

AS BASES GENÉTICAS DA DEPENDÊNCIA QUÍMICA AO ALCÓOL*The Genetic Bases of Addictions to Alcohol*

*Eleusa Maria Ferreira Rocha; Muriel Silva Vilarinho; Max Whendell de Paula Lima;
Mirian Nomura*

Resumo

O presente trabalho teve por objetivo principal, examinar as bases genéticas do transtorno compulsivo por uso de álcool e relacionar genes envolvidos no metabolismo do álcool, os quais foram, neste trabalho, identificados e posicionados em seus cromossomos com ênfase no genoma humano. Foram utilizados como fontes de pesquisa para a coleta de dados, livros, artigos científicos e websites especializados nos assuntos referentes aos temas dos processos neurológicos, genéticos e metabólicos associados aos fenótipos com transtornos compulsivos da dependência química ao álcool. O resultado desta investigação indicou, que os genes que codificam as enzimas do metabolismo do álcool, a aldeído desidrogenase (ADH) e a álcool desidrogenase (ALDH), presentes nos cromossomos 4 e 12, respectivamente, tiveram os efeitos mais fortes sobre os fenótipos com os transtornos compulsivos, e alguns dos vários genes, alelos, que as codificavam se posicionavam nos cromossomos 4, 9, 15 e 17 presentes no genoma humano. Portanto, é fundamental, a identificação de genes relacionados com as vias metabólicas do álcool, associados aos fenótipos com transtornos compulsivos para o seu uso, para uma melhor compreensão das bases genéticas da dependência química ao álcool.

Palavras-chave: Álcool. Genes. Enzimas. Cromossomos. Genoma.

Abstract

This work was the main objective, to examine the genetic basis of compulsive disorder, alcohol use, and relate genes involved in alcohol metabolism, which were, in this work, identified and placed in their chromosomes with emphasis on the human genome. This study was used as sources of research for data collection, books, scientific articles and specialized websites in matters relating to issues of neurological, genetic and metabolic processes associated with phenotypes with compulsive disorders of addiction to alcohol. The result of this research indicated that the genes encoding the enzymes of the metabolism of alcohol, aldehyde dehydrogenase (ADH) and alcohol dehydrogenase (ALDH), presents on the chromosomes 4 and 12, had the strongest effect on the phenotypes with compulsive disorders, alcohol use, and some of the various genes, alleles that encode were positioned on chromosomes 4, 9, 15 and 17 present in the human genome. Therefore, it is essential the identify genes involved in the metabolic pathways of alcohol, the phenotypes associated with

compulsive disorders for alcohol, for a better understanding of the genetic basis of addiction to alcohol.

Key words: Alcohol. Genes. Enzymes. Chromosomes. Genome.

Introdução

Esta revisão examina as bases genéticas do transtorno compulsivo por uso de álcool e alguns genes candidatos envolvidos no metabolismo do álcool, os quais foram, nesta revisão, identificados e posicionados em seus cromossomos com ênfase nos estudos do genoma humano, para identificar genes associados com o fenótipo do transtorno compulsivo por uso de álcool, da dependência química para o álcool.

O transtorno compulsivo por uso de álcool, da dependência química, é uma doença psiquiátrica crônica caracterizada por padrões de consumo nocivos que levam a consequências emocionais, físicas e sociais desfavoráveis (TAWA *et al.*, 2016). Embora a dependência química para o alcoolismo seja ainda pouco compreendida, existe evidência substancial para um componente genético (EDENBERG, 2007; FOROUD *et al.*, 2010; HART; KRANZIER, 2015; JUNKAI *et al.*, 2016; TAWA *et al.*, 2016), no entanto, a identificação de variantes de risco genético universal para a dependência química para o alcoolismo tem sido difícil, e ainda é um desafio a ser enfrentado (TAWA *et al.*, 2016).

