i mikrosomach hepatocytów, jednak zasadniczą rolę w metabolizmie aldehydu octowego odgrywa mitochondrialna ALDH.

Aktywność niektórych izoform ALDH znajduje się pod kontrolą żeńskich hormonów płciowych. Badania na myszach wykazały znacznie mniejszą aktywność mitochondrialnej ALDH u samców niż samic, przy czym aktywność tego enzymu u samców ulegała wyraźnemu zwiększeniu po podaniu  $\beta$ -estradiolu. Podaż testosteronu samicom myszy nie zmieniała aktywności ALDH. Testosteron i  $\beta$ -estradiol hamowały z kolei aktywność cytozolowej ALDH, natomiast nie miały wpływu na aktywność enzymu znajdującego się w mitochondriach (18).

Porównanie ludzkich izoform ALDH wykazuje znaczne podobieństwo sekwencji aminokwasów. Z analizy drzewa filogenetycznego zbudowanego z 56 form ALDH pochodzących od ludzi, zwierząt, grzybów, pierwotniaków i bakterii wynika, że 12 genów ALDH występujących u współczesnego człowieka jest pochodnymi 4 „genów-przodków”, które istniały przed rozejściem się *Eubacteria* i *Eukariota* (54).

Inhibitorem ALDH jest disulfiram (dwusiarczek bis-/dietylokarbamoilowy), który wykazuje powinowactwo do atomów molibdenu FAD (35). Disulfiram hamuje aktywność wszystkich izoenzymów ALDH niezależnie od wartości  $K_m$ . Związek ten znalazł zastosowanie w leczeniu uzależnienia alkoholizmu, bowiem powoduje nietolerancję alkoholu wskutek zatrucia aldehydem octowym, którego objawami są czerwienie twarzy, nudności, wymioty, zmniejszenie ciśnienia krwi, tachykardia, strach przed umieraniem. Zahamowanie czynności ALDH można uzyskać również metodami genetycznymi, które być może znajdą zastosowanie terapeutyczne. Użycie nonsensownych oligonukleotydów z komplementarną sekwencją do pierwotnie transkrybowanego RNA lub mRNA ALDH2 pozwala na swoiste zahamowanie aktywności ALDH. U tak spreparowanych genetycznie szczurów stwierdzono po spożyciu alkoholu 4-krotnie wyższe stężenia aldehydu octowego niż u zwierząt grupy kontrolnej, co powodowało ich późniejszą awersję do etanolu (13).

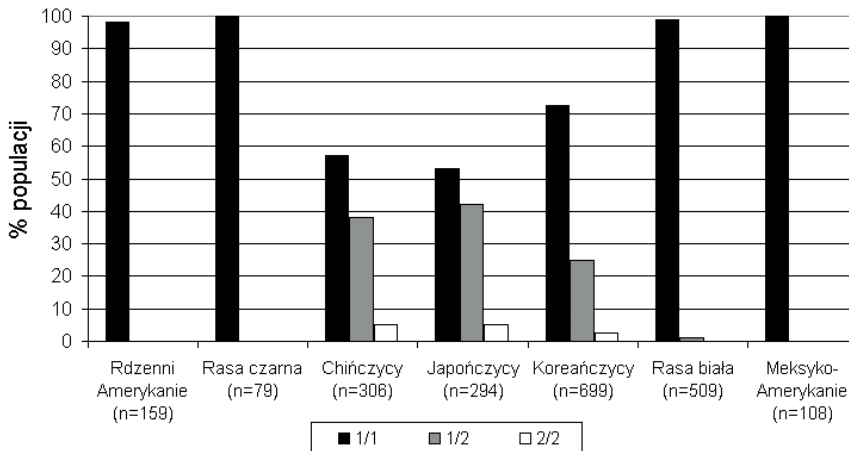
### Polimorfizm genetyczny ALDH2

Aldehyd octowy jest pierwszym produktem utleniania etanolu, od którego jest związkiem 10-krotnie bardziej toksycznym. Ze względu na fakt, że wątroba odgrywa podstawową rolę w tlenowym metabolizmie etanolu, jest ona jednocześnie narządem najbardziej narażonym na toksyczne działanie aldehydu octowego. Mimo istnienia wielu form molekularnych ALDH, w procesie degradacji aldehydu octowego biorą udział wyłącznie kodowane przez geny ALDH1 oraz ALDH2. Cytozolowy ALDH1 występuje w wielu tkankach, łącznie z mózgiem, lecz wydajność katalityczna tego enzymu jest mała ( $K_m$  ok. 50  $\mu$ M). Znacznie większe powinowactwo do aldehydu octowego (54) wykazuje mitochondrialna ALDH2 ( $K_m < 5 \mu$ M; pH 7,5), której miejscem występowania są nie tylko hepatocyty, ale także komórki nabłonka żołądkowego, tkanka glejowa i neurony.

