



Praca poglądowa
Review paper

Paulina Całka, Marzanna Ciesielka, Grzegorz Buszewicz, Grzegorz Teresiński

Zmienność żołądkowej dehydrogenazy alkoholowej a ryzyko uzależnienia od alkoholu

Variation in gastric alcohol dehydrogenase and the risk of alcohol dependence

¹Katedra i Zakład Medycyny Sądowej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Studium Medycyny Molekularnej

¹Chair and Department of Forensic Medicine, Medical University in Lublin

²Postgraduate School of Molecular Medicine

Streszczenie

Uzależnienie od alkoholu stanowi problem zarówno medyczny, jak i społeczno-ekonomiczny. Jest zaliczane do chorób o charakterze wieloczynnikowym, czyli takich, za które odpowiadają relacje gen–gen oraz gen–środowisko. Wieloośrodkowe badania nad genetycznym podłożem alkoholizmu podkreślają znaczenie genów kodujących enzymy szlaku rozkładu etanolu w organizmie ludzkim, szczególnie dehydrogenazy alkoholowej (ADH) w rozwoju choroby. Z pięciu klas dehydrogenaz alkoholowych związek z uzależnieniem od alkoholu wykazują izoenzymy klasy I i IV. Klasa IV jest szczególnie interesująca ze względu na jej występowanie w górnym odcinku przewodu pokarmowego, głównie w żołądku. Nie wykazano aktywności tego enzymu w wątrobie. Polimorfizm pojedynczych nukleotydów (SNP) genu kodującego tę klasę, czyli ADH7, wpływa na jej aktywność utleniającą etanol w świetle żołądka i tym samym na metabolizm pierwszego przejścia (FPM) tej substancji. Opublikowane wyniki różnych ośrodków badawczych pokazują, że konkretne zmiany typu SNP w genie ADH7 mają odmienne znaczenie dla ryzyka uzależnienia od alkoholu w zależności od badanej populacji.

Słowa kluczowe: ADH7, alkoholizm, metabolizm pierwszego przejścia.

Abstract

Alcohol dependence is both a medical and socioeconomic problem. The disease is multifactorial, i.e. its development is attributable to gene-gene and gene-environment interactions. Multi-centre studies investigating the genetic background of alcoholism stress the role of genes encoding enzymes of the ethanol decomposition pathway in the human body, particularly alcohol dehydrogenase (ADH), in the development of alcohol dependence. Among five classes of alcohol dehydrogenases, class I and IV isoenzymes have been found to be associated with alcohol dependence. Class IV is of particular interest due to its occurrence in the upper gastrointestinal tract, mainly in the stomach. No activity of the enzyme has been demonstrated in the liver. Single nucleotide polymorphism (SNP) of the gene encoding ADH class IV (ADH7) affects its ethanol-oxidizing activity in the gastric lumen, thereby influencing the first-pass metabolism (FPM) of the substance. The findings published by various research centres have demonstrated that specific SNP changes in the ADH7 gene are of different significance for the risk of alcohol dependence according to the population studied.

Key words: ADH7, alcoholism, first-pass metabolism.

Wprowadzenie

Alkohol etylowy jest spożywany w niemal każdym społeczeństwie, a jego popularność wynika głównie z faktu, że jest łatwy w produkcji, najmniej toksyczny spośród alkoholi alifatycznych oraz wykazuje największe spośród nich działanie „psychoaktywne” [1]. Uzależnienie od alkoholu to powszechna i złożona choroba [2], która stanowi poważny problem zarówno społeczno-ekonomiczny, jak i medyczny. Na skłonność do alkoholizmu składa się połączenie efektów wielu czynników, takich jak: geny związane ze szlakami metabolizmu alkoholu, elementy środowiskowe i obecność współwystępujących zaburzeń psychicznych [3].

W 2015 r. opublikowano wyniki projektu „Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostępność psychiatrycznej opieki zdrowotnej” (EZOP), które wykazały, że ponad 2% osób dorosłych w Polsce spełnia kryteria uzależnienia od alkoholu. Nadmierne spożycie napojów alkoholowych wiąże się w znacznym stopniu z umieralnością Polaków, włączając w to przypadki samobójstw oraz utonięć w stanie intoksykacji alkoholem [4]. Według danych Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych (PARPA) średnie spożycie alkoholu w przeliczeniu na jednego mieszkańca systematycznie wzrasta (dane z 2014 r.) [5]. Amerykański, wielośrodkowy projekt badawczy zajmujący się ustalaniem genetycznego podłoża uzależnienia od alkoholu (COGA) przyniósł wyniki wskazujące na związek występowania alkoholizmu z regionem na chromosomie 4 skupionym w pobliżu klastra genów dehydrogenazy alkoholowej, enzymu odpowiedzialnego za rozkład etanolu [2]. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie znaczenia żołądkowego metabolizmu alkoholu etylowego oraz jego wpływu na biodostępność etanolu.

Eliminacja etanolu w organizmie ludzkim

Dystrybucja alkoholu w organizmie zachodzi poprzez wodę zawartą w tkankach. Dzięki właściwościom fizycznym etanol może przenikać przez błony biologiczne zgodnie z gradientem stężeń [6], a największy odsetek wchłaniania spożytego alkoholu zachodzi w jelitach (ok. 75%), ale także w żołądku (ok. 25%) [7, 8].