O álcool ou etanol (C_2H_5OH) primeiro é metabolizado para o composto químico denominado de acetaldeído (CH_3COH) (LEHNINGER *et al.*, 2007; HARVEY; FERRIER, 2012) pela ação da enzima álcool desidrogenase (ADH) (GOODMAN, 1997), que é codificada por vários genes, cada um dos quais pode existir em várias variantes, isto é, os alelos. Certos alelos podem codificar moléculas de ADH que resultam na primeira etapa da via metabólica do álcool (Figura 1) (FOROUD *et al.*, 2010). O aumento do metabólico acetaldeído e seu acúmulo podem levar os efeitos aversivos, como náuseas, rubor, e acelerado batimento cardíaco, isto é, taquicardia. O acetaldeído, em seguida, é metabolizado em ácido acético (CH_3COOH) pela ação da enzima desidrogenase aldeído (ALDH) (EDENBERG, 2002) (Figura 1), que

também é codificada por vários genes existentes em diferentes alelos. Certos alelos do gene ALDH2, que codifica uma enzima chave da ALDH, pode resultar em baixa atividade da enzima, novamente causando acúmulo de acetaldeído e resultando os efeitos aversivos do álcool (EDENBERG, 2000, 2007; HURLEY *et al.*, 2002; FOROUD *et al.*, 2010). Veja, abaixo, a esquematização da via metabólica do álcool, com suas enzimas metabólicas (Figura 1).

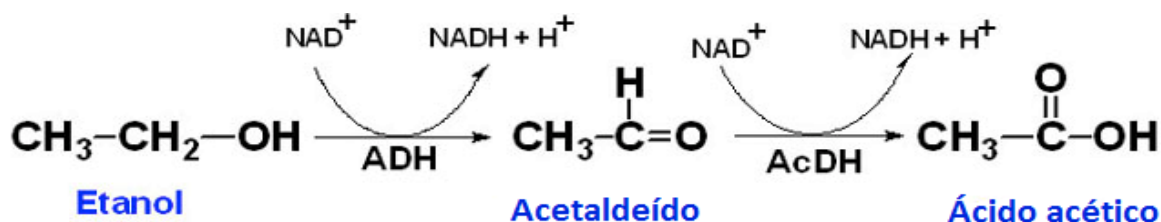


Figura 1. Via metabólica do composto químico do álcool ou etanol em acetaldeído e Ácido acético.

Há fortes evidências em estudos científicos indicando e identificando que os fatores genéticos contribuem para o risco de transtornos por uso de álcool (SAMPAIO *et al.*, 2013; FOROUD *et al.*, 2010; JUNKAI *et al.*, 2016; TAWA *et al.*, 2016). Para identificar esses efeitos genéticos, vários fenótipos relacionados com o álcool diferentes foram analisados, incluindo diagnóstico e medidas quantitativas relacionadas com transtornos por uso de álcool (CRABBE *et al.* 2006). Estudo usando análises de genes candidatos, estudos genéticos, estudos de associação ao genoma humano e análises de variantes raras, já foram, também elaborados (BIERUT *et al.*, 2010; EDENBERG, 2007; HART; KRANZIER, 2015). Os resultados destes estudos indicaram que dois genes que codificam enzimas do metabolismo do álcool, mencionados acima, tiveram os efeitos mais fortes sobre os fenótipos de transtornos por uso de álcool: aldeído desidrogenase 2 e álcool desidrogenase 1B (FOROUD *et al.*, 2010; EDENBERG; FOROUD, 2014). Percebe-se, portanto, que é fundamental a identificação dos principais genes associados às vias metabólicas referentes aos transtornos por uso de álcool, da dependência química para o álcool.

Metodologia

Este trabalho constituiu-se em uma revisão bibliográfica, que teve como principal meta a compreensão das bases genéticas, na identificação dos genes e os posicionamentos em seus respectivos cromossomos, que estão associados aos efeitos do álcool sobre o sistema nervoso central de um dependente químico. Foram utilizados como fontes de pesquisa e de investigação para a coleta de dados, livros, artigos científicos e websites especializados nos assuntos ligados aos processos neurológicos associados aos transtornos compulsivos que se relacionam com a dependência química ao álcool, objetivou-se, evidentemente, uma melhor compreensão das bases genéticas da dependência química ao álcool, de modo a poder identificar possíveis alvos terapêuticos no tratamento desta doença psiquiátrica crônica que tanto afeta o sistema nervoso central.

