

Badania asocjacyjne wybranych polimorfizmów genów DRD2, 5HTT, GRIK3, ADH4 u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej

Research on associations between selected polymorphisms of genes DRD2, 5HTT, GRIK3, ADH4 and alcohol dependence syndrome

Elżbieta Grochans¹, Anna Grzywacz², Iwona Małecka²,
Agnieszka Samochowiec^{2,3}, Beata Karakiewicz⁴, Jerzy Samochowiec²

¹ Samodzielna Pracownia Propedeutyki Pielęgniarstwa PUM w Szczecinie

Kierownik: dr n. med. E. Grochans

² Katedra i Klinika Psychiatrii PUM w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Samochowiec

³ Międzywydziałowe Studium Kształcenia Pedagogicznego, Uniwersytet Szczeciński

Kierownik: dr B. Baran

⁴ Zakład Zdrowia Publicznego PUM w Szczecinie

Kierownik: dr hab. n. med. B. Karakiewicz

Summary

Alcohol abuse is a complex multifactorial disease. It is believed that alcohol dependence is mostly caused by genetic (40-50%) and environmental (50-60%) factors.

Aim. The aim of this study was to assess the relation between the alcohol dependence syndrome (ADS) and the polymorphism of the selected genes (GRIK3, 5HTT, ANKK1, ADH4).

Methods. The study was conducted in the Department and Clinic of Psychiatry, the Pomeranian Medical University in Szczecin in the years 2006-2008. It involved 100 patients hospitalised with Alcohol Dependence Syndrome (ADS). DNA polymorphisms were detected using the polymerase chain reaction (PCR). Statistical calculations were done with SPSS version 9.0. The chi-square test was applied to calculate the differences in the frequency of allelic forms.

Results. Comparison between the patients with ADS and the patients from the control group demonstrated statistically significant association of ADH4 (rs1800759) with the alcohol dependence syndrome. Both the A/A genotype and the A allele were more common in patients with ADS. Also, analysis of the association of the ANKK1 gene revealed statistically significant differences ($p=0.004$) between the ADS group and the control group. No statistically significant differences considering other associations were found.

Conclusion. Our results suggest that the analysed polymorphisms of ANKK1 and ADH4 can play an important part in the pathogenesis of alcohol abuse. The greater study group would increase the statistical power of the study and help to isolate homogeneous sub-groups of patients.

Słowa kluczowe: zespół zależności alkoholowej, polimorfizm GRIK3, 5HTT, ANKK1, ADH4

Key words: alcohol dependence syndrome, polymorphism of GRIK3, 5HTT, ANKK1, ADH4

Wstęp

Zespół zależności alkoholowej zgodnie z kryteriami ICD-10 jest szeregiem zjawisk fizycznych, behawioralnych i poznawczych. Dominuje w nim spożywanie alkoholu jako najważniejsze w stosunku do innych zachowań, które wcześniej miały większą wartość [1]. Podejrzanie zespołu zależności alkoholowej (ZZA) budzi stwierdzenie w wywiadzie charakterystycznych faz rozwoju uzależnienia. Początkowe picie towarzyskie i kontrolowane przeradza się w fazie przewlekłej w inicjowanie i szukanie okazji, picie poranne i w ukryciu. W fazie krytycznej rozpoczyna się picie ciągami, wzrasta poziom agresywności, częstość wchodzenia w konflikt z prawem, narastają konflikty małżeńskie. Fazę chroniczną cechuje głównie degradacja zawodowa i rodzinna, picie alkoholi niespożywczych, występowanie powikłań picia oraz spadek tolerancji na alkohol [2].

Uzależnienie od alkoholu zgodne z ICD-10 obejmuje objawy somatyczne, behawioralne i poznawcze, wśród których picie alkoholu staje się priorytetowe nad innymi, poprzednio ważniejszymi, zachowaniami. Do jego rozpoznania niezbędne jest stwierdzenie przynajmniej trzech z następujących objawów w czasie ostatniego roku: silna potrzeba picia lub kompulsywne picie alkoholu, trudności w kontrolowaniu zachowań związanych z piciem, zespół abstynencyjny spowodowany przerwaniem picia lub zredukowaniem dawki alkoholu, konieczność spożywania większych dawek do wywołania efektu powodowanego poprzednio mniejszymi dawkami, zaniebdywanie alternatywnych przyjemności lub zainteresowań z powodu picia, picie alkoholu mimo wiedzy o jego szkodliwości [2].