Spożyty alkohol ulega reakcjom katabolicznym, które w ostatnim etapie powodują jego rozkład na związki nietoksyczne, a głównym miejscem meta-

Introduction

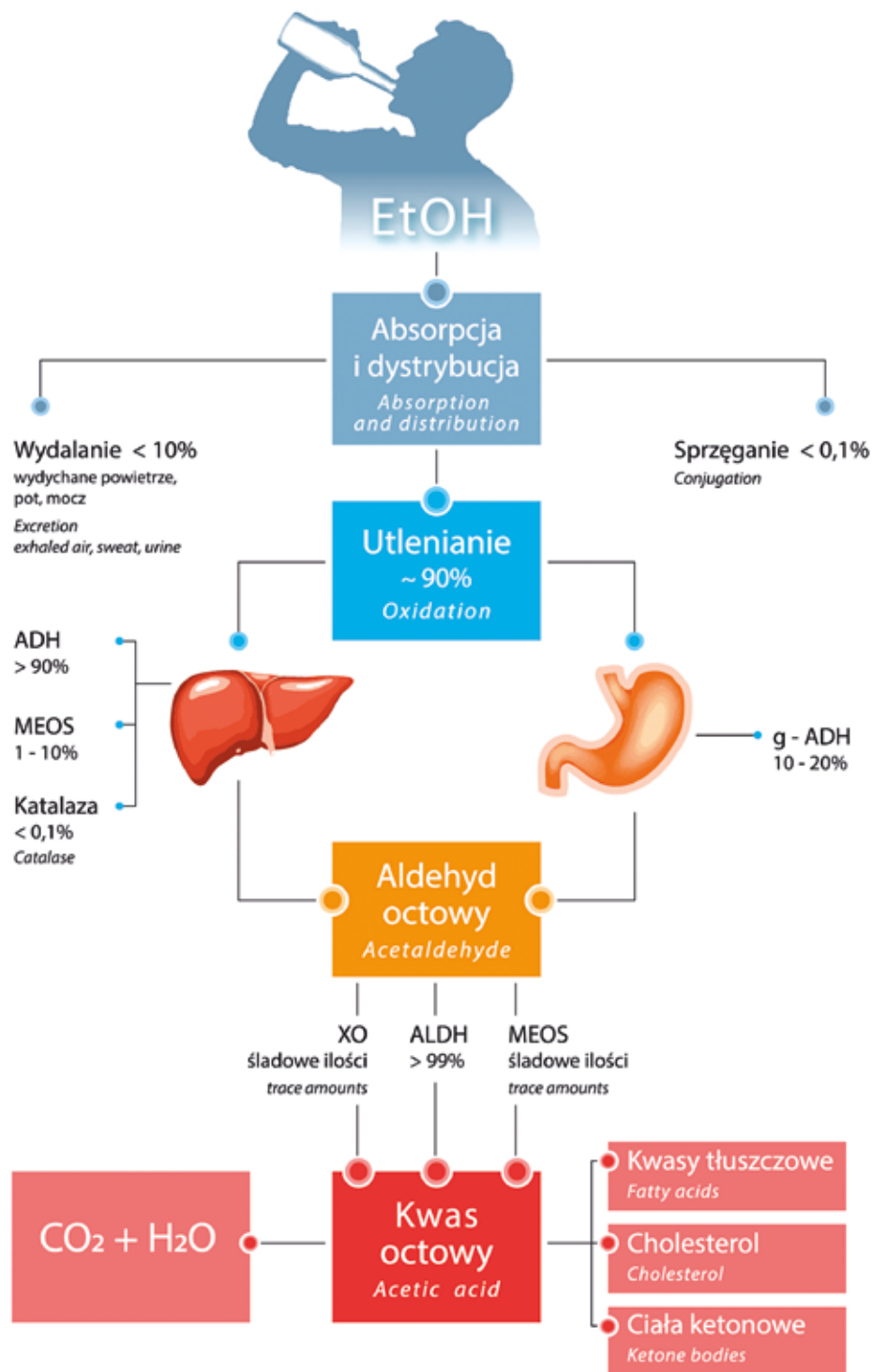
Ethyl alcohol is consumed in almost every society, and its popularity is mainly attributable to the fact that it is easy to produce and characterized by the least toxic and the most prominent “psychoactive” effects of all aliphatic alcohols [1]. Alcohol dependence is a widespread and complex disease [2] which represents both a medical and socioeconomic problem. The propensity for alcohol dependence results from a combination of multiple factors including genes related to alcohol metabolism pathways, environmental components and coexisting mental disorders [3].

The EZOP (“Epidemiology of mental disorders and access to mental health care”) study published in 2015 shows that over 2% of the Polish adult population meet the criteria of alcohol dependence. Excessive consumption of alcoholic beverages is associated to a considerable extent with the mortality rates in the Polish population including cases of suicide and drowning while intoxicated with alcohol [4]. Data compiled by the State Agency for the Prevention of Alcohol-Related Problems (PARPA) indicate that the average per capita alcohol consumption in Poland is growing steadily (2014 data) [5]. The results obtained in the U.S. multi-centre research project investigating the genetic background of alcohol dependence (Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism – COGA) reveal a correlation between alcoholism and a chromosome 4 region located near the gene cluster encoding alcohol dehydrogenase – an enzyme responsible for ethanol decomposition [2]. The present study aims to outline the role of gastric metabolism of ethyl alcohol and its effect on the bioavailability of ethanol.

Ethanol elimination from the body

The distribution of alcohol in the body takes place through water contained in body tissues. Thanks to its physical properties ethanol is able to pass through biological membranes according to the concentration gradient [6], and in terms of percentages ingested alcohol is absorbed primarily in the intestines (ca. 75%), but also in the stomach (ca. 25%) [7, 8].