Resultados e Discussão

O fenótipo da dependência ao álcool é considerado um transtorno psiquiátrico frequente e complexo, caracterizado pelo uso excessivo e compulsivo de álcool, que já é tido como um problema de saúde pública (HASIN *et al.*, 2007; HART; KRANZIER2015). Os principais fatores conhecidos que influenciam um transtorno obsessivo-compulsivo, são os sociais como: a pobreza falta da educação e a personalidade antissocial e os genéticos devidos ao histórico familiar (SAMPAIO *et al.*, 2013).

Um dos principais fatores genéticos pode estar associado ao metabolismo do álcool no organismo dos afetados (EDENBERG, 2000).

O álcool ou etanol é metabolizado, em acetaldeído e em seguida, transformado em acetato, por ação da enzima álcool desidrogenase (ADH) e da enzima desidrogenase aldeído (ALDH) (Figura 1). Estas enzimas são expressas por vários genes, diferentes alelos, que as codificam e alguns destes alelos estão representados na Tabela 1. O gene que codifica a enzima ALDH parece ser um gene chave, pois a baixa atividade da enzima pode provocar o acúmulo de acetaldeído e resultar nos efeitos negativos do álcool no indivíduo com transtorno

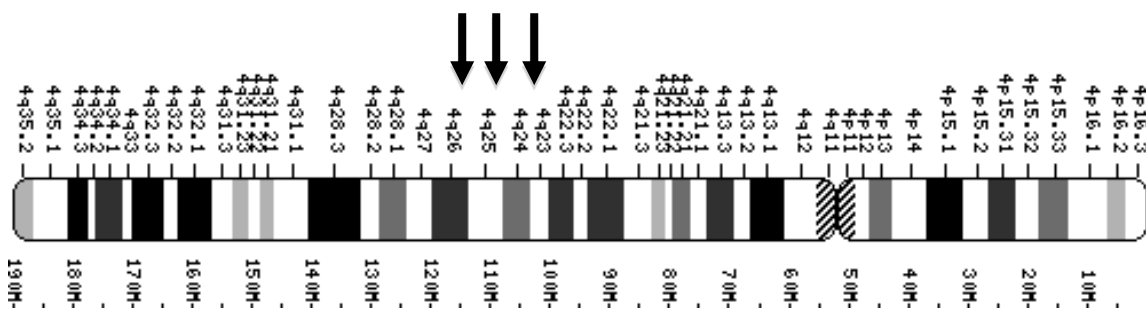
compulsivo por uso de álcool, da dependência química (FOROUD *et al.*, 2010). Veja abaixo, alguns *loci* gênicos nos cromossomos especificados do genoma humano, que codificam as enzimas metabólicas, alguns dos alelos para as enzimas álcool desidrogenases (ADH) estão presentes no braço inferior do cromossomo 4, nas posições 4q22, 4q23, 4q24 (Figuras 2), e também, um alelo gênico para a enzima desidrogenase aldeído (ALDH2) presente na região do braço inferior 12q24.22 do cromossomo 12 no genoma humano (Figura 3).

Tabela 1. Alguns dos vários genes, alelos, que codificam as enzimas aldeído desidrogenase (ALDH) a álcool desidrogenase (ADH) no genoma humano do ncbi website.

Name/Gene ID	Description	Location
ALDH2	aldehyde dehydrogenase 2 family (mitochondrial) [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 12, NC_000012.12 (111766887..111809985)
ALDH3A2	aldehyde dehydrogenase 3 family member A2 [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 17, NC_000017.11 (19648136..19677596)
ALDH3A1	aldehyde dehydrogenase 3 family member A1 [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 17, NC_000017.11 (19737984..19748433,)
ALDH1A1	aldehyde dehydrogenase 1 family member A1 [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 9, NC_000009.12 (72900662..72953317)
ALDH1A3	aldehyde dehydrogenase 1 family member A3 [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 15, NC_000015.10 (100879692..100916626)
ADH4	alcohol dehydrogenase 4 (class II), pi polypeptide [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 4, NC_000004.12 (99123657..99144330)
ADH7	alcohol dehydrogenase 7 (class IV), mu or sigma polypeptide [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 4, NC_000004.12 (99412261..99435510)
ADH1A	alcohol dehydrogenase 1A (class I), alpha polypeptide [<i>Homo sapiens</i> (human)]	Chromosome 4, NC_000004.12 (99276366..99291028)