Uzależnienie od alkoholu jest jednostką chorobową złożoną i uwarunkowaną wieloczynnikowo. Społeczne, psychologiczne i biologiczne czynniki wpływające na etiologię ZZA są zatem tematem intensywnych badań na całym świecie. Uważa się, że najistotniejszymi czynnikami ryzyka uzależnienia od alkoholu są czynniki genetyczne (40–50%) i środowiskowe (50–60%) [3, 4]. Biorąc pod uwagę aspekt genetyczny ZZA, pamiętać należy, że jest to choroba nie tylko złożona, ale też wielogenowa. Dlatego w niniejszej publikacji autorzy analizowali polimorfizmy różnych genów, wybrane na podstawie czynników biochemicznych uzależnienia.

Neurobiologiczne hipotezy patogenetyczne zespołu zależności alkoholowej obejmują między innymi koncepcje: dopaminergiczną, serotonergiczną, glutaminergiczną oraz protekcyjną rolę ADH (dehydrogenazy aldehydowej).

1. Enzymy dehydrogenazy aldehydowej, gen ADH4 (4q21-25)

W badaniach genetycznych uzależnienia od etanolu zidentyfikowano enzymy metabolizujące alkohol, wpływające na kumulacje aldehydu octowego: ADH – dehydro-

genazę alkoholową, i ALDH (9q21) – dehydrogenazę aldehydową. Posiadanie alleli genów enzymów ALDH2 i ADH2 prowadzi do kumulowania się aldehydu octowego, który z kolei powoduje nieprzyjemne objawy uboczne, mające działanie awersyjne – występują wypięki na twarzy, wzrost temperatury skóry, ból i zawroty głowy, niepokój, mdłości i wymioty, bardzo często obniżone ciśnienie tętnicze krwi, w wyniku tego tachykardia. Osoby posiadające te allele unikają nadmiernego picia [5, 6]. Udowodniono, że genetycznie uwarunkowane różnice aktywności tych enzymów tylko w ograniczonym stopniu są związane z ryzykiem występowania alkoholizmu [7].

2. Układ dopaminergiczny, gen receptora dopaminy DRD2

Koncepcja dopaminergiczna związana jest z układem nagrody. Badania Volkow N. wykazały, że osoby uzależnione mają mniejszą gęstość receptorów dopaminergicznych, a sygnały przekazywania dopaminy do komórki są słabsze, w związku z tym słabiej odczuwają one radość i zadowolenie. System dopaminowy śródmózgowia zaczynający się w obszarze nakrywki brzusznej i wysyłający projekcje do struktur systemu limbicznego, szczególnie do powłoki jądra półleżącego oraz kory przedczołowej, został uznany za neurochemiczną podstawę systemu nagrody wówczas, gdy stwierdzono, że struktury, z których można wywołać samostymulację elektryczną, są strukturami wrażliwymi na dopaminę [za: 8]. Działanie naturalnych czynników nagradzających w postaci pożywienia, wody, seksu oraz leków uzależniających wzmacnia dopaminowe przewodnictwo synaptyczne [9]. Dopaminergiczne szlaki układu nagrody w mózgu są związane z odczuwaniem przyjemności podczas realizowania podstawowych popędów (naturalnych nagród). Mechanizm działania tych nagród polega na uwalnianiu dopaminy w jądrze półleżącym i płatach czołowych. Podobny efekt można uzyskać stymulacją sztucznymi nagrodami (np. alkoholem). Stymulowana alkoholem neurotransmisja dopaminergiczna może z kolei uwalniać skłonności do spożywania alkoholu [10].

Udział transmisji dopaminergicznej spowodował, że wśród genów kandydujących do roli markerów znalazły się również geny kodujące receptory dopaminergiczne [11, 12]. Gen DRD2 położony jest w regionie q22-23 chromosomu 11, ma nieciągłą strukturę i składa się z 8 eksonów i 7 intronów, a jego cDNA zawiera 2499 pz. Podczas alternatywnego składania prekursorowego mRNA może dojść do utraty fragmentu o długości 87 nukleotydów [13, 14]. Dużo uwagi poświęcono polimorfizmowi Taq A, zlokalizowanemu na 11 chromosomie, w bezpośrednim sąsiedztwie genu receptora dopaminergicznego D2 [15]. Udowodniono powiązania Taq A z ANKK1 [16]. Miejsce polimorficzne znajduje się 10541 pz od końca kodonu i polega na zamianie T/C (tyminy na cytozynę) w miejscu restrykcyjnym dla Taq A. Występują dwa allele A1 i A2, a obecność allele A1 skutkuje obniżeniem gęstości receptorów D2 w ciele prążkowanym mózgu. Nadto allel A1 wpływa na metabolizm glukozy w regionach mózgu, które mają większą gęstość receptora D2 [17].