Gen ALDH2 może występować w postaci aktywnej (typowej) oraz nieaktywnej (atypowej), co wiąże się z istnieniem dwóch różnych alleli tego genu. Allel ALDH2\*1 koduje aktywne podjednostki enzymu, natomiast allel ALDH2\*2 podjednostki nieaktywne. Aż 90% różnica w katalitycznej aktywności obu izoenzymów ALDH2 odnosi się wyłącznie do krótkołańcuchowych aldehydów alifatycznych (m.in. aldehydu octowego), natomiast w odniesieniu do aldehydów długołańcuchowych i aromatycznych aktywność obydwu izoenzymów jest porównywalna (48). Zanik aktywności enzymatycznej ALDH2 jest rezultatem jednopunktowej, nonsensownej mutacji genu w pozycji 1510, w której wyniku dochodzi do zamiany zasady G na A w eksonie 12. Mutacja ta jest odpowiedzialna za zamianę GAA kwasu glutaminowego (Glu) na lizynę (AAA) w pozycji 487 kodonu (1). Brak aktywności ALDH2 jest konsekwencją homozygotyczności ALDH2\*2/\*2, natomiast częściowy niedobór aktywności tego enzymu jest spowodowany wystąpieniem genotypu heterozygotycznego ALDH2\*1/\*2 (9). Aktywność ALDH2 jest ściśle związana z czynnikami genetycznymi określającymi przynależność rasową (tabela 2).

**TABELA 2**  
**Częstość występowania alleli ALDH2\*1 i ALDH2\*2 w różnych populacjach.**

Populacja	n	Genotyp			Częstość występowania genu		Piśmiennictwo
		1-1	1-2	2-2	ALDH2*1	ALDH2*2	
<b>Kaukaska</b>							
Anglicy i Irlandczycy	82	82	0	0	1		14
Niemcy	193	193	0	0	1		16
Szwedzi	99	99	0	0	1		16
Węrzy	117	114	3	0	0,987	0,013	16
Finowie	100	100	0	0	1		16
Turcy	57	57	0	0	1		16
Indianie	179	173	5	1	0,980	0,020	16
Indianie (rezerwat)	340	340	0	0	1		47
Australijczycy	200	200	0	0	1		12
<b>Orientalna</b>							
Chińczycy	100	50	41	9	0,705	0,295	6
Japończycy ?	826	378	380	68	0,688	0,312	25
Japonki ?	1295	655	544	96	0,720	0,280	25
Koreańczycy	699	507	175	17	0,850	0,150	19
Tajowie	153	142	10	1	0,960	0,040	29
Filipińczycy	86	85	1	0	0,994	0,006	16
Malaje	73	68	5	0	0,996	0,034	16
<b>Negroidalna</b>							
Afrykanie	37	37	0	0	1		16
<b>Inne populacje</b>							
Mieszkańcy Alaski	261	261	0	0	1		33
Papuasi	242	240	2	0	0,996	0,004	16
Aborygeni ( Australia)	37	37	0	0	1		16
Caboclos (Brazylia)	23	15	8	0	0,826	0,174	16
Maorysi (Nowa Zelandia)	16	16	0	0	1		4
Mieszkańcy Polinezji	55	55	0	0	1		4
Meksyko-Amerykanie	108	108	0	0	1	0	15



Ryc. 1. Polimorfizm dehydrogenazy aldehydowej-2 (ALDH2) w różnych grupach etnicznych (wg 15).

Geny ALDH2\*1/\*2 i ALDH2\*2 występują głównie w populacjach orientalnych (Japonia, Tajwan, kontynentalne Chiny, Korea), natomiast przedstawiciele rasy kaukaskiej wykazują prawie całkowitą homozygotyczność ALDH2\*1. Obrazuje to rycina 1.

Biochemicznym skutkiem deficytu aktywności ALDH2 po spożyciu alkoholu jest duże stężenie aldehydu octowego, przekraczające 10-20 razy stężenie obserwowane u osób z prawidłową aktywnością tego enzymu. Klinikzną konsekwencją jest zespół nietolerancji alkoholu objawiający się przyspieszoną akcją serca, czerwienieniem twarzy, zmiennością nastroju oraz sennością.

Polimorfizm genetyczny ALDH2 u osób pijących alkohol ma istotny wpływ na występowanie i przebieg wielu chorób. Poniżej przedstawiono aktualny stan wiedzy na ten temat.

### **Alkoholowe uszkodzenie wątroby**

Aldehyd octowy jest znacznie silniejszym związkiem hepatotoksycznym niż sam etanol, a w wątrobie, gdzie odbywa się tlenowy metabolizm alkoholu, pojawiają się największe stężenia tego związku. Ostatnie badania wskazują, że obniżona aktywność ALDH2 jest ważniejszą przyczyną dużego stężenia aldehydu octowego w wątrobie niż ilość spożytego alkoholu. Zjawisko zmniejszonej aktywności ALDH2 może być uwarunkowane genetycznie, zwłaszcza w populacjach azjatyckich (36) oraz u Indian południowo-amerykańskich. Występuje ono także u chorych z marskością wątroby. W przeciwieństwie do dehydrogenazy alkoholowej aktywność ALDH2 jest zmniejszona niezależnie od etiologii marskości wątroby i nie zależy od ilości spożywanego alkoholu (30, 46).

