

# Κλινικοβιολογική θεώρηση της πιθανής σχέσης μεταξύ των βλαβών του DNA και του αλκοολισμού

Ιωάννης Δελημάρης

Dr. Med. Sci, MSc (ClinChem), BSc (BiolSc), PGCE, QTS. Βιολόγος ΕΚΠΑ, Αθήνα

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύντομη ανασκοπική βιολογική θεώρηση της πιθανής σχέσης μεταξύ των βλαβών DNA και του αλκοολισμού. Το υλικό μελέτης περιελάμβανε άρθρα σχετικά με το θέμα που βρέθηκαν σε διεθνείς βάσεις δεδομένων, όπως οι Google Scholar και Pubmed, χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες λέξεις-κλειδιά: DNA damage, alcoholism, alcohol, oxidative stress (βλάβες DNA, αλκοολισμός, αλκοόλ, οξειδωτικό stress), καθώς και ένα συνδυασμό αυτών. Φαίνεται ότι τα αλκοολικά άτομα έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα βλαβών στο DNA, όπως τεκμηριώνεται με τη χρήση πολλών βιολογικών δεικτών (biomarkers). Εντούτοις, ο σχεδιασμός επιπλέον μελετών μοριακής επιδημιολογίας για την πληρέστερη διαλεύκανση της σχέσης είναι αναγκαίος.

Λέξεις ευρετηρίου: βλάβες DNA, αλκοολισμός, αλκοόλ, οξειδωτικό stress, βιολογικοί δείκτες

## Παραπομπή

I. Δελημάρης. Κλινικοβιολογική θεώρηση της πιθανής σχέσης μεταξύ των βλαβών του DNA και του αλκοολισμού. *Επιστημονικά Χρονικά* 2020; 25(1): 148-153

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δομή του DNA είναι δυναμική και υπόκειται σε αλλαγές, όπως οι βλάβες του DNA, οι οποίες μπορεί να προέρχονται είτε από την αστάθεια ορισμένων χημικών δεσμών σε φυσιολογικές συνθήκες pH και θερμοκρασίας είτε από την ικανότητα που έχει το DNA να αντιδρά με μια πληθώρα χημικών ενώσεων, όπως και να αλληλεπιδρά με φυσικούς παράγοντες (πχ. ακτινοβολίες) που βρίσκονται στο περιβάλλον [1,2].

Όπως αναφέρει η Καρρά, et al. (2014) [3] ο αλκοολισμός είναι μια χρόνια, εξελισσόμενη

και δυνητικά θανατηφόρος νόσος η οποία δύναται να προκαλέσει πλήθος σοβαρών βιολογικών, ψυχιατρικών και κοινωνικών επιπλοκών. Η θνησιμότητα που οφείλεται στο αλκοόλ εκτιμάται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ότι φτάνει παγκοσμίως σε 1,8 εκατ. θανάτους, που αντιπροσωπεύουν το 3,2% της παγκόσμιας θνησιμότητας. Η κατανάλωση αλκοόλ θεωρείται ότι έχει αιτιολογική σχέση με μια πληθώρα διαταραχών και βιολογικών κακώσεων παγκοσμίως (καρκίνος οισοφάγου, καρκίνος ήπατος, κίρρωση ήπατος, επληπτικών κρίσεων, τροχαιών ατυχημάτων κ.α.). Λίγες,