3. Układ serotoninergetyczny, gen receptora serotoniny 5HTT

Wykazano, że zaburzenia funkcji układu serotoninergetycznego wpływają na patogenezę alkoholizmu poprzez wyzwalanie zachowań impulsywno-agresywnych, obniżenia nastroju

i wyjściowej dużej odporności na etanol [18]. Dotyczy to głównie 5HTT transportera serotoniny, kodowanego przez pojedynczy gen, znajdującego się na chromosomie 17q12. Polimorfizm tego genu charakteryzuje się insercją lub delecją fragmentu wielkości 44 pz i jest związany ze zróżnicowaną aktywnością transkrypcyjną genu. Allel z delecją 44 pz (allel short) charakteryzuje się trzy razy mniejszą aktywnością transkrypcyjną niż allel z insercją 44 pz (allel long). Stwierdzono częstsze występowanie „krótkiego allela” s genu promotora serotoniny u pacjentów z ZZA [19].

4. Układ glutaminergiczny, gen receptora GRIK3

Układ glutaminergiczny odgrywa istotną rolę w patogenezie uzależnienia alkoholowego; jego receptory rozmieszczone są głównie postsynaptycznie i mogą łączyć się z NMDA (N-metylo-D-asparaginan), AMPA (kwas alfa-amino-3 hydrokso-5-metylo-4-izoksalopropionowy) oraz kwasem kainowym (KA). Pobudzenie tych receptorów powoduje trwałe zmiany plastyczne i adaptacyjne synaps, istotne dla procesów pamięci i uczenia się, kluczowych dla rozwoju uzależnień. Alkohol wpływa na funkcjonowanie kanałów jonowych receptora glutaminianu w dwojaki sposób: nadużywany intensywnie – hamuje przepływ jonów przez kompleksy kanałowo-receptorowe; nadużywany przewlekłe – wzmacnia przepływ jonów. Wykazano, że zwiększone neuroprzeżywalność glutaminergiczne (GRIK3), będące skutkiem upojenia alkoholowego, może powodować stan nadpobudliwości podczas zaprzestania picia, co może doprowadzić do majaczenia i drgawek [20].

Przy wyborze poszczególnych polimorfizmów genów kierowano się ich rolą i znaczeniem w patogenezie zespołu zależności alkoholowej. Stąd do badań wybrano geny receptorów dopaminergicznych, serotonergicznych, glutaminergicznych oraz ADH (dehydrogenazę aldehydową).

Celem niniejszej pracy była ocena związku pomiędzy zespołem zależności alkoholowej (ZZA) a polimorfizmem wybranych genów (GRIK3, 5 HTT, ANKK1, ADH4).

Material i metody

Badania zrealizowano w Katedrze i Klinice Psychiatrii PUM w Szczecinie w latach 2006–2008, po uzyskaniu akceptacji Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego i świadomej, pisemnej zgody badanych osób. Badaniem objęto grupę 100 hospitalizowanych chorych z zespołem zależności alkoholowej (ZZA) – zostali przyjęci do Kliniki Psychiatrii PUM z powodu wystąpienia powikłań ZZA. Średnia wieku badanych wynosiła 36 lat. Wśród nich było 13 kobiet i 87 mężczyzn. Grupę kontrolną stanowiło 100, niespokrewnionych ze sobą, zdrowych somatycznie osób, bez zaburzeń psychicznych oraz uzależnień innych niż nikotynizm, dobranych do grupy badanej według wieku i płci.

Metody laboratoryjne

Do identyfikacji polimorfizmów DNA zastosowano polimerazową reakcję łańcuchową PCR [21].

Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne przeprowadzono z użyciem programu komputerowego SPSS 9.0. Do obliczenia różnic częstości występowania alleli użyto testu Chi².

Wyniki

Uzyskane wyniki przedstawiono tabelarycznie. Tabele od 1 do 4 zawierają wyniki badań dotyczących asocjacji polimorfizmów genów ADH4, ANKK1, 5HTT i GRIK3 w grupie pacjentów z zespołem zależności alkoholowej w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano zależności statystycznej ($p > 0,005$) z wyjątkiem dwóch analiz genotypowych (ADH4, rs1800759, $p = 0,047$, oraz ANKK1, rs 1800497, $p = 0,004$). W pozostałych przypadkach moc testu nie była zadowalająca, dlatego badanie powinno być powtórzone w większej grupie pacjentów.

Omówienie wyników

Analiza asocjacji ADH4 (rs1800759) u pacjentów z ZZA i grupie kontrolnej wykazała istotnie częściej występujący genotyp A/A u pacjentów z ZZA, a także istotnie rzadziej – genotyp C/C ($p = 0,047$) (tab. 1a). Istotnie więcej pacjentów miało allele A w grupie z ZZA w stosunku do pacjentów z grupy kontrolnej. Istotnie mniejsza liczba chorych hospitalizowanych z powodu powikłań ZZA miała allel C ($p = 0,012$).

