



Artigo de Revisão

GENES QUE MODULAM A SUSCEPTIBILIDADE À DEPENDÊNCIA AO ALCÓOL

GENES THAT MODULATE SUSCEPTIBILITY FOR ALCOHOL DEPENDENCE

Resumo

Caio Cesar Silva de Cerqueira¹
Domingos Lázaro Souza Rios¹

¹Laboratório de Genética Molecular,
Universidade Estadual do Sudoeste da
Bahia (UESB)
Jequié – BA – Brasil

E-mail
c_aioc@yahoo.com.br

As vias pelas quais se processa o metabolismo do álcool são complexas e moduladas por vários genes que, atuando em conjunto, promovem a resposta à substância. Os genes que codificam a enzima álcool desidrogenase (como o gene ADH1B ou ADH2), atuando na conversão do etanol em acetaldeído; a enzima aldeído desidrogenase (ALDH2), que converte o aldeído em ácido acético; e o gene que codifica a enzima citocromo P450, a isoforma 2E1 (CYP2E1), que atua gerando radicais livres, de grande importância na hepatotoxicidade induzida pelo etanol, foram bastante estudados e os resultados apresentam-se curiosos. O objetivo deste trabalho é apresentar alguns genes que, normais ou mutados, influenciam na susceptibilidade à dependência do álcool. Para a realização deste trabalho foi realizada pesquisa bibliográfica nacional e no banco de dados PubMed (serviço nacional americano de publicações científicas na área médica) sobre as funções dos genes supracitados. Num dos trabalhos pesquisados, realizado numa população espanhola, associação curiosa foi encontrada no polimorfismo Arg47Hys no éxon 3 do gene ADH1B. Genótipos contendo o alelo mutante ADH1B*2 foram comuns em mulheres não-alcólicas, podendo indicar proteção contra o alcoolismo nos portadores desse alelo, segundo o autor do artigo. Em estudos realizados em São Paulo, os polimorfismos -75 bp A/C e -159 bp G/A, no gene ADH4 (álcool desidrogenase tipo 4), foram associados com dependência do álcool, ou seja, indivíduos com haplótipos portadores dos alelos de risco C e A, apresentaram um odds ratio de 2.9. É necessário o interesse pelo tema por pesquisadores da área de genética e estudo dos polimorfismos relacionados em diversas populações mundiais para que se estabeleça um consenso sobre quais são as mutações que mais influenciam o fenótipo dependente do álcool e, a partir disso, se saiba o quanto realmente os polimorfismos genéticos respondem às perguntas sobre dependência alcoólica.

Palavras-chave: desidrogenase, aldeído desidrogenase, genótipos.

Abstract

The pathways for the metabolism of the alcohol are complex and modulated by some genes that promote response to this substance. The genes that codify the enzyme alcohol dehydrogenase (os genes ADH1B or ADH2) act in the conversion

of ethanol in acetaldehyde; the enzyme aldehyde dehydrogenase (ALDH2) that converts the aldehyde into acetic acid, and the gene that codifies the enzyme cytochrome P450, isoform 2E1 (CYP2E1), that acts generating free radicals of great importance in the induced hepatotoxicity for ethanol had been studied. The objective of this work is to present some genes that, normal or mutated, influence susceptibility to alcohol dependence. For the accomplishment of this work it was studied papers in the national bibliographical database Scielo and PubMed that report the functions of the above-mentioned genes. In one of the searched works, in a Spanish population, association was found in the polymorphism Arg47Hys in exon 3 of gene ADH1B. Genotypes contend the mutant allele ADH1B*2 had been common in non-alcoholics women, being able to indicate protection against alcoholism in the carriers of this allele, according to author of the article. In studies in São Paulo, -75 bp A/C and -159 bp G/A polymorphisms in the gene ADH4 (alcohol dehydrogenase type 4) had been associated with alcohol dependence, and individuals carrying the haplotypes with the alleles of risk C and A had presented odds ratio of 2.9. The interest about genetics in this area and studies of these polymorphisms in different populations are necessary for the establishment of a consensus on which of these mutations are influencing the alcohol dependence.

Key words: alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, genotypes.