Aldehyd octowy jest związkiem o wielokierunkowym działaniu hepatotoksycznym. Reagując z wolnymi grupami aminowymi białek acetaldehyd tworzy niestabilne związki o charakterze zasad Schiffa. Równoczesny wzrost stężenia NADH może powodować redukcję tych zasad, prowadząc do tworzenia trwałych adduktów aldehydowo-białkowych (42). Addukty te tworzą wiązania kowalencyjne z reaktywnymi miejscami grup lizylowych, przez co inaktywują wiele kluczowych enzymów replikacyjnych (np. kinaza, trifosfataza adenozynowa), upośledzając zdolność komórek do syntezy DNA. Poza niekorzystnym wpływem na zdolność regeneracyjną wątroby, aldehyd octowy indukuje apoptozę, sprzyja pojawianiu się atypowych hepatocytów oraz pobudza komórki gwiazdźdźiste wątroby (8). Ponadto addukty aldehydu octowego z DNA mogą pełnić rolę neoantygenu, zdolnych do indukowania wewnątrz i zewnątrzkomórkowego systemu obrony immunologicznej (34).

Aldehyd octowy reaguje również z grupami sulfhydrylowymi reszt cysteinowych peptydów i białek uszczuplając w ten sposób zasoby glutationu w wątrobie, surowicy i erytrocytach (stres oksydacyjny). Poza tym łącząc się z grupą epsilon-aminową reszt lizynowych łańcucha alfa-tubuliny uszkadza mikrotubule, które są podstawowym składnikiem szkieletu cytoplazmatycznego hepatocytów. Znaczne zwiększenie ilości wolnej, nie-

spolimeryzowanej tubuliny jest współzwiązane ze zmniejszaniem sekrecji białek z hepatocytów do krwi. Zwiększenie zawartości białka w hepatocytach jest, obok zwyrodnienia tłuszczowego, ważną przyczyną zwiększenia suchej masy wątroby u chorych z alkoholowym uszkodzeniem tego narządu. Zjawisko to jest także związane z zahamowaniem przez aldehyd octowy procesu glikozylacji białek.

Zwłóknienie lub marskość wątroby pojawiają się u ok. 10% osób pijących regularnie duże ilości alkoholu. Tak wybiórcza wrażliwość na działanie hepatotoksyczne alkoholu nie może być wyjaśniona wyłącznie czynnikami środowiskowymi, takimi jak sposób odżywiania, nadwaga, niedożywienie lub inne związki hepatotoksyczne (31). Teoretycznie, populacją najbardziej podatną na alkoholowe uszkodzenie wątroby są osoby, które charakteryzuje szybkie tworzenie aldehydu octowego przy udziale wydolnego systemu dehydrogenaz alkoholowych oraz spowolnienie eliminacji tego związku przez niewydolną ALDH2 (11). W populacji orientalnej stwierdzono jednak, że wśród osób z alkoholowym uszkodzeniem wątroby częstość występowania heterozygot i homozygot ALDH2\*2 jest mała w porównaniu z ALDH2\*1 (5,55). W istocie nietolerancja alkoholu w znacznym stopniu ogranicza jego spożycie i stanowi protekcyjny czynnik przed alkoholizmem, a więc także ryzykiem uszkodzenia wątroby. Na dowód tego homozygoty ALDH2\*2 nie występowały wśród alkoholiczków nawet w grupach etnicznych, w których są często reprezentowane. Również badania przeprowadzone u heterozygot ALDH2\*1/\*2 wykazały, że stężenie surowicze aldehydu octowego po spożyciu etanolu jest wielokrotnie większe niż w typowych homozygot, bowiem posiadają oni zaledwie 6% aktywności ALDH2 genu niezmutowanego (6). Mimo, że osobnicy heterozygotyczni ALDH2\*1/\*2 tolerują wyłącznie małe dawki alkoholu, to stwierdzono zwiększenie jego tolerancji w przypadku regularnego spożywania etanolu. U heterozygot ALDH2\*1/\*2 przewlekłe picie nawet niewielkich ilości alkoholu wiąże się ze szczególnie dużym ryzykiem alkoholowego uszkodzenia wątroby.

### **Choroby układu oddechowego**

Do połowy ubiegłego wieku alkohol był stosowany jako lek o właściwościach przeciwastrymatycznych, bowiem picie wódki lub brandy w umiarkowanych ilościach, a także dożylna podaż wodnych roztworów etanolu poprawiały wydolność oddechową osób chorych na astmę oskrzelową (44). Reakcja bronchodilatacyjna etanolu może wynikać z jego działania przeciwzapalnego oraz wpływu na ośrodkowy układ nerwowy, a także bezpośredniego wpływu relaksującego na mięśniówkę gładką (41). Późniejsze obserwacje wykazały jednak, że u niektórych osób chorych na astmę spożycie alkoholu wiązało się z zaostrzeniem choroby. Przyczyna tego zjawiska nie jest dobrze znana i prawdopodobnie uczestniczy w nim więcej niż jeden czynnik. U osób należących do grup etnicznych, w których częściej występuje nietypowy gen ALDH2, skurczowa reakcja oskrzeli jest składową objawów zespołu nietolerancji alkoholu i ma zapewne związek z dużym stężeniem aldehydu octowego (38). U części osób wykazujących nadwrażliwość oskrzelową na alkohol stwierdzono udział

czynnika immunologicznego (alergia IgE), a farmakologiczne blokowanie receptorów histaminowych obydwu podtypów tj.  $H_1$  i  $H_2$  zapobiegało wystąpieniu niekorzystnej reakcji oskrzeli (21, 24). U takich osób napady duszności astmatycznej mogą występować nawet po kontakcie ze śladowymi ilościami alkoholu, obecnego nawet w kremach i dezodorantach. U przedstawicieli rasy kaukaskiej sam etanol nie ma decydującego znaczenia w procesie skurczu oskrzeli. Ważniejsze znaczenie przypisuje się rodzajowi spożywanego alkoholu, a dokładniej niealkoholowym komponentom napojów alkoholowych, np. związkom siarczkowym obecnym w winie. Ponadto w patomechanizmie poalkoholowego skurczu oskrzeli mogą odgrywać rolę jednocześnie stosowane leki np. tolbutamid, chloramfenikol lub metronidazol (45), lecz mechanizmy leżące u podłoża tego zjawiska nie są znane.