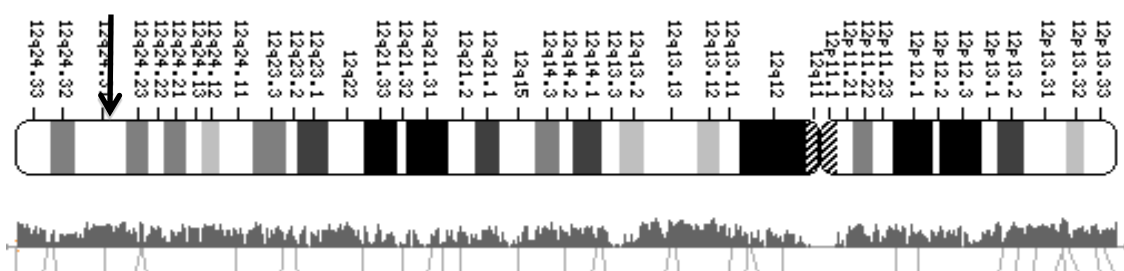
Fonte: ncbi website, 2016.

Figura 2. Representação do cromossomo 4, as setas indicando as posições dos *loci* gênicos, os alelos, para as variantes das enzimas álcool desidrogenases, ADH4, ADH1A; ADH7, nas posições 4q22, 4q23; 4q24, respectivamente, presentes no braço inferior do cromossomo 4 no genoma humano, do ncbi website.



Fonte: ncbi website, 2016.

Figura 3. Representação do cromossomo 12, a seta indicando a posição do *locus* gênico para aldeído desidrogenase (ALDH2) no posicionamento 12q24. 22 no cromossomo 12 no genoma humano, do ncbi website.



Fonte: ncbi website, 2016.

Na figura 2, na região 4q do cromossomo 4, foi representado três *loci*, um cluster gênico (LONG *et al.*, 1998; PRESCOTT *et al.*, 2006; REICH, 1996; REICH *et al.*, 1998; WILLIAMS *et al.*, 1999; FOROUD *et al.*, 2010), para a produção da enzima álcool desidrogenases, e na tabela 1 foram, também, descritos outros alelos, como o ALDH2, para a enzima aldeído desidrogenase, o qual se encontra no cromossomo 12 (MOTTA, 2013), eo ALDH2 gene é o mais ativo nos adultos (FOROUD *et al.*, 2010). Este resultado, com os alelos para álcool desidrogenase e aldeído desidrogenase, pode sugerir que o alcoolismo estaria associado com a capacidade reduzida de oxidar aldeídos, que levaria a uma heterogeneidade genética para o alcoolismo (FOROUD *et al.*, 2010; SAMPAIO *et al.*, 2013).

Um alelo variante do gene ALDH2, conhecido como ALDH2 * 2, envolve uma mutação pontual que resulta na troca do aminoácido glutamato na posição 487 da

proteína ALDH para o aminoácido lisina. Esta mutação é de caráter dominante, pois torna a enzima quase inativa: mesmo as pessoas que herdaram apenas uma cópia de ALDH2 * 2 e uma cópia "normal" do gene (ou seja, pessoas que são heterozigotos para esta mutação) produziu uma ALDH enzima com atividade de enzima extremamente baixa (CRABB *et al.*, 1989; FOROUD *et al.*, 2010). Como resultado, estes indivíduos apresentam níveis muito elevados de acetaldeído, que produz reações aversivas, incluindo rubor, ritmo cardíaco elevado e náuseas depois de consumir mesmo uma pequena quantidade de álcool (ENG *et al.*, 2007). Do mesmo modo, codificando as variações no gene ADH1B (chamado ADH1B * 2 e ADH1B * 3), que codificam as enzimas altamente ativas que aumentam a taxa à qual o acetaldeído é produzido também são fortemente protetora e reduzir o risco de dependência do álcool (THOMASSON *et al.*, 1991; EDENBERG 2007; FOROUD *et al.*, 2010).

O alcoolismo é uma doença psiquiátrica complexa, que está associado com outros distúrbios psiquiátricos, tais como a depressão, que também podem ocorrer isoladamente. Outras associações encontradas ocorreram com distúrbios de ansiedade, afetivo bipolar, esquizofrenia e dependência ao tabaco (REGIER *et al.*, 1990).