Tabela 1a. Analiza asocjacji ADH4 (rs1800759) u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej i w grupie kontrolnej

Grupa	n	Genotypy			P (power)	Allele		P (power)	HWE	RR
		A/A n (%)	A/C n (%)	C/C n (%)		A n (%)	C n (%)			
Pacjenci z ZZA	100	33 (0,33)	49 (0,49)	18 (0,18)	0,047 (0,892)	115 (0,58)	85 (0,42)	0,012 (0,743)	0,98	1,85
Kontrolna	100	21 (0,21)	48 (0,48)	31 (0,31)		90 (0,45)	110 (0,55)		0,76	

Luo X. i wsp. [6, 22] potwierdzili w swoich badaniach, że ADH4 może być specyficznym markerem stosowanym w diagnostyce uzależnienia od alkoholu i leków, i wskazali na związek SNP5 w ADH4 z uzależnieniem od alkoholu i narkotyków. W badaniach tych analizowano 7 SNPs w ADH4 w grupie kontrolnej składającej się z badanych uzależnionych od narkotyków i alkoholu. Wyniki badań nie wykazały istotnych różnic w częstości występowania alleli lub haplotypów pomiędzy uzależnionymi a grupą kontrolną, ale wskazały na różnice w częstościach genotypów, co sugeruje efekt recesywny na uzależnienie zarówno od alkoholu, jak i kokainy w populacji [23]. Również badania własne asocjacji ADH4 (rs1042364) nie wykazały istotnie statystycznych różnic w przypadku genotypów i alleli wśród pacjentów z ZZA i w grupie kontrolnej (tab. 1b).

Tabela 1b. Analiza asocjacji ADH4 (rs1042364) u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej i w grupie kontrolnej

Grupa	n	Genotypy			P (power)	Allele		P (power)	HWE	RR
		A/A n (%)	A/C n (%)	C/C n (%)		A n (%)	C n (%)			
Pacjenci z ZZA	100	11 (0,11)	46 (0,46)	43 (0,43)	0,702 (0,156)	68 (0,34)	132 (0,66)	0,531 (0,095)	0,8	0,7
Kontrolna	100	15 (0,15)	44 (0,44)	41 (0,41)		74 (0,37)	126 (0,63)		0,57	

Badania na zwierzętach udowodniły dużą rolę receptora D2 jako czynnika wywołującego i modyfikującego uzależnienie [24, 25]. W przypadku badań prowadzonych wśród pacjentów z ZZA udowodniono związek polimorfizmu genu DRD2 egzonu 8 RFLP z nawrotami picia oraz skłonnością do wcześniejszej utraty kontroli picia, depresji i ponawiania prób samobójczych, zwłaszcza u pacjentów z genotypem A/A [24, 26]. Blum i wsp. [12] wykazali współzależność między Taq A i ZZA, ustaloną na podstawie badań heterogenicznej populacji. Próby potwierdzenia zależności przedstawionych przez Bluma nie dawały oczekiwanych rezultatów. Blum i wsp. [12] zweryfikowali swoje badania, wskazując na to, że polimorfizm Taq A jest w większości kojarzony ze szczególnie ciężką postacią alkoholizmu.

Badania własne polimorfizmu genu ANKK1 wykazały, że wśród badanych najmniejszą grupę stanowili pacjenci z genotypem A1/A1, największą zaś pacjenci mający genotyp A2/A2 ($p = 0,004$) (tab. 2). Nie uwzględniały one podziału badanych na homogenne podgrupy, w związku z tym nie podano informacji o pacjentach z ciężką postacią alkoholizmu.

Tabela 2. Analiza asocjacji ANKK1 u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej i w grupie kontrolnej

Grupa	n	Genotypy			P (power)	Allele		P (power)	HWE	RR
		A1/A1 n (%)	A1/A2 n (%)	A2/A2 n (%)		A1 n (%)	A2 n (%)			
Pacjenci z ZZA	100	4 (0,04)	38 (0,38)	58 (0,58)	0,004 (0,991)	46 (0,23)	154 (0,77)	0,724 (0,056)	0,47	0,26
Kontrolna	100	14 (0,14)	21 (0,21)	65 (0,65)		49 (0,24)	151 (0,76)		0,0	

W badaniach, prowadzonych przez Samochowca i wsp. [20] oraz Schmidta i wsp. [27], wybranych fenotypów pacjentów z ZZA, spełniających kryteria heavy drinkers, obciążonych rodzinnym alkoholizmem, z podwyższonym poziomem lęku, podejmujących próby samobójcze, znaleziono asocjacje z polimorfizmami genów DRD2, ANKK1 (Egzon 8, Taq A), MAO A 30 pz. VNTR w rejonie promotora i DAT1 40 pz VNTR. Statystycznie znamienna była preferencyjna transmisja allele 10 VNTR polimorfizmu genu DAT1 i allele A2 polimorfizmu genu DRD2 Taq A [28, 29].