### **Choroby układu sercowo-naczyniowego**

Badania autopsyjne wskazują, że spożywanie niewielkich ilości alkoholu (do 30g/dzień) zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia miażdżycy naczyń wieńcowych i tętnicznych naczyń obwodowych (3). Badania kliniczne zgodnie dowodzą, że umiarkowane spożycie alkoholu, niezależnie od jego rodzaju, zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, zawału serca i udaru mózgowego aż o 40-70%. Z kolei picie większych ilości alkoholu jest związane ze zwiększoną zachorowalnością na choroby układu sercowo-naczyniowego, a ponadto stwarza ryzyko rozwoju marskości wątroby i/lub choroby nowotworowej. Intensywne picie alkoholu jest również czynnikiem etiologicznym nadciśnienia tętniczego (około 10% przyczyn nadciśnienia u mężczyzn w USA), podczas gdy umiarkowane spożycie alkoholu wywiera efekt przeciwny. Niestety górny pułap dawki alkoholu wywierającego korzystne działanie na układ sercowo-naczyniowy, a zarazem bezpieczny dla wątroby nie jest znany i wydaje się zależeć od czynników genetycznych i środowiskowych. Korzystne efekty alkoholu wobec układu sercowo-naczyniowego tłumaczy się wzrostem stężenia frakcji cholesterolu HDL (średnio o około 4 mg/dl), zwiększoną syntezą apolipoprotein AI i AII, osłabieniem czynności agregacyjnej płytek krwi oraz działaniem antyoksydacyjnym flawonoidów i polifenoli obecnych w czerwonym winie (3, 10, 25).

W świetle dotychczasowej wiedzy rodzi się pytanie, jakie bezpośrednio i odległe znaczenie dla układu sercowo-naczyniowego posiada polimorfizm genetyczny ALDH. Polimorfizm ALDH u osób niepijących regularnie alkoholu wydaje się nie mieć wpływu na występowanie utrwalonego nadciśnienia tętniczego (2). Minami i wsp. (22) wykazali, że jednorazowa dawka 660 ml piwa (0,3-0,5 g etanolu/kg) u osób z nieaktywną postacią ALDH2 wykazuje działanie hipotensyjne i przyspieszenie akcji serca. Zjawisko to jest prawdopodobnie efektem wazodilatacyjnego i adrenergicznego działania wysokich stężeń aldehydu octowego. Również w innych pracach japońskich (26, 27) obserwowano u osób z nieaktywną postacią ALDH2 nasilone poalkoholowe reakcje sercowo-naczyniowe, a stopień tachykardii korelował ze stężeniem surowiczym katecholamin, które pochodziły zarówno z rdzenia nadnerczy,

jak również z zakończeń nerwowych obwodowego układu sympatycznego. W badaniu tym alkohol powodował także zwiększenie aktywności innych hormonów osi przysadkowo-nadnerczowej tj. ACTH, beta-endorfiny, kortyzolu i adrenaliny.

Wpływ genotypu ALDH2 na odległe konsekwencje przewlekłego picia alkoholu jest słabo poznany. Badania epidemiologiczne w grupie ponad 2000 Japończyków z alkoholowymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi ujawniły występowanie zmutowanego genu ALDH2 aż u 52% badanych, wśród których allotyp ALDH2\*1/\*2 posiadało 43%, a ALDH2\*2/2 - 9% badanych. W ciągu 10-letniej obserwacji zawał mięśnia sercowego wystąpił u 16% badanych, wśród których 36% stanowiły osoby ze zmutowanym genem ALDH2. Ponadto osoby homozygotyczne ALDH2\*2 posiadały najmniejsze stężenie frakcji cholesterolu HDL. Z badań tych wynika, że nietypowy genotyp ALDH2 zwiększa ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych wywierając niekorzystny wpływ na frakcję cholesterolu HDL (37).

### **Choroba Alzheimera**

Ostatnie badania wykazały, że niedobór aktywności ALDH2 stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju choroby Alzheimera w wieku powyżej 65 roku życia (28). Podejrzewa się, że ALDH2 pełni rolę protekcyjną wobec neuronów ośrodkowego układu nerwowego dzięki zdolności usuwania 4-hydroksy-2-nonenalu. Związek ten jest produktem peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych błon komórkowych, które w obecności beta-amyloidu i jonów żelazowych są ważnym mediatorem uszkodzenia neuronów.

