

ГЕНЕТИЧКИ ДЕТЕРМИНАНТИ НА АЛКОХОЛИЗМОТ

Ако во шеесеттите и седумдесеттите години од овој век сосема разбирливо било мислењето дека алкохолизмот е феномен детерминиран само со психолошки и социокултурни фактори, денес тоа не е така (1). Општо прифатеното тврдење од тој период вели: "Нема двојба тоа е семејно-фамилијарно својство, но неговата трансмисија не подлежи на биолошки закони. Секој случај е различен" (2). Интересот за генетските аспекти на алкохолизмот го реанимираат поновите епидемиолошки студии (3), како и сознанието дека постојат суштински биофизички разлики меѓу "високо-ризичните" индивидуи за алкохолизам и останатата популација (4). Развиени се анимални модели за алкохолизам но релевантноста на добиените резултати за поимањето на алкохолизмот кај хуманата популација е дискутабилно (5). Новогенетичките постапки на рекомбинантната ДНК-технологија претставуваат битен напредок бидејќи овозможуваат детектување на можните веријации во структурата на специфичните гени за кои се претпоставува дека се имплицирани во етиологијата на алкохолизмот.

Во овој труд е презентирани критички преглед на литературните податоци за класичните генетички студии на алкохолизмот, потенцирано е она што навистина се наследува и посочени се тековните истражувачки трендови во оваа сè поинтересна област.

Класични генетички студии

Семејно - фамилијарни студии

Сосема изненадувачки делува податокот дека семејно-фамилијарните студии континуирано укажуваат на повисока морбидна-ризичност за алкохолизам кај роднините на алкохоличарите во однос на контролните групи. Неочекуваноста на ваквите резултати доаѓа оттаму што дефиницијата на алкохолизмот варира низ литературата, често се применува нестандардизирано дури и во рамките на една иста студија, а дијагнозите се ретко воспоставувани врз основа на директни,

стандардизирани интервјуа. Имено, само кај неколку од преку четириесеттина семејно-фамилијарни студии се спроведени интервјуа на роднините на пробантите со стандардизирани дијагностички постапки (6) и се компарирани со соодветни контролни групи (7). Според наведените студии кај роднините на пробантите алкохоличари се јавува седум пати поголем ризик за алкохолизам во однос на контролните групи. Машките роднини континуирано покажуваат повисок ризик од женските но полот на пробантот не влијае врз ризикот на роднините; се чини дека поголемата фреквенција на алкохолизам кај машките најверојатно се должи на поизразено срединско влијание отколку на генетска predisпозиција (8). Како особен куриозитет се наведуваат резултатите на една студија според која полу-браќата/сестрите на пробантите покажуваат повисок ризик од браќата/сестрите (9). Бидејќи ваквиот наод е инкомпатибилен со било каков модел на трансмисија веројатно посочува на некое правило на делување на интерсемејно-фамилијарните средински фактори.

Студии на близнаци

Студиите на близнаци се спроведувани зачестено и можат да се групираат во две групи: студии на монозиготни близнаци (МЗ) и студии на дизиготни близнаци (ДЗ). Меѓутоа мора да се каже дека резултатите се збунувачки и неконклузивни бидејќи претпоставката за "идентична средина" кај близнаците може да биде оптоварена со фактот дека навиките за пиење кај едниот од близнаците можат да предизвикаат аверзија кон алкохолот кај другиот. Оттаму и се чини дека најдобар начин да се одбегне ваквата срединско-факторска конфузија е да се изучуваат близнаци што не живеат заедно. Во една таква студија се анализирани 30 пара монозиготни и 95 пара дизиготни близнаци одвоени пред 11-то годишна возраст со соодветни парови што живеат заедно (10). Корелацијата на конзумацијата на алкохол меѓу паровите што живеат заедно била поголема од корелацијата на близнаците што ја минале адолесценцијата одвоено што укажува на срединско семејно-фамилијарно влијание. Меѓутоа, сепак конкордантноста за изразена злоупотреба на алкохол била повисока кај МЗ паровите отколку кај ДЗ паровите и кај оние што живеат заедно и кај оние што живеат одвоено, што укажува на значајни *генетски влијанија*.

Адоптивни студии

Адоптивните студии можеби претставуваат најсоодветен пристап во изучувањето на генетската predisпозиција на алкохолизмот. Имено, доколку единката од раѓањето нема контакти со биолошките родители алкохоличари тогаш можеме да ги елиминираме оние компоненти на срединскиот фактор што делуваат во рамките на семејството-фамилијата (на пример, социјалното моделирање или интрасемејно-фамилијарниот

поттик за пиене) што ги оптоваруваат студиите на близнаци. Оттаму, времето на усвојување е одлучувачко во определувањето на евентуалните пренатални и рани постнатални влијанија како што е на пример исклучувањето на потомството на мајки алкохоличари кај кои можат да се јават интраутерини ефекти.