Atualmente, o crescente estresse ambiental tem aumentado assustadoramente as taxas de alcoolismo não só entre adultos como também em crianças e adolescentes, em vários países, e não apenas nas grandes cidades (HASIN *et al.*, 2007). A associação entre fatores genéticos e o uso de outras drogas é ainda mais complexa (REGIER *et al.*, 1990).

A compreensão das bases genéticas da dependência química e a identificação dos genes chaves associados ao metabolismo celular, estão sendo bastante investigados e poderão ser usados com eficácia como marcadores de alvos terapêuticos para o tratamento do comportamento compulsivo para alcoolismo, evitando os efeitos malefícios do álcool, especialmente sobre o sistema nervoso central e os transtornos neurológicos e psicológicos dos indivíduos afetados, auxiliando no tratamento e na reversão do comportamento compulsivo para alcoolismo.

Conclusão

De acordo com a pesquisa realizada, na literatura especializada, das bases genéticas do transtorno compulsivo por uso de álcool, associada com os genes envolvidos no metabolismo do álcool, pode-se supor que foram identificados genes e posicionados em seus respectivos cromossomos no genoma humano. Os principais alelos descritos foram os que codificam as enzimas álcool desidrogenase (ADH) e das enzimas desidrogenase aldeído (ALDH), as quais atuam na metabolização do álcool ou etanol, em acetaldeído e em acetato. O acúmulo do metabólico acetaldeído produz vários efeitos sobre o sistema nervoso central e no psíquico dos dependentes químicos ao álcool.

Apesar dos principais fatores bioquímicos estarem ligados diretamente aos fatores genéticos, que sugerem que o alcoolismo, estaria associado com a metabolização alcoólica, ainda é bastante complexo, pois o alcoolismo, também, está associado com outros distúrbios psiquiátricos, tais como a depressão, a ansiedade, o afetivo bipolar, a esquizofrenia e a dependência ao tabaco.

A investigação do funcionamento da rede gênica no genoma humano, dos principais alelos mestres (alvos) associados ao metabolismo celular do dependente químico, poderá ser um divisor de águas, no tratamento do comportamento compulsivo para alcoolismo, contribuindo na recuperação da saúde mental, emocional e psíquica dos indivíduos afetados com o transtorno compulsivo por uso de álcool, restabelecendo aos dependentes químicos, uma vida saudável e produtiva na sociedade.

Referências

BIERUT, L.J.; AGRAWAL, A.; BUCHOLZ, K.K.; et al. A genome-wide association study of alcohol dependence. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.** 107:5082–5087, 2010.

CRABB, D. W.; EDENBERG, H. J.; BOSRON, W. F.; et al. Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2(2) allele is dominant. **Journal of Clinical Investigation** 83:314–316, 1989.

CRABBE, J.C; PHILLIPS, T.J.; HARRIS, R.A.; et al. Alcohol-related genes: Contributions from studies with genetically engineered mice. **Addiction Biology** 11:195–269, 2006.

EDENBERG, H. J.; FOROUD, T. Genetics of alcoholism. **Handb Clin Neurol**. 125:561-71, 2014.

EDENBERG, H.J. Regulation of the mammalian alcohol dehydrogenase genes. **Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology** 64:295–341, 2000.

EDENBERG, H.J. The collaborative study on the genetics of alcoholism: An update. **Alcohol Research & Health** 26:214–218, 2002.

EDENBERG, H.J. The genetics of alcohol metabolism: Role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. **Alcohol Research & Health** 30:5–13, 2007.

ENG, M. Y.; LUCZAK, S. E.; WALL, T. L. ALDH2, ADH1B, and ADH1C genotypes in Asians: A literature review. **Alcohol Research & Health** 30:22–27, 2007.

FOROUD, T.; EDENBERG; H. J.; CRABBE, J. C. Who Is At Risk for Alcoholism? **Genetic Research and Risk for Alcoholism** 33: 64-75, 2010.

GOODMAN, Louis S. As base farmacológicas da terapêutica. São Paulo: Manole, 127-37. 1997.

HART, A. B.; KRANZIER, H. R. Alcohol dependence genetics: Lessons learned from genome-wide association studies (GWAS) and post-GWAS analyses. **Alcohol Clin Exp Res**. 39(8): 1312-1327, 2015.