Following ingestion, alcohol undergoes catabolic reactions which in the final stage result in its decomposition into non-toxic compounds. The principal



ADH – dehydrogenaza alkoholowa; g-ADH – „żołądkowa” dehydrogenaza alkoholowa; MEOS – mikrosomalny układ utleniania etanolu; XO – oksydaza ksantynowa; ALDH – dehydrogenaza aldehydowa

ADH – alcohol dehydrogenase; g-ADH – gastric alcohol dehydrogenase; MEOS – the microsomal ethanol oxidizing system; XO – xanthine oxidase; ALDH – aldehyde dehydrogenase

Ryc. 1. Szlaki eliminacji etanolu po podaniu doustnym w organizmie ludzkim (opracowano na podstawie [10] z modyfikacjami)

Fig. 1. Pathways of ethanol elimination after oral alcohol intake (based on [10] with modifications)

bolizmu etanolu jest wątroba. Odkrycie Julkunena, który zauważył, że u szczurów po podaniu doustnym znaczna ilość etanolu nie weszła do krwiobiegu, zapoczątkowało badania nad metabolizmem tego związku poza wątrobą. Wykazał on, że część spożytego alkoholu może być metabolizowana przez śluzówkę żołądka szczurów [9]. Zmienia to pogląd na zjawisko określane mianem metabolizmu pierwszego przejścia (FPM), który definiowany jest jako różnica pomiędzy ilością substancji spożytą a ilością trafiającą do krwiobiegu [10]. Pierwotnie uważano, że odpowiada za niego tylko wątroba, jednak żołądkowy FPM alkoholu etylowego stwierdzono również u ludzi oraz wykazano jego spadek wraz z długoterminowym spożyciem alkoholu. Potwierdzono to u pacjentów po dodwunastniczym podawaniu etanolu i u osób poddanych resekcji żołądka [9].

Katabolizm etanolu może przebiegać w trzech różnych procesach: przy udziale katalazy (mniej niż 0,1% przyjętej dawki), mikrosomalnego systemu utleniania etanolu (do 10%) lub dzięki aktywności enzymów z rodziny dehydrogenaz alkoholowych. Ostatni z nich ma największe znaczenie w metabolizmie alkoholu spożytego, szczególnie w znacznych ilościach, co ma miejsce podczas tzw. picia towarzyskiego.

Dehydrogenaza alkoholowa (ADH) utlenia maksymalnie 90% przyjętej dawki alkoholu do toksycznego aldehydu octowego, który z kolei zostaje przekształcony w nieszkodliwy kwas octowy, dzięki aktywności dehydrogenazy aldehydowej (ALDH) [10] (ryc. 1.). Obydwa enzymy wykazują funkcjonalne polimorfizmy, które wpływają na ich aktywność względem substratu, co powoduje indywidualne zróżnicowanie ich zdolności utleniających i w następstwie osobniczo odmienny stosunek do spożywania napojów alkoholowych (tzw. *drinking behaviour*) [11].

Dehydrogenaza alkoholowa

Rodzina enzymów ADH dzieli się na klasy pod względem ich właściwości kinetycznych, specyficzności substratowej, podobieństwa sekwencji aminokwasów i dystrybucji tkankowej. Geny izoenzymów ADH zlokalizowane są w postaci klastra o kolejności genów *ADH7-ADH1C-ADH1B-ADH1A-ADH6-ADH4-ADH5* i wielkości ok. 365 kpb na chromosomie 4 [12–14]. Wszystkie są dimerycznymi pep-

site of ethanol metabolism is the liver. When Julkunen discovered that a considerable amount of ethanol administered orally to rats did not enter the circulation, research was undertaken to determine the metabolism of the compound outside the liver. The researcher showed that in rats some ingested alcohol can be metabolized by the gastric mucosa [9]. The finding changes the traditional view of the first-pass metabolism (FPM) which is defined as the difference between the amount of a substance that is ingested and the amount that reaches the circulation [10]. Initially, alcohol was thought to undergo the first-pass metabolism exclusively in the liver, however gastric FPM was also observed in humans, and was shown to decrease along with long-term alcohol consumption. The observation was corroborated in patients after intraduodenal administration of ethanol and after gastric resection [9].

The catabolism of ethanol can be based on three different processes: with the involvement of catalase (less than 0.1% of the ingested dose), microsomal ethanol oxidizing system (up to 10%) or the activity of enzymes from the alcohol dehydrogenase family. The latter is of the greatest significance for the metabolism of alcohol consumed especially in large quantities, which typically takes place during so-called “social drinking”.

Alcohol dehydrogenase (ADH) oxidizes a maximum of 90% of the ingested alcohol dose to toxic acetaldehyde which, in turn, is converted to harmless acetic acid thanks to the activity of aldehyde dehydrogenase (ALDH) [10] (Fig. 1). Both enzymes demonstrate functional polymorphisms which affect their activity towards the substrate, resulting in individual variation of their oxidizing abilities and, consequently, inter-individually variable attitudes to the consumption of alcoholic beverages (so-called drinking behaviour) [11].

Alcohol dehydrogenase

The ADH enzyme family is divided into classes based on their kinetic properties, substrate specificity, similarity of amino acid sequences and tissue distribution. The genes encoding the ADH isoenzymes are located on chromosome 4 in the form of a cluster with the gene sequence of *ADH7-ADH1C-ADH1B-ADH1A-ADH6-ADH4-ADH5* and a size of about 365 kbp [12–14]. All of them are dimeric peptides with a zinc atom in the catalytic site, with

Tabela I. Charakterystyka enzymów z rodziny ADH [18–20]

Table I. Characteristics of ADH family enzymes [18–20]