Introdução

As vias pelas quais se processa o metabolismo do álcool são complexas e moduladas por vários genes que, atuando em conjunto, promovem a resposta à esta substância. Os genes relacionados com os níveis de resposta para o álcool no organismo¹, bem como os genes relacionados às enzimas metabolizadoras do álcool são analisados em estudos sobre a genética do alcoolismo². Entre estes genes estão os que codificam a enzima álcool desidrogenase (como o gene *ADH1B* ou *ADH2*), atuando na conversão do etanol em acetaldeído³; o gene que codifica a enzima aldeído desidrogenase (*ALDH2*), que converte o aldeído em ácido acético; e o gene que codifica a enzima citocromo *P450*, a isoforma *2E1* (*CYP2E1*), que atua gerando radicais livres - de grande importância na hepatotoxicidade induzida pelo etanol - foram bastante estudados e os resultados apresentam-se curiosos⁴⁻¹⁰.

As mulheres parecem ter maior vulnerabilidade que homens em alguns efeitos adversos a longo prazo relacionados ao abuso do álcool¹¹. Por exemplo, as injúrias no fígado aparecem e se desenvolvem mais freqüentemente em mulheres que nos homens, ajustando-se com níveis de consumo de álcool¹². Embora isto seja conhecido já há algum tempo, os mecanismos que modulam a diferença entre os sexos ainda estão sendo elucidados.

Genes também que codificam alguns neurotransmissores envolvidos nos níveis de respostas ao álcool - do sistema dopaminérgico, adrenérgico¹³, serotoninérgico¹⁴, monoamino-oxidase^{15,23}, entre outros são relatados na literatura modulando as características relacionadas à dependência ao álcool.

Para se realizar estudos genéticos de características complexas, como transtornos mentais, são investigados os polimorfismos relacionados com doenças através de estudos de associação e também faz-se estudos com gêmeos e com adotados para se ter idéia do quanto da característica é modulada por mecanismos genéticos e/ou ambientais. O objetivo deste trabalho é apresentar alguns genes que, normais ou mutados, influenciam na susceptibilidade à dependência do álcool.

Metodologia

Para a realização deste trabalho foi feita pesquisa bibliográfica nacional na base de dados do Scielo e PubMed (serviço nacional americano de publicações científicas na área médica), além de pesquisas em livros e revistas especializadas, sobre os genes que podem influenciar na susceptibilidade à dependência alcoólica.

No banco de dados do Pubmed foram cruzadas as palavras “genes and alcohol dependence”, “alcohol dependence and alcohol dehydrogenase and polymorphism”, “dopaminergic receptors and alcohol dependence and polymorphisms”, bem como “alcohol dependence and aldehyde dehydrogenase and polymorphisms”. No banco de dados do Scielo foi feito uma busca de artigos nacionais sobre o tema.

Resultados e Discussão

Num dos trabalhos pesquisados, realizado em população espanhola em 2006, associação curiosa foi encontrada no polimorfismo Arg47Hys no éxon 3 do gene *ADH1B*. Genótipos contendo o alelo mutante *ADH1B*2* foram comuns em mulheres não-alcoólicas, podendo indicar proteção contra a dependência ao álcool nos portadores desse alelo, embora este alelo aumente o risco de doença alcoólica do fígado nas mulheres alcoólicas, segundo Lorenzo e colaboradores (2006)¹¹.

Diversos estudos encontraram influências genéticas moderadas ou fortes no alcoolismo, com estimativas de herdabilidade que variaram de 50% a 60%^{24,25}. Em estudos realizados em São Paulo por Guindalini (2005)²⁰, os polimorfismos A-75C e G-159A, no gene *ADH4* (álcool desidrogenase tipo 4), foram associados com dependência ao álcool, ou seja, indivíduos com haplótipos portadores dos alelos de risco C e A, apresentaram 2.9 vezes mais chance de desenvolver o problema do que os indivíduos sem os alelos de risco.

No sistema de receptores dopaminérgicos, Comings e colaboradores (1997)²⁶ encontraram associação entre uma variação no gene *DRD1* (receptor dopaminérgico tipo 1) com diversos comportamentos impulsivos, incluindo abuso de drogas. No Brasil, análise do polimorfismo no gene *DRD4* realizado em Porto Alegre-RS por Bau e colaboradores (2001)¹⁷ não revelou nenhuma associação significativa no fenótipo alcoólico com este gene. Entretanto, evidências mostram que interações do gene *DRD4* com outros genes podem

modular o comportamento compulsivo de procurar o álcool em indivíduos que sofrem com o transtorno do alcoolismo.

Tabela 1 - Alguns genes que já foram analisados e relacionados à dependência alcoólica.

