

## Czynniki genetyczne w uzależnieniu alkoholowym

### Genetic factors in alcoholism

Jerzy Samochowiec

Katedra i Klinika Psychiatrii, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2007; 2, 2: 54–56

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Jerzy Samochowiec,  
Katedra i Klinika Psychiatrii, Pomorska Akademia Medyczna  
ul. Broniewskiego 26, 71-460 Szczecin  
tel. +48 91 454 15 07  
e-mail: samoj@sci.pam.szczecin.pl

#### Streszczenie

Rodzinne występowanie uzależnień wskazuje, że czynniki genetyczne są odpowiedzialne za nie w 50–60% i są niezależne od płci. Celem niniejszego artykułu jest przegląd piśmiennictwa dotyczącego aktualnej wiedzy na temat genów kandydujących i badań sprzężeń. Istnieje kilka metod identyfikacji genów kandydujących – w badaniach na zwierzętach można użyć techniki *knock-out*, selekcjonowania zwierząt transgenicznych, uznane są metody behawioralne (samopodawanie, warunkowanie). W pracy przedstawiono przykłady badań i modele używane do poznania psychobiologicznych wzorców uzależnień.

**Słowa kluczowe:** zespół zależności alkoholowej (ZZA), typologia, badania asocjacyjne, genetyka

#### Abstract

It has been approximately estimated that 50-60% of individual differences in risk for alcoholism is genetic and this proportion is equal by man and woman. The main goal of this review article is to describe the current status of associations and linkage investigations in alcohol dependence studies. There are at least three approaches to identify important genes: first based on targeting genes on their importance in influencing alcohol sensitivity. The targeted gene can be overexpressed, undexpressed or disrupted (gene knock-out). Second, one can seek genes that are important via their different expression. Third, one can seek gene variations that are associated with alcohol sensitivity. The first approach can be made only in animals. Each approach will be reviewed.

**Key words:** alcoholism, typology, association studies, genetics

Uzależnienie jest zespołem klinicznie i etiologicznie różnorodnym, wywoływanym przez złożone wzajemne oddziaływanie czynników genetycznych (40–50%) i środowiskowych (50–60%), o czym świadczą badania populacyjne (Cloninger 1994; Merikangas 1990). Doświadczenia na zwierzętach wskazują, że elementy zespołu uzależnienia (alkoholowego, opioidowego, od psychostymulantów), tj. preferencję środka, wrażliwość, tolerancję lub abstynencję, można podzielić na genetyczne i behawioralne (Crabbe 1994). W rozwój neurobiologicznych cech uzależnienia zaangażowanych jest wiele różnorodnych genów. Podstawową trudnością w wypadku badania tak złożonych cech, jak zespół zależności alkoholowej (ZZA) lub zespół abstynencyjny, jest ustalenie zależności genotypowo-fenotypowej, której nie można przypisać pojedynczemu genowi.

Najnowsze badania w tej dziedzinie uwzględniły w szczególności:

- wzorce rodzinne i wynikające z nich zachowania patologiczne,
- różnicowanie genetycznych i środowiskowych uwarunkowań częstości występowania ZZA w badaniach u bliźniąt monozygotycznych,
- identyfikację poszczególnych genów predysponujących do powstania uzależnienia w drodze badań asocjacyjnych i sprzężeń lub analizy całego genomu, badania macierzy genów,
- szczególnie informatywne badania rodzinne (rodzice i uzależniony probant), w których wykorzystując tzw. test nierównowagi transmisji (ang. *transmission disequilibrium test* – TDT), można stwierdzić, czy dany allel jest chorobotwórczy (jeśli dziedziczony jest częściej niż standardowych 50%). W Polsce przeprowadzono takie badania w ośrod-

ku szczecińskim (Samochowicz i wsp. 2006a; Samochowicz i wsp. 2006b).

Szwedzkie badania (1950–1981) wśród populacji ogólnej wykazały wzrost ryzyka zapadalności na ZZA w zależności od stopnia pokrewieństwa – ryzyko zapadalności na alkoholizm w tej badanej populacji ogólnej wynosiło 7%, natomiast u wnuków osób z rozpoznaniem ZZA stwierdzano 12% zachorowalności, w drugim pokoleniu uzależnienie rozpoznawano u 25%, u bliźniąt monozygotycznych zaś odsetek ZZA wynosił aż 60% (Cloninger i Begleiter 1990).