Analiza wyników badań własnych wykazała brak istotnych różnic w częstości występowania wariantów allelicznych i genotypowych polimorfizmów genów receptorów: glutaminianergicznego (GRIK3) oraz serotoninerergicznego (5HTT) wśród pacjentów z ZZA w porównaniu z grupą kontrolną (tab. 3, 4).

Tabela 3. Analiza asocjacji GRIK3 u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej i w grupie kontrolnej

Grupa	n	Genotypy			P (power)	Allele		P (power)	HWE	RR
		ser/ser n (%)	ser/ala n (%)	ala/ala n (%)		ser n (%)	ala n (%)			
Pacjenci z ZZA	100	57 (0,57)	31 (0,31)	12 (0,12)	0,193 (0,837)	145 (0,73)	55 (0,27)	0,3 (0,158)	0,02	0,92
Kontrolna	100	59 (0,59)	36 (0,36)	5 (0,05)		154 (0,77)	46 (0,23)		0,87	

Tabela 4. Analiza asocjacji 5HTT u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej i w grupie kontrolnej

Grupa	n	Genotypy			P (power)	Allele		P (power)	HWE	RR
		L/L n (%)	L/S n (%)	S/S n (%)		L n (%)	S n (%)			
Pacjenci z ZZA	97	43 (0,44)	39 (0,40)	15 (0,16)	0,518 (0,258)	125 (0,65)	69 (0,35)	0,226 (0,230)	0,23	1,36
Kontrolna	100	37 (0,37)	43 (0,43)	20 (0,20)		117 (0,59)	83 (0,41)		0,25	

RR – ryzyko względne

Podobne wyniki badań uzyskali Samochovec i wsp. [20], badając polimorfizm (Ser310Ala) receptora GRIK3 wśród 116 pacjentów ze zdiagnozowanym uzależnieniem alkoholowym, nie wykazując zależności statystycznej między chorymi a zdrowymi z grupy kontrolnej.

Metaanaliza genów transportera serotoniny przeprowadzona przez McHugh i wsp. [30] dotyczyła oceny wielkości związku pomiędzy odmianami alleli 5HTT a uzależnieniem od alkoholu w 22 badaniach. Rezultaty wskazują na istotny, ale niewielki związek charakteryzujący się 15% większym prawdopodobieństwem obecności przynajmniej jednego krótkiego allela wśród osób z uzależnieniem od alkoholu w stosunku do grupy kontrolnej. Potwierdzają to również wcześniejsze badania prowadzone w roku 2005 przez Feinn i wsp. [31], w którym 18% więcej osób uzależnionych od alkoholu w stosunku do grupy kontrolnej miało przynajmniej jeden krótki allel.

Badania Samochowca i wsp. [28] wykazały tylko w części homogennej podgrup probantów wydzielonych z całej grupy ZZA związek cech psychobiologicznych z polimorfizmem genu 5HTT. Znaleziono związek pomiędzy delecją 44 par zasad w regionie regulacyjnym promotora genu odpowiedzialnego za syntezę nośnika serotoniny SLC 6A4

a ciężkością przebiegu zespołu abstynencyjnego. U osobników uzależnionych od etanolu z tzw. „krótkimi allelami”, tj. po delecji 44 par zasad, zespół ten trwał dłużej, częściej ze współistniejącymi psychozami alkoholowymi i napadami drgawkowymi [20].

Grzywacz i wsp. [32] nie potwierdzili wcześniejszych doniesień, ze względu na niewyodrębnienie homogennych podgrup chorych z ZZA, np. z nasilonymi powikłaniami uzależnienia, drgawkami czy też podwyższonym poziomem lęku.

Ponieważ nie znaleziono dotychczas markerów genetycznych wspólnych dla całej grupy uzależnionych od alkoholu, badania wyodrębnionych homogennych grup stają się bardzo istotne.

Wniosek

Uzyskane wyniki sugerują, że badane polimorfizmy ANKK1 i ADH4 mogą odgrywać dużą rolę w patogenezie uzależnienia od alkoholu. Powiększenie grupy badanej pozwoli wzmocnić moc statystyczną badania i wyodrębnić homogenne podgrupy pacjentów.

Ассоциативные исследования избранных полиморфизмов генов DRD2, 5HTT, GRIK3, ADH4 у больных с синдромом зависимости от алкоголя

Содержание

Алкогольная зависимость является сложным симптомокомплексом, нолифакторно обусловленным. Принято считать, что наиболее существенными фактора риска алкогольной зависимости – это генетические предрасположения (40–50%) и социальные влияния (50–60%).

Задание. Задаaniem предлагаемой работы была оценка связи между синдромом алквгольной зависимости (АЗ) и полиморфизмом избранных генов

Методы. Исследования проведены на Кафедре и клинике психиатрии Поморского медицинского университета в г. Щецине в 2006–2008 годах у 100 госпитализированных больных с Синдромом алкогольной зависимости (АЗ). Для идентификации полиморфизмов ДНК применена полимерная цепная реакция (ПЦР). Статистические подсчеты проведены с использованием компьютерной программы СПСС 9.0. Для подсчета различий частоты появления аллелей использован тест χ^2 .