Од сите до сега преземени адаптивни студии само неколку посочуваат генетски ефекти додека другите според Мари /Murray/ (11) се со мноштво методолошки грешки. Како најсоодветна и најопсежна адаптивна студија низ литературата се потенцира студијата на Боман /Bohman/ (3) во која се анализирани вкупно 862 усвоени машки единки од кои за 151 постојат податоци за користење на алкохол, 64 се категоризирани како *лесни* алкохоличари, 36 како *изразени* и 51 како *тешки*. Според реанализата на податоците од оваа студија што во 1988 година ја спровел Клонингер (Cloninger)(12) постои јасна корелација меѓу алкохоличарските навики кај биолошките татковци и синовите. Подеталните анализи покажале дека кај биолошките татковци, *тешки алкохоличари* се јавуваат синови *изразени алкохоличари*. Исто, постоењето на криминалитет кај биолошките татковци е во поблизок однос со синови изразени алкохоличари отколку со синови *лесни и тешки алкохоличари*. Алкохоличарските навики кај правите родители, не го зголемуваат ризикот за алкохолизам кај усвоените синови но множество други варијабли врзани за срединското влијание пред усвојувањето влијаат врз експресијата на алкохолизмот: возраста на усвојување, живеење со биолошката мајка до 6-то месечна возраст и времетраењето на хоспитализацијата пред усвојувањето. Зголемениот ризик за експресија на алкохолизам настанат под влијание на било која од овие варијабли не влијае директно врз степенот на експресијата на алкохолизмот. Само кај оние усвоени единки кај кои постојат податоци за *лесни и тешки* алкохоличарски навики, постнаталните провокации го зголемувале ризикот за експресијата на тие навики. Кај изразените, средно тешките алкохоличари се чини дека нивото на наследената предиспозиција за алкохолизам не се зголемувала под влијание на срединските фактори (1).

Според наведената студија можат да се категоризираат два субтипа на алкохолизам: *Тип I*, така наречен "средински - ограничен", /" maleu - limited"/ тип за кој се вели дека се јавува со иста зачестеност и кај мажите и кај жените, што е карактеристичен полесен облик на алкохолизам, време на пројавеност во зрелото доба, и не постоење на никакви податоци за алкохолизам или криминалитет кај биолошките родители. За експресијата на овој тип на алкохолизам е неопходно кодејството и на генетскиот фактор и на неповолните средински влијанија. Кај сите случаи кај кои е утврдено кодејството на обата наведени фактори ризикот за експресија на алкохолизам се удвојува.

Тип II или "машко-ограничен", /" male - limited"/ облик на алкохолизам е карактеристичен по тинејџерската експресија на тежок алкохолизам и е придружен со сериозен криминалитет кај биолошките татковци. Ризикот за експресија кај овој облик на алкохолизам за

усвоените синови на ваквите татковци е околу *девети пати поголем* без оглед на било какви постнатални средински влијанија.

Клонингер (13) претпоставува дека обата субтипа на алкохолизам се последица на определени, наследени, невроадаптивни механизми, што се рефлектираат како специфични фенеотипски карактеристики во однесувањето. Оттаму, за *Типот I* се вели дека изразува низок ниво на потреба, висок ниво на одбегнување на самоповредување и висока зависност од "награда" (благопријатност), додека *Типот II* е токму спротивно окарактеризиран, значи висок ниво на потреба, склоност кон самоповредување и низок ниво на зависност од "награда" (благопријатност). Се вели дека овие три димензии на личноста интерагираат во продукцијата на обата типа на алкохолизам. Оваа, сепак работна теорија, не е потврдена во однос на трите компоненти одвоено но сепак посочува дека определени особености на личноста можат да се разгледуваат од аспект на трансмисијата на алкохолизмот и е целосно во спротивност со тврдењето дека не постои такво нешто како што е "персоналитет на алкохоличар". Без оглед на дискутабилноста на наодите од оваа студија класификацијата на алкохолизмот што од неа произлегува се јавува како поттик за множество натамошни истражувања. Првичните резултати не ја поткрепуваат оваа хипотеза (14) но се чини дека единките со позитивна семејно-фамилијарна алкохоличарска историја имаат поголема веројатност симптоматски да одговорат на начин соодветен на Типот II алкохолизам. Оттаму и семејно-фамилијарните типови на алкохолизам се јавуваат на порана возраст и позабрзано развиваат многу тешка зависност за разлика од единките кај кои не може да се утврди семејно-фамилијарна агрегација на алкохолизмот (15). Покрај тоа кај единките со семејно-фамилијарен облик на алкохолизам постои поголема веројатност за антисоцијален персоналитет отколку кај оние со другиот тип (16,17). Меѓутоа секако дека треба да се има предвид дека ваквите наоди не укажуваат на различни етиолошки фактори во развојот на обата типа алкохолизам. Тие можат да се разликуваат во степенот на експресивноста и зависноста при што семејно-фамилијарниот тип има повисок ниво на генетска предиспозиција. Оттаму и обата типа, семејно-фамилијарниот и несемејниот, се компатибилни и со моделот на дистинктивна хетерогеност и со мултифакторијалниот модел на трансмисија.