HASIN, D. S.; STINSON, F. S.; OGBURN, E.; GRANT, B.F. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **Archives of General Psychiatry**, 64:830–842, 2007.

HART, A. B.; KRANZLER, H. R. Alcohol Dependence Genetics: Lessons Learned From Genome-Wide Association Studies (GWAS) and Post-GWAS Analyses. **Alcohol Clin Exp Res**. 39(8):1312-27, 2015.

HARVEY, R. A.; FERRIER, D. R. Bioquímica Ilustrada. 5. ed. Porto Alegre-RS: **Artmed**, 2012.

HURLEY, T.D.; EDENBERG, H.J.; AND LI, T.K. The pharmacogenomics of alcoholism. In: Licinio, J., and Wong, M.L., eds. Pharmacogenomics: The Search for Individualized Therapies. **Weinheim: Wiley VCH**, 417–441, 2002.

JUNKAI W., YUNLI F., YUE D., MENG Ying M., YI M., YURU D., YAJUAN N., YIN J., HONG W., ZHIYAN W., LIUZHEN W., HONGQIANG S., CAILIAN C. Alterations in Brain Structure and Functional Connectivity in Alcohol Dependent Patients and Possible Association with Impulsivity. **Plos One Journal, Abnormal Impulsivity in Alcohol Dependent Patients**, 2016; 1-19.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. Princípios de Bioquímica. 5. ed. São Paulo: **Sarvier**, 2007.

LONG, J.C.; KNOWLER, W.C.; HANSON, R.L.; ET AL. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosomal-wide scan in an American Indian population. **American Journal of Medical Genetics** 81:216–221, 1998.

MOTTA, P. A. Genética Humana. Aplicação a Psicologia e Toda a Área Biomédica. 2. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2013.

PRESCOTT, C.A.; SULLIVAN, P.F.; KUO, P.H.; ET AL. Genomewide linkage study in the Irish affected sib pair study of alcohol dependence: Evidence for a susceptibility region for symptoms of alcohol dependence on chromosome 4. **Molecular Psychiatry** 11:603–611, 2006.

REGIER D. A., FARMER M. E., RAE D. S., LOCKE B. Z., KEITH S. J., JUDD L. L., GOODWIN F. K. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. **JAMA**, 264(19):2511–8, 1990.

REICH, T. A genomic survey of alcohol dependence and related phenotypes: Results from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA). **Alcoholism: Clinical and Experimental Research** 20(8 Suppl):133A–137A, 1996.

REICH, T.; EDENBERG, H.J.; GOATE, A.; ET AL. Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. **American Journal of Medical Genetics** 81:207–215, 1998.

SAMPAIO, A. S.; LINS, R. M. P.; DALTRO-OLIVEIRA, R.; QUARANTINI, L. C. ROSÁRIO, M. C.; MIGUEL, E. C.; HOUNIE, A. G. Genetic association studies in obsessive-compulsive disorder. **Rev Psiq Clín.** 40(5):177-90, 2013.

TAWA, E. A.; HALL, S. D.; LOHOFF, F. W. Overview of the genetics of alcohol use disorder. **Alcohol Alcohol** 51(5) 507-14, 2016.

THOMASSON, H. R.; EDENBERG, H. J.; CRABB, D. W.; et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. **American Journal of Human Genetics** 48:677–681, 1991.

WILLIAMS, J.T.; BEGLEITER, H.; PORJESZ, B.; ET AL. Joint multipoint linkage analysis of multivariate qualitative and quantitative traits. II: alcoholism and event-related potentials. **American Journal of Human Genetics** 65:1148–1160, 1999.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em junho de 2016.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome>. Acesso em junho de 2016.

Autores:

Eleusa Maria Ferreira Rocha - Doutora em Genética pela Universidade de São Paulo (USP). Professora de Bioquímica e Genética da Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG). E-mail: eleusarocha@hotmail.com.

Muriel Silva Vilarinho – Mestre em Agronomia pelo Instituto Federal Goiano – Morrinhos. Professora de Ciências do Ambiente da Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG).

Max Whendell de Paula Lima – Doutor em Genética pela Universidade Federal de Viçosa. Professor de Genética da Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG).

Mirian Nomura – Mestre em Desenvolvimento Econômico pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Professora em Olericultura da Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG). E-mail: miriannomura@gmail.com.