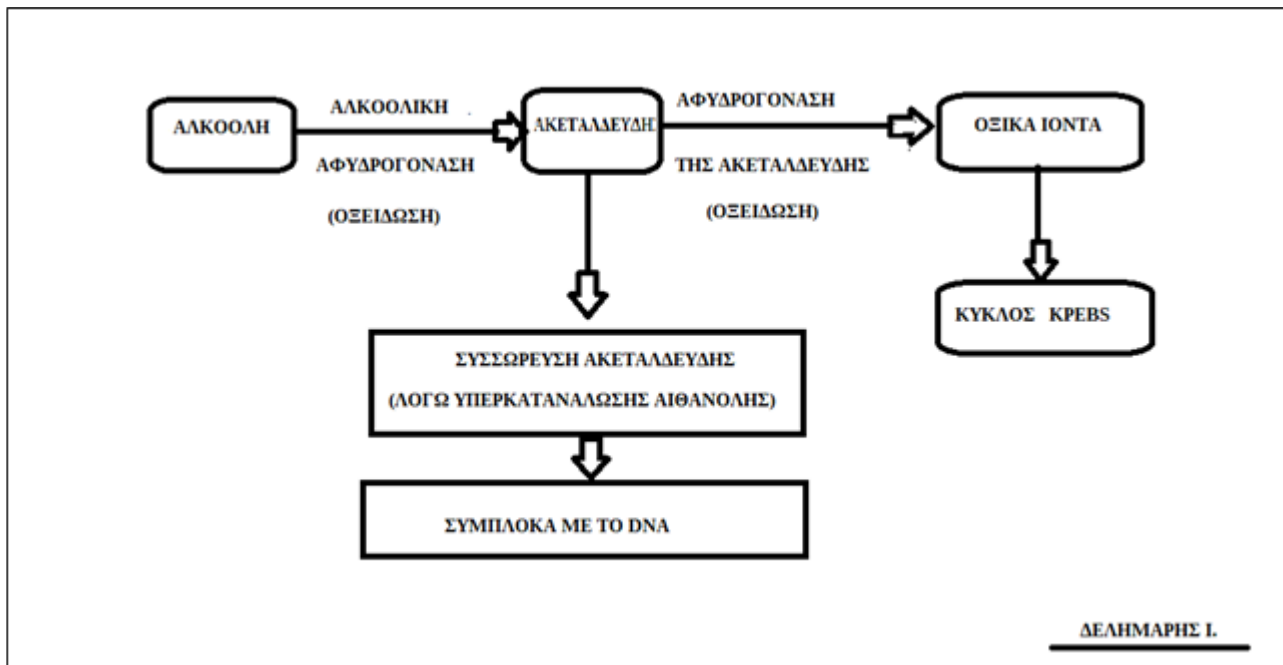
ωστόσο, είναι οι έρευνες που έχουν εξετάσει την δυνητική σχέση των βλαβών του DNA με τον αλκοολισμό. Ειδικά στην Ελλάδα δε γνωρίζουμε να υπάρχει κάποια αντίστοιχη βιβλιογραφική έρευνα μέχρι τώρα.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύντομη ανασκοπική κλινικοβιολογική θεώρηση για τη διερεύνηση της πιθανής σχέσης μεταξύ των βλαβών DNA και του αλκοολισμού. Το υλικό μελέτης περιελάμβανε άρθρα σχετικά με το θέμα, που βρέθηκαν σε διεθνείς βάσεις δεδομένων, όπως οι Google Scholar και Pubmed, χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες λέξεις-κλειδιά: DNA damage, alcoholism, alcohol, oxidative stress (βλάβες DNA, αλκοολισμός, αλκοόλ, οξειδωτικό stress), καθώς και ένα συνδυασμό αυτών.

## ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΟ DNA ΚΑΙ ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΣ

Πρωταρχικά, όπως αναφέρεται στην εργασία των Kandi, et al. (2014) [4] η αλκοόλη αρχικά οξειδώνεται προς ακεταλδεΐδη μέσω του ενζύμου αφυδρογονάση της αλκοόλης (alcohol dehydrogenase, ADH). Ακολουθεί περαιτέρω οξείδωση της ακεταλδεΐδης από το ένζυμο αφυδρογονάση της ακεταλδεΐδης (acetaldehyde dehydrogenase, ALDH) προς αβλαβή οξικά ιόντα, τα οποία τελικά εισέρχονται στον κύκλο Krebs. Ωστόσο, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλης συνεπάγεται συσσώρευση ακεταλδεΐδης, η οποία λόγω της ηλεκτρονιόφιλης φύσης της