### **Choroby nowotworowe**

Przewlekłe picie alkoholu zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów jamy ustnej, gardła, przełyku, krtani, oskrzeli oraz wątroby, jelita grubego, sutka i żołądka (7, 20, 32, 50, 51, 52, 53). Istnieje kilka hipotez karcinogennego działania alkoholu dotyczących śluzówkowego mechanizmu kontaktowego, ułatwionego wchłaniania rozpuszczalnych w alkoholu związków karcinogennych znajdujących się np. w dymie papierosowym, uwalniania wolnych rodników tlenowych, pobudzenia enzymów mikrosomalnych wątroby, upośledzenia funkcji układu immunologicznego lub deficytu witaminowego (52). Za główną przyczynę nowotworzenia uznaje się jednak występowanie aldehydu octowego, który jest związkiem mutagennym i karcinogenym. Aldehyd octowy może być przyczyną punktowych mutacji genowych, wymiany siostrzanych chromatyd i innych aberracji chromosomalnych, a także zaburza procesy naprawcze DNA, nasila apoptozę oraz pobudza procesy proliferacji komórkowej. Powyższe właściwości aldehydu octowego sprawiły, że Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem uznała działanie tego związku u zwierząt jako karcinogenne (17).

Szczególnie duże ryzyko rozwoju raka występuje u alkoholików ze zmutowanym genem ALDH2, gdyż u osób homozygotycznych ALDH2\*2 stężenie aldehydu octowego po spożyciu etanolu jest 10-20-krotnie, a u heterozygot 6-krotnie większe w porównaniu



do osób z aktywną formą tego enzymu. Yokoyama i wsp. (51) jako pierwsi zauważyli zależność między genotypem ALDH2 oraz występowaniem złośliwych nowotworów górnych dróg oddechowych i górnego odcinka przewodu pokarmowego. W ich badaniach ryzyko pojawienia się raka u osób z nieaktywnym genem ALDH2\*2 było około 10 razy większe niż u osób z genem ALDH2\*1. Z kolei w japońskich badaniach endoskopowych stwierdzono, że ryzyko pojawienia się ogniska wczesnego raka przełyku u alkoholików z genotypem ALDH2\*1/2\*2 jest 7,6-razy większe niż u alkoholików bez mutacji genowej. Ekspresja enzymów metabolizujących etanol zmienia się wraz z charakterystyką anatomiczną przewodu pokarmowego. W jamie ustnej i przełyku występują duże ilości dehydrogenazy alkoholowej (ADH-7) oraz brak ALDH, co sprzyja wysokim stężeniom aldehydu octowego. Väkeväinen i wsp. (43) wykazali podwyższone stężenie tego związku w ślinie osobników ALDH2\*2. Po podaniu im 4-metylopirazolu - inhibitora dehydrogenazy alkoholowej, który znajduje się również w bakteriach zasiedlających jamę ustną, zaobserwowano zdecydowane zmniejszenie stężenia aldehydu octowego w ślinie i krwi. Przypuszcza się, że zwiększona częstość raków gardła, krtani i przełyku u alkoholików z mutacją genową ALDH2 ma bezpośredni związek z dużymi stężeniami aldehydu octowego w śluzówce tych narządów, co wynika zarówno z nadprodukcji jak i niewydolnej eliminacji aldehydu octowego. W ostatnim dziesięcioleciu zwiększonemu spożyciu alkoholu w Japonii towarzyszyło zwiększenie zachorowalności na nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego i dróg oddechowych (51). Ponadto, nadużywanie alkoholu przez osoby z atypową postacią ALDH2 stwarza ryzyko wystąpienia raka meta-chronicznego np. krtani i żołądka. Polimorfizm genetyczny ALDH2 stanowi wyjaśnienie z pozoru paradoksalnej obserwacji, iż spożycie alkoholu *per capita* jest w Japonii zdecydowanie mniejsze niż w Europie i USA, lecz liczba zachorowań na raka przełyku i żołądka jest tam większa. Chorzy z alkoholowym uszkodzeniem wątroby są również obciążeni zwiększonym ryzykiem rozwoju raka wątrobowokomórkowego, jednakże nie stwierdzono jednoznacznej zależności występowania raka pierwotnego wątroby od fenotypu ALDH2.

Międzynarządowym transporterem aldehydu octowego są erytrocyty. Mimo, że tworzenie się kompleksu tego aldehydu z hemoglobina (HB-AA) obserwuje się zarówno u nosicieli typowego, jak również atypowego ALDH2, to w przypadku spożycia tej samej ilości alkoholu, u heterozygoty ALDH2\*1/\*2 połączenie to jest znacznie trwalsze i wykazuje około 15-krotnie większe stężenie. Sugeruje się, że u osób z atypowym ALDH2 i nadużywających alkohol zjawisko czerwonokrwinkowego transportu aldehydu octowego może stanowić ryzyko pojawienia się nowotworu w narządach pozbawionych ALDH2 (np. przełyk). Zjawisko łączenia hemoglobiny z aldehydem octowym posiada także znaczenie diagnostyczne, bowiem kompleks Hb-AA jest wykrywany we krwi jeszcze przez kilka dni po zaprzestaniu picia alkoholu (39,40).

## PODSUMOWANIE

Aldehyd octowy jest najważniejszą toksyną pojawiającą się w organizmie po spożyciu alkoholu, a jego stężenie narządowe i układowe jest zdeterminowane gene-

tycznie uwarunkowaną aktywnością ADH i ALDH2. W niniejszej pracy omówiono aspekty patofizjologiczne polimorfizmu ALDH2 oraz ich znaczenie kliniczne. Występowanie zmutowanego genu ALDH2\*2 stanowi z jednej strony czynnik ochronny przed alkoholizmem, lecz jeśli nietolerancja alkoholu zostanie przełamana, to deficyt enzymatyczny ALDH istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia wielu chorób, rzadko łączonych z piciem alkoholu np. chorób nowotworowych, choroby Alzheimera lub astmy oskrzelowej.