Результаты. Найдены статистически существенные различия между исследованиями у пациентов из группы АЗ и контрольной группой в ассоциации ADH4 (рс. 1800 759), генотип А/А чаще появлялся у пациентов с АЗ, а также большее число пациентов обладало аллелиями А. Также анализ ассоциации ANKK1 указал на существенные статистические различия ($p = 0,004$) между группами АЗ и контрольной. В подгестах, однако, не найдено различий со статической достоверностью.

Выводы. Полученные результаты могут указывать на факт, что исследованные полиморфизмы ANKK1 и ADH4 играют существенную роль в патогенезе алкогольной зависимости. Увеличение численности исследованных укрепит статистическую ценность опыта и выделит гомогенную подгруппу пациентов.

Assoziationsstudien von ausgewählten Polymorphismen in DRD2-, 5HTT-, GRIK3-, ADH4-Genen bei Patienten mit Alkoholabhängigkeitssyndrom

Zusammenfassung

Die Alkoholabhängigkeit ist eine komplexe Erkrankung, die von mehreren Faktoren bedingt ist. Man behauptet, dass die wichtigsten Risikofaktoren für Alkoholabhängigkeit die genetischen (40-50%) und millieubedingten (50-60%) Faktoren sind.

Ziel. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beurteilung des Zusammenhanges zwischen dem Alkoholabhängigkeitssyndrom und dem Polymorphismus der ausgewählten Gene (GRIK3, 5HTT, ANKK1, ADH4).

Methoden. Die Studie wurde in Katedra i Klinika Psychiatrii PUM in Szczecin in den Jahren 2006-2008 realisiert. Sie umfasste die Gruppe von 100 hospitalisierten Kranken mit dem Alkoholabhängigkeitssyndrom. Zur Identifizierung von RNA-Polymorphismen wurde die Polymerasekettenreaktion PCR eingesetzt. Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS 9,0 durchgeführt. Zur Berechnung von Unterschieden des Auftretens von Allelen wurde der Chi²-Test eingesetzt.

Ergebnisse. Es wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit dem Alkoholabhängigkeitssyndrom und der Kontrollgruppe in der Assoziation von ADH4 (rs 1800759), bewiesen, der Genotyp A/A trat häufiger bei den Patienten mit dem Alkoholabhängigkeitssyndrom, und auch mehr Patienten hatten A-Allele. Auch die Analyse der Assoziation von ANKK1 wies signifikant statistische Unterschiede ($p=0,004$) zwischen der Gruppe mit dem Alkoholabhängigkeitssyndrom und der Kontrollgruppe auf. In anderen Assoziationen wurden keine statistisch signifikante Unterschiede bewiesen.

Schlussfolgerung. Die erzielten Ergebnisse lassen vermuten, dass die untersuchten ANKK1- und ADH4- Polymorphismen eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Abhängigkeit vom Alkohol spielen. Die Studie an einer größeren Gruppe ist für die Statistik von großer Bedeutung und könnte homogene Untergruppen die Patienten aussondern.

L'étude des associations des polymorphismes choisis des gènes DRD2, 5HTT, GRIK3, ADH4 chez les patients souffrant du syndrome de la dépendance alcoolique

Résumé

La dépendance alcoolique est une maladie complexe et conditionnée par les facteurs multiples. On croit que les facteurs génétiques (40-50%) et liés à l'environnement (50-60%) causent en général cette dépendance.

Ce travail vise à analyser les associations du syndrome de la dépendance alcoolique (SDA) et des polymorphismes des gènes choisis – GRIK3, 5HTT, ANKK1, ADH4.

Méthodes. L'étude est exécutée à la Clinique Psychiatrique de l'Université Médicale de Szczecin durant les années 2006–2008. Le groupe examiné contient 100 patients hospitalisés à cause de SDA. Pour l'identifier les polymorphismes DNA on use l'amplification en chaîne par polymérase (ACP). Pour les calculs statistiques on use le programme SPSS 9.0. ; pour calculer la différence de la fréquence des allèles on use le teste Chi².

Résultats. On constate l'existence des différences valables statistiquement parmi les patients souffrant de SDA et le groupe de contrôle. Ces différences touchent l'association ADH4 (rs 1800759), le génotype A/A est plus fréquent chez les patients avec SDA, ils possèdent aussi plus souvent les allèles A. Il en est de même dans l'analyse des associations ANKK1 du groupe avec SDA et le groupe de contrôle – ($p=0,004$). Dans les autres associations on ne trouve pas de différences valables statistiquement.