W ciągu ostatnich 15 lat w Stanach Zjednoczonych podjęto program wspólnych badań pod nazwą COGA. Głównym celem współpracy jest systematyczna ocena genotypów w rodzinach, w których alkoholizm stwierdzono u co najmniej 3 spokrewnionych ze sobą osób (Foroud i wsp. 2000). Obecnie w ramach programu COGA przebadano ponad 11 tys. osób i przestudiowano 1650 rodowodów. Aby zrozumieć złożoność problemu mapowania genetycznego, którego celem jest odnalezienie genów powodujących uzależnienie od alkoholu, należy pamiętać, że DNA człowieka zawarte w 46 chromosomach to ok. 3 bilionów par zasad kodujących ok. 20 000–30 000 genów. Oczywiście, nie trzeba badać wszystkich polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (ang. *single nucleotide polymorphism* – SNP), wystarczy zbadać te *flagowe* SNP, które układają się w tzw. haplotypy. Przebadanie ok. pół miliona SNP pozwoliłoby przeanalizować całą informację genetyczną u człowieka – co obecnie jest już w pełni realne finansowo (pod warunkiem że spełnione zostaną wymogi ochrony danych osobowych, a genetycy, którzy już od 2001 r. znają cały *alfabet* ludzkiego DNA, nauczą się go czytać razem z klinicystami).

Na podstawie wyników klinicznych poszukiwano związków fenotyp-genotyp w celu tworzenia bardziej homogenicznych podgrup uzależnionych, tj.:

- rodzinnego obciążenia uzależnieniem,
- głębokości uzależnienia, przejawiającej się fizykalnie powikłanym zespołem abstynencyjnym (majaczenie drżenne, napady drgawek alkoholowych),
- wczesnego początku choroby (utrata kontroli używania <26. roku życia),
- towarzyszącej osobowości patologicznej typu dyssocjalnego (F60.20) (Samochowicz 2002).

Z tego nurtu wywodzą się badania skoncentrowane na poszukiwaniu endofenotypu uzależnienia, a więc prostszych składowych

– psychopatologicznej i genetycznej, związanych z markerami – elektrofizjologicznym (np. potencjały P300), endokrynologicznym, smakowym i poznawczym. Endofenotyp ten dziedziczyłyby się znamienne częściej u osób z rodzin dotkniętych uzależnieniem, nawet jeśli fenotypowo to uzależnienie by się nie ujawniało. Lepszemu rozumieniu indywidualnego podejścia w leczeniu ZZA służą też badania farmakogenetyczne, analizujące odpowiedź w danych podtypach alkoholizmu na leki i określony rodzaj psychoterapii na podstawie typologii:

- Schuckita (pierwotny i wtórny alkoholizm),
- Cloningera (typ 1 i 2),
- Lescha (4 podtypy przebiegu klinicznego),
- Babora (typ A i B) (Samochowicz A. i wsp. 2005).

W Polsce przeprowadzono rodzinne badania nad genetyką typologii Lescha (Samochowicz i wsp. 2007).

W przeprowadzonym u osób z ZZA i ich rodziców skryningu całego genomu z analizą sprzężeń wytypowano znamienne miejsca w chromosomach 1, 2, 4, 7, 11, w pobliżu miejsca (*loci*) dla kolejnych genów *kandydujących* (poza przebadanymi już i potwierdzonymi asocjacjami polimorfizmów genów receptorów amin katecholaminowych, ich transporterów, genów dla receptorów aminokwasów pobudzających i genów receptorów ośrodkowego systemu hamującego – układu GABA-ergicznego); (Foroud i wsp. 2000; Samochowicz 2002):

- chromosom 1 – geny dla kanałów chlorkowych i potasowych, adenozylo-3'5'-monofosfatazy, białka wiążącego  $\gamma$ -5-guaninę, białka dla kinazy białkowej C typu 2;
- chromosom 2 – geny dla kinazy białkowej  $\epsilon$ , białka wiążącego acetylo-CoA;
- chromosom 4 – gen dla receptora GABA-A podjednostki  $\beta$ 1; wykazano również działanie protekcyjne znajdujące się w chromosomie 4 *loci*, gdzie znajdują się geny dla dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej, których warianty polimorficzne warunkują syntezę enzymów słabo metabolizujących aldehyd, w skutek czego działają awersyjnie;
- chromosom 7 – geny dla neuropeptydu Y, cyklazy adenylowej I, syntaksyny 1A, receptora glutaminergicznego GRM3, receptora cholinergicznego CHRM2;
- chromosom 11 – geny dla hydroksylazy tyrozyny i receptora dopaminergicznego DRD4.