## STRESZCZENIE

Alkohol jest jedną z najczęściej stosowanych używek, a jego regularne spożywanie wiąże się z występowaniem wielu chorób. Metabolitem etanolu jest aldehyd octowy, który posiada właściwości toksyczne, mutagenne i karcinogenne. Prawdopodobieństwo ujawnienia się tych właściwości zależy od stężenia aldehydu octowego, które jest pochodną nie tylko ilości spożywanego alkoholu oraz aktywności dehydrogenazy alkoholowej, ale również szybkości eliminacji tego związku przy udziale dehydrogenazy aldehydowej (ALDH). Spośród 12 izoenzymów ALDH zasadnicza rola w procesie biotransformacji acetaldehydu przypada mitochondrialnemu izoenzymowi ALDH2. Gen kodujący ALDH2 może występować w postaci aktywnej lub nieaktywnej, czego skutkiem jest częściowa (allotyp ALDH2\*1/2) lub całkowita (allotyp ALDH2\*2/2) utrata aktywności ALDH2. Występowanie mutacji genu ALDH2 ma ścisły związek z przynależnością rasową. W niniejszej pracy przedstawiono poglądy dotyczące znaczenia polimorfizmu genetycznego ALDH2 u osób nadużywających alkohol w patomechanizmie uszkodzenia wątroby, chorób układu sercowo-naczyniowego, astmy oskrzelowej, choroby Alzheimera oraz chorób nowotworowych układu oddechowego i przewodu pokarmowego.

**Słowa kluczowe:** dehydrogenaza aldehydowa, polimorfizm, aldehyd octowy, etanol.

## PIŚMIENNICTWO

1. Agarwal D.P.: *Genetic polymorphism of alcohol metabolizing enzymes*. Pathol. Biol. 2001, 49, 703-709.
2. Amamoto K., Okamura T., Tamaki S., Kita Y., Tsujita Y., Kadowaki T., Nakamura Y., Ueshima H.: *Epidemiologic study of association of low- $K_m$  mitochondrial acetaldehyde dehydrogenase genotypes with blood pressure level and prevalence of hypertension in a general population*. Hypertens. Res. 2002, 25, 857-864.
3. Belleville J.: *The French paradox: Possible involvement of ethanol in the protective effect against cardiovascular diseases*. Nutrition. 2002, 18, 173-177.
4. Chambers G.K., Marschall S.J., Robinson G.M., Maguire S., Newton-Howes J., Chong N.L.: *The genetics of alcoholism in Polynesians: Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes in young men*. Alcohol Clin Exp Res 2002, 26, 949-955.

5. Chao Y.-C., Liou S.-R., Chung Y.-Y., Tang H.-S., Chsu C.-T., Li T.-K., Yin S.-J.: *Polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenases genes and alcoholic cirrhosis in Chinese patients*. Hepatology 1994, 19, 360-366.
6. Chao Y.-C., Young T.-H., Tang H.-S., Hsu C.-T.: *Alcoholism and alcoholic organ damage and genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes in Chinese patients*. Hepatology 1997, 25, 112-117.
7. Choi J.-Y., Abel J., Neuhaus T., Ko Y., Harth V., Hamajima N., Tajima K., Yoo K.-Y., Park S., Noh D.-Y., Han W., Choe K.-J., Ahn S.-H., Kim S.-U., Hirvonen A., Kang D.: *Role of alcohol and genetic polymorphisms of CYP2E1 and ALDH2 in breast cancer development*. Pharmacogenetics 2003, 13, 67-72.
8. Clemens D.L., Forman A., Jerrells T.R., Sorrell M.F., Tuma D.J.: *Relationship between acetaldehyde levels and cell survival in ethanol-metabolizing hepatoma cells*. Hepatology. 2002, 35, 1196-1204.
9. Crabb D.W., Edenberg H.J., Bosron W.F., Li T.-K.: *Genotypes of aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2 allele is dominant*. J. Clin. Invest. 1989, 83, 314-316.
10. De Oliveira e Silva E.R., Foster D., Harper M.M., Seidman C.E., Smith J.D., Breslow J.L., Brinton E.A.: *Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II*. Circulation, 2002, 102, 2347-2352.
11. Enomoto N., Takase S., Takada N., Takada A.: *Alcoholic liver disease in heterozygotes of mutant and normal aldehyde dehydrogenase-2 genes*. Hepatology. 1991, 13, 1071-1075.
12. Frenzer A., Butler W.J., Norton I.D., Wilson J.W., Apte M.V., Pirola R.C., Ryan P., Roberts-Thomson I.C.: *Polymorphism in alcohol-metabolizing enzymes, glutathione S-transferases and apolipoprotein E and susceptibility to alcohol-induced cirrhosis and chronic pancreatitis*. J. Gastroenterol. Hepatol. 2002, 17, 177-182.
13. Garver E., Tu G., Cao Q.-V., Aini M., Zhou F., Israel Y.: *Eliciting the low-activity aldehyde dehydrogenase Asian phenotype by an antisense mechanism results in an aversion to ethanol*. J. Exp. Med. 2001, 194, 571-580.
14. Gilder F.J., Hodgkinson S., Murray R.M.: *ADH and ALDH genotype profiles in Caucasians with alcohol-related problems and controls*. Addiction. 1993, 88, 383-388.
15. Ginsberg G., Smolenski S. Hattis D., Sonawane B.: *Population distribution of aldehyde dehydrogenase-2 genetic polymorphism: implications for risk assessment*. Regul. Toxicol. Pharmacology. 2002, 36, 297-309.
16. Goedde H.W., Agarwal D.P., Fritze G., Meier-Tackmann D., Singh S., Beckmann G., Bhatia K., Chen L.Z., Fang B., Lisker R., Paik Y.-K., Rothhammer F., Saha N., Segal B., Srivastava L.M., Czeizel A.: *Distribution of ADH<sub>2</sub> i ALDH2 genotypes in different populations*. Hum. Genet. 1992, 88, 344-346.
17. IARC. *Acetaldehyde*. W: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Lyon. International Agency for Research on Cancer, 1999, 71, 319-335.
18. Kishimoto R., Ogishi Y., Ueda M., Matsusaki M., Amako K., Goda K., Park S.-S.: *Gender-related differences in mouse hepatic ethanol metabolism*. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 2002, 48, 216-224.