σχηματίζει σύμπλοκα με το DNA. Το σύμπλοκο ακεταλδεΐδη-DNA (N-2-αιθυλ δεοξυγουανουσίνη, NDG) οδηγεί σε βλάβες του DNA και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης βλαβών του DNA που επάγονται από την ακεταλδεΐδη. Επιπρόσθετα, οι Garaycochea, et al. (2018) [5] διευκρινίζουν ότι τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα σε φυσιολογικές καταστάσεις ανανεώνουν το αίμα, ωστόσο η αλκοολο-επαγόμενη (alcohol-derived) συσσώρευση βλαβών του DNA που προκαλείται από την ακεταλδεΐδη σε αυτά τα κύτταρα προωθεί την εξασθένησή τους, προάγοντας θραύσεις διπλής έλικας στο DNA, καθώς επίσης και χρωμοσωμικές αναδιατάξεις. Αξίζει να σημειωθεί πως οι αφυδρογονάσες της ακεταλδεΐδης είναι ένζυμα που καταλύουν τη μετατροπή της ακεταλδεΐδης σε οξικό οξύ. Στον άνθρωπο, είναι γνωστά τρία γονίδια που κωδικοποιούν τα αντίστοιχα ένζυμα ALDH1A1, ALDH2, και ALDH1B1, τα οποία είναι μέλη της ευρύτερης ομάδας των αφυδρογονασών της ακεταλδεΐδης. Οι Matsuda, et al. (2006) [6] σε μια ενδιαφέρουσα έρευνα που διεξήγαγαν προκειμένου να εξετάσουν αν υπάρχει κάποια πιθανή σχέση μεταξύ των ανωτέρω γονιδίων και των βλαβών του DNA που προέρχονται από ακεταλδεΐδη, προσδιόρισαν τα σύμπλοκα ακεταλδεΐδης-DNA στο DNA από δείγματα αίματος αλκοολικών ασθενών. Αυξημένες βλάβες στο DNA βρέθηκαν στους αλκοολικούς με ανεπάρκεια στο ένζυμο ALDH2.



**Σχήμα 1.** Ο μεταβολισμός της αιθανόλης στον ανθρώπινο οργανισμό (συνοπτικά)

Πέρα από αυτό, σύμφωνα με τον Brooks, et al. (2000) [7] νευροραδιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι εγκέφαλοι των χρόνιων αλκοολικών ατόμων υφίστανται απώλεια όγκου (ατροφία) τόσο της γκρίζας όσο και της λευκής ουσίας. Η χρόνια κατάχρηση του αλκοόλ συνεπάγεται αυξημένα επίπεδα ελευθέρων ριζών και προϊόντων λιπιδικής υπεροξειδωσής στους νευρώνες, τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα βλαβών DNA που αναστέλλουν τη γονιδιακή έκφραση. Επιπλέον, στην μελέτη των Mutlu-Türkoğlu, et al. (2000) [8] οι βλάβες του DNA στα λεμφοκύτταρα ασθενών με αλκοολισμό συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες βλάβες του DNA σε μη αλκοολικούς μάρτυρες. Τα επίπεδα των βλαβών του DNA στους αλκοολικούς ασθενείς βρέθηκαν να είναι υψηλότερα, όπως και τα επίπεδα της μαλονδιαλδεΐδης (MDA), η οποία αποτελεί βιοδείκτη του οξειδωτικού στρες. Αξίζει να σημειωθεί πως η έλλειψη (deletion) είναι μια μετάλλαξη στην οποία ένα τμήμα ενός χρωμοσώματος ή μια αλληλουχία DNA απομακρύνεται κατά την αντιγραφή του DNA. Ο σκοπός της έρευνας των Fromenty, et al. (1995) [9] ήταν να διερευνηθεί η παρουσία ή όχι μιας έλλειψης στο ηπατικό μιτοχondριακό DNA αλκοολικών ασθενών και μη αλκοολικών μαρτύρων αντίστοιχης ηλικίας. Η έλλειψη βρέθηκε στο μεγαλύτερο ποσοστό των αλκοολικών με μικροφουσαλιδώδη στεάτωση (μια βλάβη που σχετίζεται με μειωμένη λειτουργικότητα των μιτοχondρίων και μπορεί να οφείλεται στην κατάχρηση αλκοόλ), αλλά δεν βρέθηκε σε κανέναν από τους μη αλκοολικούς ασθενείς συγκρίσιμων ηλικιών οι οποίοι είχαν άλλες ηπατικές νόσους ή φυσιολογική ιστολογία ήπατος. Η επαγόμενη από την κατάχρηση του αλκοόλ βλάβη στο μιτοχondριακό DNA μπορεί να συντελεί στην ύπαρξη της μικροφουσαλιδώδους στεάτωσης σε ορισμένους αλκοολικούς.