Новогенетички студии - генски маркери

Истражувањата за генските маркери евентуално инволвирани во трансмисијата на алкохолизмот се зачестено спроведувани но резултатите се крајно двосмислени и збунувачки. Алкохолизмот е изучуван од аспект на асоцијативноста со повеќето традиционални маркерни системи, *ABO*, *MNS* и *HLA* (18, 19). Покрај наведените се користени и маркерите за вкус и далтонизам (20). Како најпровокативно ќе го посочиме истражувањето на Хил /Hill/ од 1988 година (21) во кое се изучувани крвно-групните маркерни системи со користење на афицирани полу/браќа-сестри. Кај 30 од вкупно анализирани семејства

постоела јасна индикација за linkage состојба меѓу алкохолизмот и *MNS* локусот поставен на 4-оѝ хромозом. До денес овие наоди не се *појтврдени!* Секако дека треба да се истакнат linkage-студиите врзани за интериндивидуалните разлики во делувањето на алкохолот кои секако барем делумно се под генетичка контрола. Оттаму сите овие студии се спроведувани во насока да се најде одговорот дали таквите разлики се последица на разликите во активноста на ензимите имплицирани во метаболизмот на алкохолот и дали тие разлики на било кој начин придонесуваат во подложноста за алкохолизам. Имено, како што е познато алкохолот се метаболизира во црниот дроб со помош на ADH тип I / алкохол-дехидрогеназа/ и ALDH /алдехид дехидрогеназа/. Тип I ADH протеинот е кодиран со три неалелични гени ADH1, ADH2 и ADH3, од кои последните два се полиморфични (22). Хромозомското мапирање укажува дека сите три гена се поставени на подолгиот крак на 4-от хромозом помеѓу q21 и q24 регионот. Како што веќе рековме интересен е фактот дека локусот на *MNS* маркерниот систем е исто така лоциран на покусиот крак на 4-от хромозом. Се знае дека ензимот кодиран од ADH2 локусот, тн. "атипична ADH" е варијабилен и делумно активен и дека неговата зачестеност варира во рамките на различни етнички групи што би можело да биде причина за разликите во брзината на метаболизмот на алкохолот. Ацеталдехидот настанат по делувањето на ADH натаму оксидира во реакција катализирана од ALDH. Гените за ALDH1 и ALDH2 се локализирани и секвенцирани. Митохондријалната ALDH2 е кодирана со ген поставен на 12-от хромозом (23), со чија помош кај белата раса и се одвива оксидацијата, на ацеталдехидот настанат под влијание на ADH. Повеќе од половина од припадниците на жолтата раса имаат мутација на ALDH2 генот што резултира во неактивна форма на ензимот. Како последица, по конзумацијата на алкохолот доаѓа до акумулација на ацеталдехидот што ќе предизвика вазодилација, вознемиреност, растревоженост, тахикардија и мускулна слабост (24). Ваквата реакција е слична на симптомите што ги дава дисулфирамот, инхибиторот на ALDH. Истражувањата спроведувани кај жолтата раса укажуваат дека на пример алкохоличарите во Јапонија значително се разликуваат од соодветните групи во Европа. Кај помалку од 5% е најдена дефектна форма на ALDH2, а кај повеќе од 95% активна форма вообичаена за белата раса (25,26). Оттаму и се чини дека кај јапонската популација, поседувањето на мутантната форма на генот за ALDH2 претставува протектор за развивање на алкохолизмот, најверојатно заради фактот што пиењето го чини малку пријатно, поточно целосно непријатно искуство.

И покрај тоа што вака драматични наоди не се карактеристични за белата раса ваквите истражувања сепак се значајни не затоа што укажуваат дека алтерацијата на еден ензим може да делува како антиалкохолна предиспозиција туку и за тоа што тоа за што сме мислеле дека ги детерминира навиките во конзумацијата на алкохолот не е од социо-културна природа туку, фактички, од *генетичка природа*.