19. Lee K.-H., Kwak B.-Y., Kim J.-H., Yoo S.-K., Yum S.-K., Jeong H.-S.: *Genetic polymorphism of cytochrome P-4502E1 and mitochondrial aldehyde dehydrogenase in a Korean population*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1997, 21, 953-956.
20. Matsuo K., Hamajima N., Shinoda M., Hatooka S., Inoue M., Takezaki T., Tajima K.: *Gene-environment interaction between an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer*. Carcinogenesis. 2001, 22, 913-916.
21. Miller N.S., Goodwin D.W., Jones F.C.: *Histamine receptor antagonism of intolerance to alcohol in the Oriental population*. J. Nerv. Ment. Dis. 1987, 175, 661-667.
22. Minami J., Kawano Y., Ishimitsu T., Takishita S.: *Blunted parasympathetic modulation in salt-sensitive patients with essential hypertension: evaluation by power-spectral analysis of heart-rate variability*. J. Hypertension. 1997, 15, 727-735.
23. Muto M., Nakane M., Hitomi Y., Yoshida S., Sasaki S., Ohtsu A., Yoshida S., Ebihara S., Esumi H.: *Association between aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms and the phenomenon of field cancerization in patients with head and neck cancer*. Carcinogenesis. 2002, 23, 1759-1765.
24. Myou S., Fujimura M., Nishi K., Matsuda M., Ohka T., Matsuda T.: *Potentiating effect of inhaled acetaldehyde on bronchial responsiveness to methylcholine in asthmatic subjects*. Thorax. 1994, 24, 140-143.
25. Nakamura Y., Amamoto K., Tamaki S., Okamura T., Tsujita Y., Ueno Y., Kita Y., Kinoshita M., Ueshima H.: *Genetic variation in aldehyde dehydrogenase 2 and the effect of alcohol consumption on cholesterol levels*. Atherosclerosis. 2002, 164, 171-177.
26. Nishimura F.T., Fukunaga T., Kajiura H., Kajiura H., Umeno K., Takakura H., Ono T., Nishijo H.: *Effects of aldehyde dehydrogenase-2 on cardiovascular and endocrine responses to alcohol in young Japanese subjects*. J. Auton. Neurosci. Bas. Clin. 2002, 102, 60-70.
27. Nishimura F.T., Fukunaga T., Kajiura H., Nishijo H., Ono T., Kajiura H., Yokomukai Y.: *Electroencephalogram spectral characteristics after alcohol ingestion in Japanese men with aldehyde dehydrogenase-2 genetic variations: comparison with peripheral changes*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2001, 25, 1030-1036.
28. Ohsawa I., Nishimaki K., Yasuda C., Kamino K., Ohta S.: *Deficiency in a mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases vulnerability to oxidative stress in PC12 cells*. J. Neurochem. 2003, 84, 1110-1117.
29. Osaka R., Nanakorn S., Sakata R., Nishiyori A., Shibata A., Nakamura J., Fukuda K.: *Alcohol dehydrogenase-2 and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes and male alcohol use disorders in Khon Kaen, north-east Thailand*. Psychiatry Clin. Neurosci. 2003, 57, 37-45.
30. Poupon R., Nalpas B., Coutelle C., Fleury B., Couzigou P., Higuieret D.: *Polymorphism of alcohol dehydrogenase, alcohol and aldehyde dehydrogenase activities: implication in alcoholic cirrhosis in white patients*. Hepatology. 1992, 15, 1017-1022.
31. Ramchandani V. A., Bosron W. F., Li T. K.: *Research advances in ethanol metabolism*. Path. Biol. 2001, 49, 676-682.
32. Salaspuro M.P.: *Acetaldehyde, microbes, and cancer of digestive tract*. Clin. Rev. Clin. Lab. Sci. 2003, 40, 183-208.
33. Segal B.: *ADH and ALDH polymorphisms among Alaska natives entering treatment for alcoholism*. Alaska Med. 1999, 41, 9-12.