Autor, ano	População	Via relacionada	Gene estudado
Lorenzo et al, 2006 ¹¹	220 espanholas	Converte etanol em acetalceído	ADH
		Gera radicais livres com consumo do etanol	CYP2E1
Cook et al, 2005 ¹⁶	101 estudantes asiáticos	Converte aldeído em ácido acético	ALDH
		Converte aldeído em ácido acético	ALDH
Bau, et al, 2001 ¹⁷	226 brasileiros	Converte etanol em acetalceído	ADH
		Relacionado ao comportamento impulsivo	DAT1
		Relacionado ao comportamento impulsivo	DRD4
Montane-Jaime et al, 2006 ¹⁸	145 indianos e africanos	Converte etanol em acetalceído	ADH
Duranceaux et al, 2006 ¹⁹	117 americanos	Converte etanol em acetalceído	ADH
Guindaline et al, 2005 ²⁰	184 brasileiros	Converte etanol em acetalceído	ADH
Haberstick et al, 2007 ²¹	834 americanos	Relacionado ao comportamento compulsivo	DRD2
Soyka et al, 2007 ²²	586 suecos	Relacionado a efeitos excitantes ou inibidores no cérebro	GABRA2
Contini et al, 2006 ²³	360 brasileiros	Relacionado ao comportamento anti-social, impulsividade e alcoolismo	MAOA

ADH = Álcool desidrogenase (Alcohol dehydrogenase); **CYP2E1** = citocromo P450, isoforma 2E1 (Cytochrome P450, 2E1 isoform); **ALDH** = Aldeído desidrogenase (Aldehyde dehydrogenase); **DAT** = Transportador de dopamina (Dopamine transporter); **DRD4**= Receptor de dopamina, família D4 (Dopamine receptor, D4 family); **DRD2** = Receptor de dopamina, família D2 (Dopamine receptor, D2 family); **GABRA2** = Receptor alfa 2 do ácido amino butírico gama-A (Gamma-aminobutyric acid-A receptor alpha2); **MAOA**= Monoamino oxidase A (Monoamine oxidase A).

Outro estudo realizado em Porto Alegre por Contini e colaboradores (2006)²³, com o polimorfismo do gene da monoamino-oxidase A (*MAOA – monoamine-oxidase A*) revelou que uma seqüência de 30 pares de bases repetida 3 vezes no gene supracitado desencadeia uma associação com o fenótipo dependente do álcool, além de comportamentos anti-sociais e impulsividade para o álcool e outras drogas. Esse estudo, entretanto não é corroborado por trabalhos realizados numa amostra de descendentes alemães²⁷.

Considerações finais

É necessário o interesse pelo tema por pesquisadores da área de genética e o estudo dos polimorfismos relacionados em diversas populações mundiais para que se estabeleça um consenso sobre quais são as mutações que mais influenciam o fenótipo dependente do álcool e, a partir disso, se saiba

o quanto realmente os polimorfismos genéticos respondem às perguntas sobre dependência alcoólica. O estudo do componente genético nas dependências químicas sofre da mesma dificuldade experimentada pelos demais transtornos da psiquiatria: a indefinição fenotípica, ou seja, a dificuldade de delimitar fronteiras claras para as categorias diagnósticas e de replicar os resultados.

Referências Bibliográficas

1. Schuckit MA. Genetics of the risk for alcoholism. *Amer J Addict* 2000; 9: 103-12.
2. Li T-K. Pharmacogenetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking. *J Stud Alcohol* 2000; 61: 5-12.
3. Messas GM. A participação da genética nas dependências químicas. *Rev Bras Psiquiatr* 1999; 21(s.2): 35-42.
4. Chao YC, Liou SR, Chung YY, Tang HS, Hsu CT, Li TK, et al. Polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenase genes and alcoholic cirrhosis in Chinese patients. *Hepatology* 1994;19: 360-6.
5. Day, CP; Bassendine, MF. Genetic predisposition to alcoholic liver disease. *Gut* 1992; 33: 1444-7.
6. Goedde HW, Agarwal DP, Fritze G, Meier-Tackmann D, Singh S, Beckmann G, et al. Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes in different populations. *Hum Genet* 1992; 88: 344-6.
7. Lumeng L, Crabb DW. Genetic aspects and risk factors in alcoholism and alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1994; 107: 572-8.
8. Shibuya A, Yoshida A. Genotypes of alcohol metabolizing enzymes in Japanese with alcohol liver diseases: a strong association of the usual Caucasian-type aldehyde dehydrogenase gene (ALDH2) with the disease. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 744-8.
9. Thomasson HR, Edenberg HJ, Crabb DW, Mai XL, Jerome RE, Li TK, et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 677-81.
10. Vidal F, Lorenzo A, Auguet T, Olona M, Broch M, Gutiérrez C, et al. Genetic polymorphisms of ADH2, ADH3, CYP4502E1 Dra I and Pst-I, and ALDH2 in Spanish men: lack of association with alcoholism and alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2004; 41: 744-50.
11. Lorenzo A, Auguet T, Vidal F, Broch M, Olona M, Gutiérrez C, et al. Polymorphisms of alcohol-metabolizing enzymes and the risk for alcoholism and alcoholic liver disease in Caucasian Spanish women. *Drug and Alcohol Dependence* 2006; 84: 195-200.
12. Morgan MY, Sherlock S. Sex-related differences among 100 patients with alcoholic liver disease. *Br Med J* 1977; 1(6066): 939-41.