Заклучок

Дури и најтврдокорните генетичари мораат да признаат дека срединските влијанија се одлучувачки во развојот на алкохолизмот (1). Оттаму разгледувањето на "срединскиот фактор" во етиологијата на алкохолизмот е од есенцијално значење не само затоа што ќе овозможи генетичкиот фактор да се разгледува во посоодветен контекст. Како суштински заклучок од достапните литературни податоци за етиологијата на алкохолизмот се наметнува тоа дека алкохолизмот мора да се разгледува комплексно од множество различни аспекти. Постои јасна индикација за сигнификантната генетска компонента во развојот на алкохолизмот, но настојувањата трансмисијата да се подведе под менделовите закони се бесполезни, алкохолизмот е *нерегуларно хередиитарно својство*, од аспект на предиспозицијата. Моно-локусниот, па дури и поли-локусниот модел во наследувањето на предиспозицијата на алкохолизмот е несоодветен, алкохолизмот мора да се разгледува како мултифакторијално детерминирано својство при што секој од апострофаните фактори процентуално сосема малку придонесува во определувањето на ризикот за експресија на својството. Новогене-тичките постапки секако дека претставуваат битен напредок во осознавањето на генетичката етиологија на алкохолизмот, но денес алкохолизмот е определен со изразено широка лепеза на фенотипски манифестации со што linkage - студиите се усложнуваат и претпоста-вуваат "чекорење" вдолж севкупната геномска маса на ДНК. Оттаму и се чини дека како и кај мноштвото вака сложени својства најсоодветно би било истражувањата да се следени со суптилни клинички постапки што би овозможиле спуштање од фенотипски на ендофенотипски ниво. Имено, се чини дека најсоодветен пристап во изучувањето на алкохолизмот би бил внимателното разјаснување на генетичката контрола на индивидуалната преференција на алкохолот, метаболизмот и зависноста од алкохол, како и молекуларните механизми што водат кон органските заболувања како што е на пример цирозата на црниот дроб. Евентуалното резрешување на генетичката основа на наведените фенотипски карактеристики секако дека ќе насочи кон евентуалното појаснување на моделот на трансмисија на алкохолизмот. Имено прашањето "дали алкохолизмот е наследен или не" е целосно анахроно и бесполезно. *Алкохолизмот е сложено, етиолошки мултифакторијално детерминирано својство, во чија етиологија генетичкиот фактор има соодветна улога.*

ЛИТЕРАТУРА:

- 1 HODKINSON, S.; MULAN, M.; MURRAY, M.R. The genetics of vulnerability to alcoholism, The new genetics of mental illness, Bytterworth-Heinemann, Oxford (1991) p. 182-197
- 2 KESSEL, N.; WALTON, H. Alcoholism, London: Penguin (1965) p. 71
- 3 BOHMAN, M., SIGVARDSON, S., CLONINGER, C.R., Maternal inheritance of alcohol abuse: cross-fostering of adopted women. Archives of General Psychiatry; 38 (1981) p. 965-p
- 4 SHUCKIT, M.A., GOLDE, E. Asimultaneous avaluation of multiple markers of ethanol/placebo challenges in sons of alcoholics and controls. Archives of General Psychiatry; 45 (1988) p. 211-16
- 5 KEANE, B., LEONARD, B.E., Rodente models of alcoholism: a review, Alcohol and alcoholism, 24, (1984) p. 299-309
- 6 COTTON, N. The familial incidence of alcoholism. Journal of studies in alcoholism; 40 (1979) p. 89-116
- 7 MERIKANGAS, K.R., Genetics of alcoholism: a review of human studies. In Genetics of Neuropsychiatric Diseases, Macmillan London (1989) p. 269-71
- 8 REICH, T., WINOKUR, G., MULLANEY, J., The tansmition of alcoholism, Genetic research in psychiatry. University press, Baltimore (1975) p. 259-71
- 9 SHUCKIT, M.A., GOODWIN, D., WINOKUR, G., A study of alcoholism in half-siblings, American Journal of Psychiatry; 128 (1972) p. 122-5, 259-71
- 10 KAPRIO, J., KOSKENVUO, M., LANGINAVAINIO, H., Finish twins reared apart. Smoking and drinking habits. A preliminary analysis of the effects of heredity and anvironment. Acta Genetica Medica Gemellologica; 33 (1984) p. 425-33
- 11 MURRAY, R.M., CLIFFORD, C.A., GURLING, H. M. D., Twin and adoption studies: how good is the evidence for genetic role, Recent Developements in Alcoholism, Vol 1. (1983) p. 25-48
- 12 CLONINGER, C.R., SIGVARDSON, S., BOHMAN, M., Childhood personality predicts alcohol abuse in young adults. Alcoholism Clinical and Experimental Research, 12 (1988) p. 494-505
- 13 CLONINGER, C.R. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcohol abuse; cross-fostering analysis of adopted men. Science, 236 (1987) p. 410-16
- 14 SHUCKIT, M.A., IRWIN, M., An analysis of the clinical relevance of tipe 1 and tipe 2 alcoholics. British Journal of Addiction; 84 (1989) p. 869-76
- 15 GODWIN, D.W., Familial alcoholism, Substance and alcohol actions and misuse; 4 (1983) p. 129 - 36
- 16 PENICK, E., RAD, M., GROWLEY, P.L Diferentation alcoholis by family history. Journal of Studies in Alcohol; 39 (1978) p. 1944-8
- 17 HESSELBROCK, V. M., STABENAU, J.R., HESSELBROCK, M.N., The nature of alcoholism in patiens with different family histories for alcoholism, Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry; 6 (1982) p. 607-14
- 18 WINOKUR, G., TANNA, IV., ELSTON, R., GO, R., Lack of association of genetic traits with alcoholism: C3 and ABO systems, Journal of Studies in Alcoholism; 37 (1976) p. 1313 - 15
- 19 CORSICO, R., PESSINO, O.L., MORALES, V., JMELNINSKI, A., Association of HLA antigens with alcoholic disease. Journale of Studies of Alcoholism; 49 (1988) p. 546-50
- 20 CRUZ-COKE, R., VARELA, A. Inheritance of alcoholism, Its associations with color blideness. Lancet, ii. (1966) 1282-4
- 21 HILL, S.Y., ASTON, C., RABIN, B., Suggestive evidence of genetic linkage between alcoholism and MNS blood group. Alcoholism Clinical and Experimental Research; 12 (1986) p. 811-14
- 22 SMITH, M., HOPKINSON, D.A., HARRIS, H., Studies on the properties of the human alcohol dehydrogenase isozymes determined by the different loci, ADH1, ADH2, ADH3. Anals of Human Genetics. 37 (1973) p. 49-67
- 23 HSU, L.C., YOSHIDA, A., MOHANDAS, T. Chromosomal assignment of the genes for human ALDH1 and ALDH2. American Journal of Human Genetics, 38 (1986) p. 641-8
- 24 GOEDDE, H.W., HARADA, S., AGARWAL, D.P. Polymorphism of aldehyde dehydrogenase and alcohol sensitivity. Enzyme; 37 (1987) p. 29-44
- 25 SHIBUYA, A., YOSHIDA, A., Genotypes of alcohol-metabbolising enzymes in Japanese with alcohol liver disease: a strong association of the usual Caucasian-type aldehyde dehydrogenase gene (ALDH 1/2) with the disease. American Journal of Human Genetics; 43 (1988) p. 744-8
- 26 GOEDDE, H.W., SINGH, S., AGARWAL, D.P., Genotyping of mitochondrial aldehyde dehydrogenase in blood samples using allele-specific oligonucleotides: comparison with phenotyping in hair roots. Human Genetics; 81 (1989) p. 305-7

Anastas LAKOVSKI

GENETIC DETERMINANTS OF ALCOHOLISM

(Summary)

In the 1960s and 1970s one could have been forgiven for thinking that alcoholism was a phenomenon determined only by psychological and socio-cultural factors; but not any more. A popular paperback of the period stated: "there is no doubt it is a family characteristic, whose transmission does not follow biological laws; each case is different." The interest in genetic models of alcoholism has been aroused by recent genetic epidemiological studies, as well as by the understanding of the biophysical differences between individuals with a high risk of alcoholism and the rest of the population. However, the reliability of the information received from such analyses of the problem of human alcohol addiction remains questionable. The development of recombinant DNA technique offers direct methods of detection of possible variation of the structure of specific genes thought to have a role in the aetiology of alcoholism. Alcoholism can undoubtedly be treated as Morton's irregular trait, which does not follow Mendelian pattern of transmission. It must be observed from a number of different angles; there is strong evidence of the presence of a significant genetic component; alcoholism can not be treated and analysed as a simple Mendelian disorder, the genetic predisposition to alcoholism should not be viewed as a single-gene effect nor as an effect of more single loci (which contribute do genetic heterogeneity), but a model should be established based on several interactive components, each expected to contribute but little to the overall risk of alcoholism. This article reviews the traditional genetic research of the problem of alcoholism, points to what is really inherited and analyses the results of modern research trends in this field.