34. Seitz H., Matsuzaki S., Yokoyama A., Homann N., Väkeväinen S., Wang X.D.: *Alcohol and cancer*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2001, 25, 137S-143S.
35. Skrzydlewska E.: *Wpływ disulfiramu na metabolizm etanolu*, Psychiatria Pol. 1992, 26, 421-429.
36. Sun F., Tsuritani I., Yamada Y.: *Contribution of genetic polymorphisms in ethanol-metabolizing enzymes to problem drinking behavior in middle-aged Japanese men*. Behav. Genet. 2002, 32, 229-236.
37. Takagi S., Iwari N., Yamauchi R., Kojima S., Yasuno S., Baba T., Terashima M., Tsutsumi Y., Suzuki S., Morii I., Hanai S., Ono K., Baba S., Tomoike H., Kawamura A., Miyazaki S., Nonogi H., Goto Y.: *Aldehyde dehydrogenase 2 gene is a risk factor for myocardial infarction in Japanese men*. Hypertens. Res. 2002, 25, 677-681.
38. Takao A., Shimoda T., Kohno S., Asai S., Harda S.: *Correlation between alcohol-induced asthma and acetaldehyde dehydrogenase-2 genotype*. J. Allergy Clin. Immunol. 1998, 101, 576-580.
39. Takeshita T., Kawai T., Morimoto K.: *Elevated levels of hemoglobin-associated acetaldehyde related to alcohol drinking in the atypical genotype of low  $K_m$  aldehyde dehydrogenase*. Cancer Res. 1997, 57, 1241-1243.
40. Takeshita T., Morimoto K.: *Accumulation of hemoglobin-associated acetaldehyde with habitual alcohol drinking in the atypical ALDH2 genotype*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2000, 24, 1-7.
41. Tamaoki J., Kanemura T., Horii S.: *Relaxation of canine airway smooth muscle by heparin preservative benzyl alcohol*. Am. J. Physiol. 1990, 258, 355-360.
42. Tuma, D. J., Newman, M. R., Donohue, T. M. and Sorrell, M. F.: *Covalent binding of acetaldehyde to proteins: Participation of lysine residues*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1987, 11, 579-584.
43. Väkeväinen S., Tillonen J., Salaspuro M.: *4-methylpyrazole decreases salivary acetaldehyde levels in ALDH2-deficient subjects but not in subjects with normal ALDH2*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2001, 25, 829-834.
44. Vally H., Thompson P.J.: *Alcoholic drinks and asthma*. Clin. Cell. All. 2002, 32, 186-191.
45. Vasiliou V., Malamas M., Marselos M.: *The mechanism of alcohol intolerance produced by various therapeutic agents*. Acta Pharmacol. Toxicol. 1986, 58, 305-310.
46. Vidal F., Toda R., Gutierrez C., Broch M., Fernandez-Muixi F., Lorenzo A., Richart C.: *Influence of chronic alcohol abuse and liver disease on hepatic aldehyde dehydrogenase activity*. Alcohol. 1998, 15, 3-8.
47. Wall T., Carr L., Ehlers C.: *Protective association of genetic variation in alcohol dehydrogenase with alcohol dependence in Native American mission Indians*. Am. J. Psychiatry. 2003, 160, 41-46.
48. Wang R.-S., Nakajima T., Kawamoto T., Honma T.: *Effects of aldehyde dehydrogenase-2 genetic polymorphisms on metabolism of structurally different aldehydes in human liver*. Drug. Metab. Disp. 2002, 30, 69-73.
49. Weiner H., Truesdale-Mahoney N., Pelletier A.: *Oxidation of acetaldehyde and presence of aldehyde dehydrogenase in rat erythrocytes*. Pharmacol. Bioch. Behav. 1983, 18, 167-170.
50. Yokoyama A., Kato H., Yokoyama T., Tsujinaka T., Muto M., Omori T., Haneda T., Kumagai Y., Igaki H., Yokoyama M., Watanabe H., Fukuda H., Yoshimizu H.: *Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and glutathione S-transferase M1 and drin-*

- king, smoking, and diet in Japanese men with esophageal squamous cell carcinoma. Carcinogenesis. 2002, 23, 1851-1859.*
51. Yokoyama A., Muramatsu T., Omori T., Yokoyama T., Matsushita S., Higuchi S., Maruyama K., Ishii H.: *Alcohol and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms and oropharyngolaryngeal, esophageal and stomach cancers in Japanese alcoholics. Carcinogenesis. 2001, 22, 433-439.*
  52. Yokoyama A., Omori T.: *Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and risk for esophageal and head and neck cancers. Japan J. Clin. Oncology. 2003, 33, 111-121.*
  53. Yokoyama A., Watanabe H., Fukuda H., Haneda T., Kato H., Yokoyama T., Muramatsu T., Igaki H., Tachimori Y.: *Multiple cancers associated with esophageal and oropharyngolaryngeal squamous cell carcinoma and aldehyde dehydrogenase-2 genotype in male Japanese drinkers. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2002, 11, 895-900.*
  54. Yoshida A., Rzesky A., Hsu L., Chang C.: *Human aldehyde dehydrogenase gene family. Eur. J. Biochemistry. 1998, 251, 549-557.*
  55. Yu C., Li Y., Chen W., Yue M.: *Genotype of ethanol metabolizing enzyme genes by oligonucleotide microarray in alcoholic liver disease in Chinese people. Chin. Med. J. 2002, 115, 1085-1087.*