13. Feng J, Sobell J, Heston L, Goldman D, Cook E, Kranzler H, et al. Variants in the alpha2A AR adrenergic receptor gene in psychiatric patients. *Am J Med Gen* 1997; 81: 405-10.
14. Rocha B, Scarce-Levie K, Lucas J, Hiroi N, Castanon N, Crabbe J, et al. Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor. *Nature* 1998; 393(6681): 175-8.
15. Vanyukov M, Moss H, Yu L, Tarter R, Deka R. Preliminary evidence for an association of a dinucleotide repeat polymorphism at the MAOA gene with early onset alcoholism/substance abuse. *Am J Med Gen* 1995; 60: 122-6.
16. Cook TAR, Luczak SE, Shea SH, Ehlers CL, Carr LG, Wall TL. Associations of ALDH2 and ADH1B Genotypes with Response to Alcohol in Asian Americans. *J Stud Alcohol* 2005; 66(2): 196-204.
17. Bau CHD, Almeida S, Costa FT, Garcia CED, Elias EP, Ponso AC, et al. DRD4 and DAT1 as modifying genes in alcoholism: interaction with novelty seeking on level of alcohol consumption. *Mol Psychiatry* 2001; 6(1): 7-9.
18. Montane-Jaime K, Moore S, Shafe S, Joseph R, Crooks H, Carr L, et al. ADH1C*2 allele is associated with alcohol dependence and elevated liver enzymes in Trinidad and Tobago. *Alcohol* 2006; 39: 81-6.
19. Duranceaux NC, Schuckit MA, Eng MY, Robinson SK, Carr LG, Wall TL. Associations of variations in alcohol dehydrogenase genes with the level of response to alcohol in non-Asians. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30(9):1470-8.
20. Guindalini C, Scivoletto S, Ferreira RGM, Breen G, Zilberman M, Peluso MA, et al. Association of Genetic Variants in Alcohol Dehydrogenase 4 With Alcohol Dependence in Brazilian Patients. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1005-7.
21. Haberstick BC, Timberlake D, Smolen A, Sakai JT, Hopfer CJ, Corley RP, et al. Between- and Within-Family Association Test of the Dopamine Receptor D2 TaqIA Polymorphism and Alcohol Abuse and Dependence in a General Population Sample of Adults. *J Stud Alcohol Drugs* 2007; 68(3):362-70.
22. Soyka M, Preuss UW, Hesselbrock V, Zill P, Koller G, Bondy B. GABA-A2 receptor subunit gene (GABRA2) polymorphisms and risk for alcohol dependence. *J Psychiatr Res* 2008; 42(3):184-91.
23. Contini V, Marques FZ, Garcia CE, Hutz MH, Bau CH. MAOA-uVNTR polymorphism in a Brazilian sample: further support for the association with impulsive behaviors and alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141(3):305-8.
24. Heath AC, Bucholz KK, Madden PA, Dinwiddie SH, Slutske WS, Bierut LJ, et al. Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: Consistency of findings in women and men. *Psychol Med* 1997; 27:1381-96.

25. Prescott CA, Aggen SH, Kendler KS. Sex differences in the sources of genetic liability to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of U.S. twins. *Alcsm Clin Exp Res* 1999; 23: 1136-44.
26. Comings D, Gade R, Wu S, Chiu C, Muhleman D, Saucier G, et al. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 44-56.
27. Koller G, Bondy B, Preuss UW, Bottlender M, Soyka M. No association between a polymorphism in the promoter region of the MAOA gene with antisocial personality traits in alcoholics. *Alcohol Alcohol* 2003; 38(1):31-4.

Endereço para correspondência

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB)
Laboratório de Genética Molecular
Rua José Moreira Sobrinho, s/n - Jequiezinho.
Jequié - Bahia - Brasil
CEP: 45206-510

Recebido em 16/06/2007

Aprovado em 25/03/2008