Klasa Class	Lokalizacja na chromosomie Location on a chromosome	Gen Gene		Allele Allele		Podjednostki białkowe Protein subunits	Główne lokalizacje w organizmie Tissue distribution
I	4q22	<i>ADH1</i>	<i>ADH1A</i>	ADH1	ADH1A	α	wątroba liver
	4q22	<i>ADH2</i>	<i>ADH1B</i>	ADH2*1	ADH1B*1	β_1	wątroba, płuca liver, lungs
				ADH2*2	ADH1B*2	β_2	
				ADH2*3	ADH1B*3	β_3	
	4q22	<i>ADH3</i>	<i>ADH1C</i>	ADH3*1	ADH1C*1	γ_1	wątroba, żołądek, jelita, nerki liver, stomach, intestines, kidneys
ADH3*2				ADH1C*2	γ_2		
II	4q21-25	<i>ADH4</i>	<i>ADH2</i>	ADH4	ADH2	π	wątroba liver
III	4q21-25	<i>ADH5</i>	<i>ADH3</i>	ADH5	ADH3	χ	wszystkie tkanki all tissues
IV	4q23-24	<i>ADH7</i>	<i>ADH4</i>	ADH7	ADH4	σ lub μ	żołądek, przełyk stomach, esophagus
V	4q21-25	<i>ADH6</i>	<i>ADH5</i>	ADH6	ADH5	brak danych no data	brak danych no data

tydami z atomem cynku w centrum katalitycznym o masie cząsteczkowej 40 kDa [15, 16]. Tylko część z nich odgrywa istotną rolę w eliminacji etanolu, a dokładnie ADH1B i ADH1C występujące w wątrobie oraz ADH7. Ostatni jest mniej wydajny w katabolizmie etanolu w porównaniu z ADH klasy I, a jego głównym miejscem działania jest żołądek.

Dehydrogenaza „żołądkowa”

W śluzówce żołądka zachodzi ekspresja dehydrogenaz alkoholowych klas I i IV, aczkolwiek badania *in vitro* właściwości kinetycznych tych enzymów wykazały, że klasa I w warunkach wysokiego stężenia alkoholu (jako jest osiąganego podczas „picia towarzyskiego”) podlega inhibicji poprzez nadmiar substratu [21, 22]. Izoenzym ADH7, należący do klasy IV, ma niskie powinowactwo do etanolu (przy stałej Michaelisa: $K_m = 40$ mM), w porównaniu z izoenzymami klasy I (K_m w granicach 0,05–34) [1, 2, 23]. Jednakże miejsce działania ADH7 wydaje się nieprzypadkowe, ponieważ te same badania *in vitro* wykazały, że podczas spożywania napojów alkoholowych ma on największą aktywność spośród wszystkich dehydrogenaz alkoholowych [24]. Zatem alkohol znajdujący się w świetle żołądka

a molecular weight of 40 kDa [15, 16]. Only some of them play a significant role in ethanol elimination: ADH1B and ADH1C present in the liver, and ADH7. The latter is less efficient in ethanol catabolism compared to class I ADH, and its main site of action is the stomach.

Gastric dehydrogenase

The expression of class I and IV alcohol dehydrogenases occurs in the gastric mucosa, however *in vitro* studies of the kinetic properties of these enzymes have shown that at high alcohol concentrations (achieved during so-called “social drinking”) class I is inhibited by an excess of the substrate [21, 22]. The class IV isoenzyme ADH7 has a low affinity to ethanol (Michaelis constant: $K_m = 40$ mM) compared to class I isoenzymes (K_m : 0.05–34) [1, 2, 23]. However, the action site of ADH7 does not seem incidental, as the same *in vitro* studies have shown it to exhibit the greatest activity out of all alcohol dehydrogenases during the consumption of alcoholic beverages [24]. Consequently, alcohol present in the gastric lumen is partially absorbed but also metabolized. A prolongation of the time of gastric emptying

jest częściowo wchłaniany, ale również metabolizowany. Wydłużenie czasu opróżniania żołądka zwiększa czas działania enzymu na etanol i tym samym zwiększa FPM tej substancji [1, 25]. Wynikiem powyższego może być wpływ na biodostępność alkoholu i zarazem jego poziom we krwi i powietrzu wydychanym [21]. Określane jest to mianem „deficytu alkoholowego”, czyli różnicy pomiędzy maksymalnym stężeniem alkoholu we krwi oszacowanym wg klasycznego wzoru Widmarka a rzeczywistym maksymalnym stężeniem alkoholu we krwi [10]. Badania przeprowadzone na ochotnikach, którzy na czczo spożywali różnego rodzaju napoje alkoholowe, wykazały, że po 90 min od spożycia stężenie alkoholu w świetle żołądka jest mniejsze niż 0,5%, a szybkość opróżniania żołądka w tych warunkach zależy od wielu cech napoju alkoholowego, m.in. spożywanych objętości, wartości pH, kaloryczności, stężenia etanolu oraz właściwości niealkoholowych składników napoju [26]. Czas przebywania alkoholu w żołądku zależy także od innych czynników, takich jak spożycie tłustych pokarmów, intensywny wysiłek fizyczny czy niektóre leki [27].

Wpływ na poziom żołądkowego FPM, oprócz czasu działania enzymu, ma również jego ilość oraz aktywność. Aktywność ADH7 zależy od zmienności genetycznej ADH7, a także od czynników zewnętrznych, w tym przyjmowanych leków (inhibitorów receptora H_2 , tj. cymetydyny, ranitydyny, famotydyny, oraz inhibicji przez aspirynę, kwas salicylowy, paracetamol, propranolol) czy chorób żołądka (m.in. zanikowe zapalenia żołądka czy przewlekłe zapalenia błony śluzowej żołądka, w tym spowodowane zakażeniem *Helicobacter pylori*) [17, 24]. Wszelkie uszkodzenia śluzówki żołądka obniżają metabolizm alkoholu w tym organie, ponieważ ADH klasy IV występuje głównie w komórkach powierzchniowych i komórkach szyjki gruczołów śluzowych żołądka. Ta klasa ADH jest obecna w całym górnym odcinku układu pokarmowego, czyli także w dziąsłach, języku i przełyku, aczkolwiek z racji krótkiego czasu kontaktu ze spożytym alkoholem nie ma to znaczącego wpływu na metabolizm etanolu [28].