Poznanie całego genomu innych ssaków (myszy, szczurów, psów, małp), których DNA jest

w 92–97% identyczne z DNA człowieka, i możliwość manipulacji genowej u zwierząt doświadczalnych stworzyły niepowtarzalną szansę powiązania danych molekularnych z wynikami badania zachowań. Obecne podejścia badawcze są następujące (Kieffer i Simonin 2003):

- celowana inaktywacja genu w komórce macierzystej płodu zwierząt laboratoryjnych (ang. *knock-out*),
- nadekspresja genu powodowana mikroiniekcjami do jaja płodowego (modele transgeniczne),
- nadekspresja genu powodowana transferem genu za pomocą wirusa do dojrzałego zwierzęcia,
- *down* regulacja – regulacja genu przez podanie oligonukleotydów warunkujących odwrotną transkrypcję.

W badaniach poszukuje się również takich genów, których ekspresja na poszczególnych etapach ulega zmianie. Początkowo ustala się szeroką lokalizację chromosomalną, a potem stopniowo zawęża się ją do coraz mniejszych regionów otaczających gen. Dlatego też poszukiwanie genów odpowiedzi na substancję uzależniającą jako genów oddziałujących na złożone cechy rozpoczyna się identyfikacją miejsca cech ilościowych (ang. *quantitative trait loci* – QTL). Zatem poszukując QTL u myszy, znajdujemy go także w ludzkim genomie z szansą większą niż 80%.

Oczywiście, odpowiedź na substancje psychoaktywne nie podlega zasadzie *wszystko albo nic*. W badanej populacji większość wykazuje średnią odpowiedź, podczas gdy pojedyncze osobniki odpowiedź ekstremalnie wysoką lub niską. Świadczy to o tym, że odpowiedzi na alkohol są cechą ilościową, a nie jakościową, w której uczestniczy wiele genów.

Reasumując, odkrycia te mają istotne znaczenie w związku z poznaniem neurobiologicznych podstaw uzależnień, zwiększeniu precyzyjności

diagnostycznej, usunięciu stygmatyzacji, a ponadto opracowaniem strategii celowanego leczenia zarówno na podstawie danych farmakogenetycznych, jak i implikacji klinicznych.

## Piśmiennictwo

1. Cloninger CR, Begleiter H. Genetics and biology of alcoholism. 33 Banbury Report. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York 1990; 105-129.
2. Cloninger CR. The genetic structure of personality and learning: A phylogenetic model. *Clinical Genetics* 1994; 46: 124-137.
3. Crabbe JC, Belknap JK, Buck KJ. Genetic animal models of alcohol and drug abuse. *Science* 1994; 264: 1715-1723.
4. Foroud T, Edenberg HJ, Goate A, et al. Alcoholism susceptibility loci: confirmation studies in a replicate sample and further mapping. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 933-945.
5. Kieffer BL, Simonin F. Molecular mechanisms of opioid dependence by using knockout mice. In: *Molecular biology of drug addiction*. Maldonado R. (ed.). Humana Press, Totowa, New Jersey 2003; 3-25.
6. Merikangas KR. The genetic epidemiology of alcoholism. *Psychological Medicine* 1990; 20: 11-22.
7. Samochowiec J. Genetyka molekularna uzależnienia alkoholowego. W: *Genetyka molekularna zaburzeń psychicznych*. Rybakowski J, Hauser J (red.). Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków 2002; 49-71.
8. Samochowiec J. Biologia molekularna uzależnienia od opioidów i środków psychostymulujących. W: *Uzależnienia lekowe, opiaty i środki psychostymulujące*. XXII Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN. Przewłocka B (red.). Wydawnictwo Platan, Kraków 2005; 159-191.
9. Samochowiec J, Grzywacz A, Kucharska-Mazur J, et al. Family-based and case-control association studies of glutamate receptor GRIK3 Ser310Ala polymorphism in Polish patients and families with alcohol dependence. *Neurosci Lett* 2006a; 396: 159-162.
10. Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Grzywacz A, et al. Family-based and case-control study of DRD2, DAT, 5HTT, COMT genes polymorphisms in alcohol dependence. *Neurosci Lett* 2006b; 410: 1-5.
11. Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Grzywacz A, et al. Genetics of Lesch's typology of alcoholism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007 Sep 22; [Epub ahead of print].
12. Samochowiec A, Mordasewicz A, Arentowicz G, Samochowiec J. Wpływ badań genetycznych na poznanie patogeny uzależnień. *Psychiatria* 2005; 2: 9-18.