Conclusion. Ces résultats suggèrent que les polymorphismes examinés ANKK1 et ADH4 jouent le rôle important dans la pathogénie de la dépendance alcoolique. L'étude future du groupe plus nombreux renforcera la puissance statistique de cette analyse et elle permettra d'isoler les groupes homogènes des patients.

Piśmiennictwo

1. Samochowiec J. *Molekularno-biologiczne mechanizmy zespołu zależności alkoholowej*. Rozprawa habilitacyjna. Szczecin 1999.
2. Habrat B. *Szkody zdrowotne spowodowane alkoholem*. Warszawa: PWN: 1996.

3. Cloninger CR. *The genetic structure of personality and learning: A phylogenetic model*. Clin. Gen. 1994; 46: 124–137.
4. Merikangas KR. *The genetic Cloninger C. R. epidemiology of alcoholism*. Psychol. Med. 1990; 20: 11–22.
5. Crabbe JC. *Current strategies for identifying genes for alcohol sensitivity*. W: Maldonato R, red. *Molecular biology of drug addiction*. New Jersey: Humana Press, Totowa; 2003.
6. Luo X, Kranzler HR, Zuo L, Lappalainen J, Yang B Z, Galanter J. *ADH4 gene variation in associated with alcohol dependence and drug dependence in European Americans: results from HWD tests and case – control associations studies*. Neuropsychopharm. 2006; 31: 1085–1095.
7. Samochowiec J. *Genetyka uzależnienia od alkoholu i wzorców osobowości*. W: Dziedzicka-Wasilewska M, red. *Genetyka molekularna chorób układu nerwowego*. XVIII Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN. Mogilany 2001, s. 117–132.
8. Hall RD, Bloom FE, Olds J. *Neuronal and neurochemical substrates of reinforcement*. Neurosc. Res. Program Bull. 1977; 15: 131–134.
9. Przewłocki R, Przewłocka B. *Neuronalne i molekularne podstawy uzależnienia od opiatów*. Alkoh. Narkom. 2001; 14: 1.
10. Heinz A, Goldman D. *Genotype effects on neurodegeneration and neuroadaptation in monoaminergic neurotransmitter systems*. Neurochem. Int. 2000; 37 (5–6): 425–432.
11. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A i in. *Allelic association of human D2 dopamine receptor gene in alcoholism*. J. Am. Med. Assoc. 1990; 263: 2055–2060.
12. Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, Braverman ER i in. *Dopamine D2 receptor gene variants: association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour*. Pharmacogen. 1994; 5: 121–141.
13. Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. *DRD2-141C insertion/deletion polymorphism is not associated with schizophrenia: results of a meta-analysis*. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2004; 128: 21–23.
14. Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. *Meta-analysis identifies an association between the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia*. Molec. Psychiatry 2003; 8: 911–915.
15. Samochowiec J, Pelka-Wysiecka J, Rottmann M, Horodnicki J. *Nowe perspektywy w leczeniu chorób psychicznych – badania farmakogenetyczne układów neuroprzebieżnictwa dopaminergicznego i serotonergicznego*. Psychiatr. Pol. 2000; 4: 561–576.
16. Samochowiec J, Jasiewicz A, Grabe HJ, Geissler i in. *Influence of DRD2 and ANKK1 genotypes on apomorphine-induced growth hormone (GH) response in alcohol-dependent patients*. Progress Neuro-Psychoph. Biol. Psychiatr. 2010; 1: 45–49.
17. Jönsson EG, Nothen MM, Grunhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, Sedvall GC. *Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers*. Mol. Psychiatry 1999; 4 (3): 290–296.
18. Soloff PH, Lynch KG, Moss HB. *Serotonin, impulsivity, and alcohol use disorders in the older adolescent: a psychobiological study*. Alc. Clin. Exp. Res. 1995; 6: 1578–1582.
19. Fan JB, Sklar P. *Meta-analysis reveals association between serotonin transporter gene STin2 VNTR polymorphism and schizophrenia*. Mol. Psychiatr. 2005; 10: 928–938.
20. Samochowiec J, Grzywacz A, Kucharska-Mazur J, Samochowiec A, Horodnicki J, Pelka-Wysiecka J, Syrek S. *Family-based and case-control association studies of glutamate receptor GRIK3 Ser310Ala polymorphism in Polish patients and families with alcohol dependence*. Neurosc. Lett. 2006; 396: 159–162.
21. Miller S, Dykes D, Plesky H. *A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells*. Nucl. Acids Res. 1988; 16: 1215.