Enzym klasy IV jest również wydajny w utlenianiu retinolu ze stałą kinetyczną $K_m = 0,002$ mM [29], ponadto wykazuje częściową ekspresję w ośrodkowym układzie nerwowym oraz wraz z pozostałymi dehydrogenazami alkoholowymi jest zaangażowany w metabolizm różnych dopaminozależnych neurotransmiterów. Etanol konkuruje z retinolem o miej-

szczywa zwiększa czas działania enzymu na etanol, tym samym zwiększając metabolizm substancji [1, 25]. Powyższy proces może mieć wpływ na biodostępność alkoholu i jego poziom we krwi i powietrzu wydychanym [21]. Zjawisko to nazywane jest „deficytem alkoholowym”, czyli różnicą między maksymalnym stężeniem alkoholu we krwi oszacowanym wg klasycznej formuły Widmarka a rzeczywistym maksymalnym stężeniem alkoholu we krwi [10]. Badania przeprowadzone na ochotnikach spożywających różne napoje alkoholowe na czczo wykazały, że 90 minut po spożyciu stężenie alkoholu w świetle żołądka jest niższe niż 0,5%, a szybkość opróżniania żołądka zależy od wielu cech napoju alkoholowego, m.in. objętości, pH, kaloryczności, stężenia etanolu oraz właściwości niealkoholowych składników napoju [26]. Czas przebywania alkoholu w żołądku zależy także od innych czynników, takich jak spożycie tłustych pokarmów, intensywny wysiłek fizyczny czy niektóre leki [27].

Oprócz czasu działania enzymu, na poziom żołądkowego FPM ma również wpływ jego ilość i aktywność. Aktywność ADH7 zależy od zmienności genetycznej ADH7, a także od czynników zewnętrznych, w tym przyjmowanych leków (inhibitorów receptora H_2 , tj. cymetydyny, ranitydyny, famotydyny, oraz inhibicji przez aspirynę, kwas salicylowy, paracetamol, propranolol) czy chorób żołądka (m.in. zanikowe zapalenia żołądka czy przewlekłe zapalenia błony śluzowej żołądka, w tym spowodowane zakażeniem *Helicobacter pylori*) [17, 24]. Wszelkie uszkodzenia śluzówki żołądka obniżają metabolizm alkoholu w tym organie, ponieważ ADH klasy IV występuje głównie w komórkach powierzchniowych i komórkach szyjki gruczołów śluzowych żołądka. Ta klasa ADH jest obecna w całym górnym odcinku układu pokarmowego, czyli także w dziąsłach, języku i przełyku, aczkolwiek z racji krótkiego czasu kontaktu ze spożytym alkoholem nie ma to znaczącego wpływu na metabolizm etanolu [28].

Enzym klasy IV jest również wydajny w utlenianiu retinolu ze stałą kinetyczną $K_m = 0,002$ mM [29]. Ponadto, jest częściowo ekspresyjny w ośrodkowym układzie nerwowym i, wraz z innymi dehydrogenazami alkoholowymi, jest zaangażowany w metabolizm różnych dopaminozależnych neurotransmiterów. Etanol konkuruje z retinolem o miejsc

sce w centrum aktywnym enzymu, a duże stężenia tego alkoholu hamują metabolizm drugiego substratu, prowadząc do dysfunkcji systemu dopaminergicznego. Może to sugerować rolę tego enzymu w etiologii schorzeń neuropsychiatrycznych, w tym uzależnienia od alkoholu [13, 30].

Zróźnicowanie genu *ADH7*

Polimorfizm pojedynczych nukleotydów (SNP) w obrębie genu *ADH7* może się przyczyniać do różnic w działaniu enzymu pomiędzy osobnikami tej samej populacji. Warianty, które powodują zmianę aminokwasu w białku, mogą wpływać na aktywność enzymu względem substratu. Zwiększanie lub zmniejszanie aktywności dehydrogenazy żołądkowej ma swój efekt w tempie eliminacji alkoholu [1]. Przykładowo zwiększenie aktywności *ADH7* skutkujące szybszym przekształcaniem etanolu do aldehydu octowego skraca czas intoksykacji etanolem oraz potęguje dolegliwości tzw. zespołu dnia następnego związane z nagromadzeniem aldehydu octowego [2, 14, 30–33]. Objawia się on przyspieszoną akcją serca, zaczerwienieniem twarzy, uczuciem rozbicia, zaburzeniem koncentracji, sennością, apatią, czego konsekwencją jest zespół nietolerancji alkoholu [34]. Zróźnicowanie SNP w sekwencjach intronowych i sekwencjach regulatorowych znajdujących się w pobliżu genu *ADH7* może zmieniać ilość produkowanego enzymu, co znajduje odbicie w tempie utleniania etanolu w świetle żołądka i nagromadzania aldehydu octowego.

Wiele danych literaturowych podkreśla fakt, że występuje związek pomiędzy daną zmianą SNP genu *ADH7* a ryzykiem występowania uzależnienia od alkoholu. Badania obejmujące wiele genów wskazują na szczególnie silny związek regionu *ADH1B-ADH1C-ADH7* z występowaniem uzależnienia od alkoholu [2, 14, 30–33]. W wyżej wspomnianych pracach badawczych rozważano występowanie konkretnych wariantów genu i ich związek statystyczny z pojawieniem się jednostki chorobowej. Teoretycznie, biorąc pod uwagę tylko reakcję utleniania etanolu, w zależności od wpływu danego SNP na aktywność enzymu możemy się spodziewać różnych efektów, to jest ochronnych lub zwiększających ryzyko uzależnienia od alkoholu. Wyniki analiz pokazują jednak, że na ten efekt mogą się składać jeszcze inne czynniki, w tym pochodzenie etniczne. Oznacza to, że kon-

the alcohol inhibit the metabolism of the other substrate, leading to a dysfunction of the dopaminergic system. This may suggest a potential role of the enzyme in the aetiology of neuropsychiatric disorders including alcohol dependence [13, 30].

Variation in the *ADH7* gene

Single nucleotide polymorphism (SNP) within the *ADH7* gene may contribute to differences in enzyme action between individuals within the same population. The variants which lead to an amino acid change in the protein may affect the activity of the enzyme towards the substrate. An increase or decrease in the activity of gastric dehydrogenase has an impact on the alcohol elimination rate [1]. For example, an increase in *ADH7* activity resulting in a faster rate of ethanol conversion to acetaldehyde reduces the time of ethanol intoxication and exacerbates hangover symptoms associated with the accumulation of acetaldehyde [2, 14, 30–33]. It is manifested by tachycardia, facial flushing, general sensation of malaise, impaired concentration, drowsiness and apathy, leading to alcohol intolerance syndrome [34]. Single nucleotide polymorphism variation in intron sequences and in regulatory sequences near the *ADH7* gene may alter the amount of enzyme produced, which also translates into the rate of ethanol oxidation in the gastric lumen and acetaldehyde accumulation.

A large number of literature reports point to the correlation between a particular SNP change in the *ADH7* gene and the risk of alcohol dependence. Multiple gene studies reveal a special association between the *ADH1B-ADH1C-ADH7* region and the development of alcohol dependence [2, 14, 30–33]. The studies referred to above investigated the occurrence of specific gene variants and their statistical correlation with the development of the disease. In theoretical terms, considering only the ethanol oxidation reaction, different effects can be expected depending on how a given SNP affects the activity of the enzyme – either protective or increasing the risk of alcohol dependence. However, analyses show that the effect may also include other factors such as, for example, ethnic background. As a result, a particular change inducing a protective effect in one population does not necessarily produce the same effect in another [35]. For example, an analysis of

kretna zmiana mająca charakter protekcyjny w jednej populacji nie musi wykazywać efektu w innej [35]. Przykładowo analiza grupy europejsko-amerykańskiej w Stanach Zjednoczonych podaje istotny związek polimorfizmu *ADH7* rs284787 w postaci allele recesywnego z symptomami uzależnienia od alkoholu według klasyfikacji DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego [36]. Z kolei wyniki innych badań na grupie pochodzenia południowo- i północnoeuropejskiego, uwzględniające również wyżej podaną zmianę SNP, pokazują, iż istnieje związek *ADH7* ze zmianami w metabolizmie alkoholu, ale nie ma to odzwierciedlenia w ryzyku występowania uzależnienia od tej substancji [22]. Analizy zmian w obrębie intronów, m.in. badania Penga i wsp., które potwierdziły wcześniejsze wyniki dwóch grup badawczych, wskazują, że zmiany w obrębie intronów genu *ADH7* często wykazują rolę ochronną przeciwko alkoholizmowi [37].

Inna teoria wiąże się z aktywnością *ADH7* względem retinolu oraz pozostałych nieetanolowych substratów. Poznanie mechanizmów leżących u podstaw tych szlaków metabolicznych i zbadanie szczegółowej roli dehydrogenaz alkoholowych w ich przebiegu może dać istotne informacje o podłożu wielu chorób. Warianty *ADH7*, poza zależnością występowania uzależnienia od alkoholu, sugerują związek z częstością występowania poważnych depresji [32] oraz chorobą Parkinsona [38].

Podsumowanie

Niezgodności pomiędzy wynikami różnych badań i znaczeniem danego polimorfizmu SNP a ryzykiem uzależnienia od alkoholu mogą być wynikiem różnic etnicznych, dlatego też powinno się je rozpatrywać w konkretnej populacji. Istotne jest także zgłębienie wiedzy o podłożu molekularnym szlaków, w których może uczestniczyć enzym *ADH-IV*, oraz ustalenie wzajemnych zależności między zmianami aktywności enzymu a przebiegiem tych szlaków. Analiza związku polimorfizmów *ADH7* z występowaniem jednostki chorobowej powinna się odbywać na dostatecznie dużej grupie osób badanych, aby w pełni uchwycić ich znaczenie.

Kolejną kwestię stanowi odniesienie powyższych różnic metabolizmu alkoholu etylowego do zakresu działań jednostek medycyny sądowej. Zwiększony

European Americans in the USA points to a significant correlation between the rs284787 (*ADH7*) polymorphism in the form of a recessive allele and symptoms of alcohol dependence according to the DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) classification of the American Psychiatric Association [36]. In contrast, the results of other studies, conducted in a group comprising individuals of Southern and Northern European origin and also focused on the above-mentioned SNP, show a correlation between *ADH7* and altered alcohol metabolism which, however, is not reflected in the risk of developing alcohol dependence [22]. The analyses of changes in introns, e.g. studies conducted by Peng *et al.*, which corroborated earlier results obtained by two study groups, indicate that changes within introns of the *ADH7* gene frequently demonstrate a protective role against alcoholism [37].

Another theory is associated with the activity of *ADH7* towards retinol and other non-ethanol substrates. The exploration of mechanisms underlying these metabolic pathways and gaining detailed insights into the role of alcohol dehydrogenases in their course may provide significant information about the aetiology of many diseases. In addition to their relationship with the occurrence of alcohol dependence, the *ADH7* variants also suggest a correlation with the incidence of severe depression [32] and Parkinson's disease [38].