22. Luo X, Kranzler HR, Zuo L, Lappalainen J, Yang BZ, Galernter J. *ADH4 gene variation in associated with alcohol and drug dependence: results from family controlled and population-structured associations studies*. Pharmacogenet. Genom. 2005; 15: 755–768.
23. Edenberg HJ, Jerome RE, Li M. *Polymorfism of the human alcohol dehydrogenase 4 (ADH4) promoter affects gene expression*. Pharmacogen. 1999; 9: 25–30.
24. Finckh U, Rommelspachter H, Kuhn S, Hienz A i in. *Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) genotype on neuroadaptive effects on alcohol and the clinical outcome of alcoholism*. Pharmacogen. 1997; 7: 271–281.
25. Sander T, Ladehoff M, Samochowiec J, Finckh U i in. *Lack of alleli association between polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene and alcohol dependence in the German population*. Alc. Clin. Exp. Res. 1999; 4: 578–581.
26. Samochowiec J, Ladehoff M, Pelz J, Smolka M. *Predominant influence of the 3'-region of dopamine D2 receptor gene (DRD2) on the clinical phenotype in German alcoholics*. Pharmacogen. 2000; 10: 471–475.
27. Schmidt LG, Samochowiec J, Finckh U. *Association of CB1 cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism with severe alcohol dependence*. Drug Alc. Depend. 2002; 65: 221–224.
28. Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Grzywacz A, Jabłoński M, Rommelspachter H, Samochowiec A, Sznabowicz M, Horodnicki J, Sagan L, Pełka-Wysiecka J. *Family-based and case-control study of DRD2, DAT, 5HTT, COMT genes polymorphism in alcohol dependence*. Neurosc. Lett. 2006; 410: 1–5.
29. Pełka-Wysiecka J, Samochowiec J, Kucharska-Mazur J. *Związek cech psychobiologicznych i polimorfizmów genów DRD2, DAT1, 5HTT, MAOA i COMT w populacji osób obciążonych uzależnieniem od alkoholu*. Post. Psychiatr. Neurol. 2004; supl. 3: 35–47.
30. McHugh RK, Hofmann SG, Asnaani A, Sawyer AT, Otto MW. *The serotonin transporter gene and risk for alcohol dependence: A meta-analytic review*. Drug Alc. Depend. 2010; 108: 1–6.
31. Feinn R, Nellissery M, Kranzler HR. *Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence*. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2005; 133: 79–84.
32. Grzywacz A, Kucharska-Mazur J, Samochowiec J. *Badania asocjacyjne genu receptora dopaminy DRD4 w zespole zależności alkoholowej*. Psychiatr. Pol. 2008; 42: 453–461.

Adres: Elżbieta Grochans
Samodzielna Pracownia Propedeutyk
i Pielęgniarstwa PUM
70-204 Szczecin, ul. Żołnierska 48

Otrzymano: 4.11.2010
Zrecenzowano: 10.12.2010
Otrzymano po poprawie: 31.01.2011
Przyjęto do druku: 3.02.2011

Wykaz osób wykonujących recenzje dla redakcji „Psychiatria Polska” w roku 2010

dr n. hum. Barbara Bętkowska-Korpała
prof. dr hab. n. med. Leszek Bidzan
prof. dr hab. n. med. Jacek Bomba
prof. dr hab. n. hum. Czesław Czała
prof. dr hab. n. hum. Krzysztof Gierowski
prof. dr hab. n. med. Agnieszka Gmitrowicz
dr n. med. Bogusław Habrat
prof. dr hab. n. med. Joanna Hauser
prof. dr hab. n. med. Janusz Heitzman
prof. dr hab. n. med. Robert Hese
prof. dr hab. n. med. Marek Jarema
dr n. hum. Mirosława Jawor
dr n. hum. Grzegorz Iniewicz
prof. dr hab. n. hum. Krzysztof Jodzio
dr hab. n. hum. Barbara Józefik
prof. dr hab. n. med. Danuta Kądzielawa
prof. dr hab. n. med. Andrzej Kiejna
prof. dr hab. n. med. Józef Kocur
prof. dr hab. n. med. Andrzej Kokoszka
prof. dr hab. n. med. Irena Krupka-Matuszczyk
dr hab. n. med. Eugenia Kwiatkowska
prof. dr hab. n. hum. Emilia Łojek
prof. dr hab. n. med. Irena Namysłowska
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Parnowski
prof. dr hab. n. med. Stanisław Pużyński
prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska
prof. dr hab. n. med. Andrzej Rajewski
dr hab. n. med. Krzysztof Rutkowski
prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski
prof. dr hab. n. med. Jerzy Samochowiec
prof. dr hab. n. med. Marek Sanak
dr n. med. Elżbieta Skupień
dr n. hum. Paweł Socha
prof. dr hab. n. med. Zbigniew Lew-Starowicz
prof. dr hab. n. med. Waldemar Szelenberger
prof. dr hab. n. hum. Ewa Szepietowska
prof. dr hab. n. med. Jacek Wciórka
prof. dr hab. n. med. Tomasz Wolańczyk
prof. dr hab. n. hum. Kazimierz Wrześniewski
dr hab. n. med. Maria Załuska