Summary

The discrepancies observed between the results of different studies and the role of a particular SNP and the risk of alcohol dependence may be related to ethnic diversities, which is why they should be investigated in specific populations. It is also important to explore in detail the molecular background of the pathways which may involve class IV *ADH*, and determine mutual relationships existing between changes in the activity of the enzyme and the pattern of these pathways. The relationship between *ADH7* polymorphisms and the development of a particular disease should be investigated in a sufficiently large study group to ensure that their role is accurately accounted for.

Another important issue is determining in what ways the above differences in the metabolism of ethyl alcohol should be reflected in the scope of tasks performed by forensic medicine institutions. An in-

lub zmniejszony metabolizm pierwszego przejścia etanolu zmienia jego biodostępność i maksymalne stężenie we krwi, a co za tym idzie – czas trwania alkoholemii [1, 25]. Stwarza to problem w prawidłowym opiniowaniu dla potrzeb organów ścigania i wymiaru sprawiedliwości.

Analizując dotychczasowe badania, można stwierdzić, że należy rozszerzyć badania “żołądkowego” metabolizmu alkoholu na kolejne grupy etniczne, w tym również polską, oraz ustalić jego wpływ na wyniki prospektywnych i retrospektywnych obliczeń stężenia alkoholu we krwi. Natomiast rozpoznane warianty związane z ryzykiem występowania uzależnienia od alkoholu mogą posłużyć jako markery zwiększonej podatności na ten rodzaj uzależnienia, co z kolei umożliwiłoby wprowadzenie profilaktyki uzależnień w rodzinach objętych ryzykiem.

Increased or decreased first-pass metabolism of ethanol alters its bioavailability and maximum concentration in the blood, which also affects the duration of alcoholaemia [1, 25]. Consequently, problems arise with the preparation of accurate forensic expert opinions for law enforcement agencies and the judiciary.

Based on the studies conducted to date, it appears that investigations of the “gastric” metabolism of alcohol should also be expanded into other ethnic groups, including the Polish population, and its impact on the results of prospective and retrospective measurements of alcohol concentration in the blood should be determined. Furthermore, the variants shown to be linked to the risk of alcohol dependence may be used as markers of increased susceptibility to this type of dependence, which in turn would make it possible to introduce alcohol dependence prevention measures in high-risk families.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

The authors declare no conflict of interest.

Piśmiennictwo

References

1. Crabb DW, Matsumoto M, Chang D, You M. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 49-63.
2. Edenberg HJ, Xuei X, Chen H-J, Tian H, Wetherill LF, Dick DM, Almasy L, Bierut L, Bucholz KK, Goate A, Hesselbrock V, Kuperman S, Nurnberger J, Porjesz B, Rice J, Schuckit M, Tischfield J, Begleiter H, Forout T. Association of alcohol dehydrogenase genes with alcohol dependence: a comprehensive analysis. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1539-1549.
3. Manzardo AM, McGuire A, Butler MG. Clinically relevant genetic biomarkers from the brain in alcoholism with representation on high resolution chromosome ideograms. *Gene* 2015; 560: 184-194.
4. Kiejna A, Piotrowski P, Adamowski T, Moskalewicz J, Wciórka J, Stokwiszewski J, Rabczenko D, Kessler RC. Rozpowszechnienie wybranych zaburzeń psychicznych w populacji dorosłych Polaków z odniesieniem do płci i struktury wieku – badanie EZOP Polska. *Psychiatr Pol* 2015; 49: 15-27.
5. Oficjalna strona Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych. <http://www.parpa.pl/index.php/badania-i-informacje-statystyczne/statystyki>.
6. Cederbaum A. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 667-685.
7. Klusek J, Klusek J. Alkohol a układ pokarmowy. *Kosmos* 2012; 294: 169-175.
8. Witek B, Kwiecień-Blonska E, Zmorzyński S. Alkohol a niektóre enzymy. *Kosmos* 2012; 294: 77-82.
9. Frezza M, Di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Leber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric dehydrogenase activity and First-Pass Metabolism. *N Engl J Med* 1990; 322: 95-99.
10. Tutaj K. Interakcja metaboliczna etanolu i pochodnych cyklicznych ketonów w homogenatach ludzkiej tkanki wątrobowej, praca doktorska, Uniwersytet Medyczny w Lublinie 2011.
11. Wang J, Wei J, Xu X, Pan W, Ge Y, Zhou C, Liu C, Gao J, Yang M, Mao W. Replication Study of ESCC Susceptibility Genetic Polymorphisms Locating in the ADH1B-ADH1C-ADH7 Cluster Identified by GWAS. *PLoS One* 2014; 9: e94096, doi:10.1371/journal.pone.0094096.
12. Zuo L, Zhang H, Malison RT, Li CS, Zhang XY, Wang F, Lu L, Wang X, Krystal JH, Zhang F, Deng HW, Luo X. Rare ADH variant constellations are specific for alcohol dependence. *Alcohol Alcohol* 2013; 48: 9-14.
13. Luo X, Kranzler HR, Zuo L, Zhang H, Wang S, Gelernter J. ADH7 variation modulates extraversion and conscientiousness in substance-dependent subjects. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B(2): 179-186.
14. Marusin AV, Stepanov VA, Spiridonova MG, Puzyrev VP. Alcohol dehydrogenases ADH1B and ADH7 gene polymorphism in Russian population from the Siberian region. *Mol Biol (Mosk)* 2004; 38: 625-631.



15. Chiang CP, Wu CW, Lee SP, Ho JL, Lee SL, Nieh S, Yin SJ. Expression pattern, ethanol-metabolizing activities, and cellular localization of alcohol and aldehyde dehydrogenases in human small intestine. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36: 2047-2058.
16. Parlesak A, Billinger MHL, Bode C, Bode JC. Gastric alcohol dehydrogenase activity in man: influence of gender, age, alcohol consumption and smoking in a caucasian population. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 388-393.
17. Oze I, Matsuo K, Suzuki T. Impact of multiple alcohol dehydrogenase gene polymorphisms on risk of upper aerodigestive tract cancers in a Japanese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 3097-3102.
18. Baza danych GeneCards – Human Gene Database: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ADH7>
19. Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res Health* 2007; 30: 5-13.
20. Duester G, Farres J, Felder M, Holmes R, Höög JO, Pares X, Plapp B, Yin SJ, Jörnvall H. Recommended nomenclature for the vertebrate alcohol dehydrogenases gene family. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 389-395.
21. Birley AJ, James MR, Dickson PA, Montgomery GW, Heath AC, Whitfield JB, Martin NG. Association of the gastric alcohol dehydrogenase gene ADH7 with variation in alcohol metabolism. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 179-189.
22. Birley AJ, James MR, Dickson PA, Montgomery GW, Heath AC, Martin NG, Whitfield JB. ADH single nucleotide polymorphism association with alcohol metabolism in vivo. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 1533-1542.
23. Kedishvili NY, Bosron WF, Stone CL, Hurley TD, Peggs CF, Thomasson HR, Popov KM, Carr LG, Edenberg HJ, Li TK. Expression and kinetic characterization of recombinant human stomach alcohol dehydrogenase. Active-site amino acid sequence explains substrate specificity compared with liver isozymes. *J Biol Chem* 1995; 270: 3625-3630.
24. Lee SL, Chau GY, Yao CT, Wu CW, Yin SJ. Functional assessment of human alcohol dehydrogenase family in ethanol metabolism: significance of first-pass metabolism. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 1132-1142.
25. Hines RN, McCarver DG. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 355-360.
26. Rubbens J, Brouwers J, Wolfs K, Adams E, Tack J, Augustijns P. Ethanol concentration in the human gastrointestinal tract after intake of alcoholic beverages. *Eur J Pharm Sci* 2016; 86: 91-95.
27. Oneta CM, Simanowski UA, Martinez M, Allali-Hassani A, Parés X, Homann N, Conradt C, Waldherr R, Fiehn W, Coutelle C, Seitz HK. First pass metabolism of ethanol is strikingly influenced by the speed of gastric emptying. *Gut* 1998; 43: 612-619.
28. Łaniewska-Dunaj M, Jelski W, Szmikowski M. Dehydrogenaza alkoholowa – znaczenie fizjologiczne i diagnostyczne. *Postępy Hig Med Dosw* 2013; 67: 901-907.
29. Yin SJ, Chou CF, Lai CL, Lee SL, Han CL. Human class IV alcohol dehydrogenase: kinetic mechanism, functional roles and medical relevance. *Chem Biol Interact* 2003; 143-144: 219-227.
30. Luo X, Kranzler HR, Zuo L, Zhang H, Wang S, Gelernter J. ADH7 variation modulates extraversion and conscientiousness in substance-dependent subjects. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B (2): 179-186.
31. Luo X, Kranzler HR, Zuo L, Wang S, Schork NJ, Gelernter J. Diplotype trend regression analysis of the ADH gene cluster and the ALDH2 gene: multiple significant associations with alcohol dependence. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 973-987.
32. Zuo L, Zhang H, Malison RT, Li CS, Zhang XY, Wang F, Lu L, Wang X, Krystal JH, Zhang F, Deng HW, Luo X. Rare ADH variant constellations are specific for alcohol dependence. *Alcohol Alcohol* 2013; 48: 9-14.
33. Park BL, Kim JW, Cheong HS, Kim LH, Lee BC, Seo CH, Kang T, Nam YW, Kim GB, Shin HD, Choi IG. Extended genetic effects of ADH cluster genes on the risk of alcohol dependence: from GWAS to replication. *Hum Genet* 2013; 132: 657-668.
34. Czech E, Hartleb M. Polimorfizm genetyczny dehydrogenazy aldehydowej-2 (ALDH2) i znaczenie patofizjologiczne i kliniczne aldehydu octowego. *Alkoholizm i Narkomania* 2003; 16: 11-24.
35. Norden-Krichmar TM, Gizer IR, Wilhelmsen KC, Schork NJ, Ehlers CL. Protective variant associated with alcohol dependence in a Mexican American cohort. *BMC Med Genet* 2014; 15: 136.
36. Sherva R, Rice JP, Neuman RJ, Rochberg N, Saccone NL, Bierut LJ. Associations and interactions between SNPs in the alcohol metabolizing genes and alcoholism phenotypes in European Americans. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 848-857.
37. Peng Q, Gizer IR, Libiger O, Bizon C, Wilhelmsen KC, Schork NJ, Ehlers CL. Association and ancestry analysis of sequence variants in ADH and ALDH using alcohol related phenotypes in a native american community sample. *Am J Med Genet Part B* 2014; 165B: 673-683.
38. Buervenich S, Sydow O, Carmine A, Zhang Z, Anvret M, Olson L. Alcohol dehydrogenase alleles in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 813-818.

Adres do korespondencji

Paulina Calka
Katedra i Zakład Medycyny Sądowej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8B
20-090 Lublin, Polska
e-mail: paulinacalka@umlub.pl

Address for correspondence

Paulina Calka
Chair and Department of Forensic Medicine
Medical University in Lublin
Jaczewskiego 8B
20-090 Lublin, Poland
e-mail: paulinacalka@umlub.pl