Πρέπει ακόμη να σημειωθεί ότι στη μελέτη του Brooks, et al. (1997) [10] η χρόνια κατάχρηση αλκοόλ συνεπάγεται διάφορα τοξικά αποτελέσματα, όπως βλάβες του ήπατος και του εγκεφάλου, καθώς και άλλων οργάνων και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων τύπων καρκίνου. Η κατανάλωση αλκοόλ από έγκυες γυναίκες μπορεί ενδεχομένως να βλάψει το έμβρυο. Όλες αυτές οι τοξικές επιδράσεις εστιάζουν στην πιθανότητα ότι τα τοξικά αποτελέσματα της αιθανόλης μεσολαβούν, τουλάχιστον εν μέρει, από βλάβες στο DNA, οι οποίες προκαλούνται από βλαπτικά για το DNA μόρια, τα οποία παράγονται από την κατανάλωση και το μεταβολισμό της αλκοόλης (ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, προϊόντα λιπιδικής υπεροξειδωσής και ακεταλδεΐδη). Ακόμη, όπως αναφέρει ο Kruman, et al. (2012) [11] η χρόνια κατάχρηση αλκοόλ συνεπάγεται συσσώρευση βλαβών DNA, η οποία οδηγεί σε γενωμική αστάθεια και θάνατο νευρώνων. Η αλκοολο-επαγόμενη γενωμική αστάθεια είναι ένας γενετικός μηχανισμός ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε νευροεκφυλισμό. Επιπρόσθετα στη μελέτη των Maffei, et al. (2002) [12] χρησιμοποιήθηκαν τεστ ανίχνευσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών (XAN) και ανίχνευσης μικροπυρήνων (ΜΠ), ώστε να εκτιμηθεί η βλάβη του DNA σε περιφερικά λεμφοκύτταρα από αλκοολικούς, αλκοολικούς σε αποχή από τα οιοπνευματώδη, και υγιείς μάρτυρες. Η σύνθεση των τριών ομάδων ήταν αρκετά όμοια αναφορικά με το φύλο, την ηλικία και τις συνήθειες του καπνίσματος. Μια σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στις συχνότητες των (XAN) και (MN) στα λεμφοκύτταρα των αλκοολικών συγκριτικά τόσο με τους μάρτυρες όσο και με τους αλκοολικούς σε αποχή. Οι συχνότητες εμφάνισης των βιοδεικτών (XAN) και (MN) στους αλκοολικούς με αποχή ήταν παρόμοιες με τις αντίστοιχες των μαρτύρων. Πρέπει ακόμη να σημειωθεί ότι στην εργασία των Fang, et al. (1997) [13] διερευνήθηκε η επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ στην παραγωγή προσθέτων-συμπλόκων (ΠΣ) στο DNA (DNA adducts) της ακεταλδεΐδης. Το DNA απομονώθηκε από κοκκιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα τα οποία λήφθηκαν από αλκοολικούς ασθενείς και υγιείς μάρτυρες. Παρατηρήθηκε μια μεγάλη διαφορά στα επίπεδα των (ΠΣ) μεταξύ αλκοολικών και μαρτύρων. Ειδικότερα, τα μέσα επίπεδα (ΠΣ) του DNA τόσο των κοκκιοκυττάρων και όσο και των λεμφοκυττάρων στους αλκοολικούς ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα συγκριτικά με τα αντίστοιχα επίπεδα στους μάρτυρες.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, φαίνεται ότι τα αλκοολικά άτομα έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα βλαβών στο DNA, όπως τεκμηριώνεται με τη χρήση πολλών βιολογικών δεικτών. Η σημαντικότερη ίσως παράμετρος που είναι υπεύθυνη για την αύξηση των βλαβών του DNA στους αλκοολικούς είναι το οξειδωτικό στρες. Εντούτοις, ο σχεδιασμός επιπρόσθετων μελετών μοριακής επιδημιολογίας για την πιο ενδελεχή και στοιχειοθετημένη διαλεύκανση της σχέσης βλαβών DNA και αλκοολισμού είναι αναγκαίος.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Delimaris I. DNA damage in obesity: a short review. *E-Journal of Science and Technology*, 2019;14(5), 23-27.
2. Delimaris I. A. Investigation of the clinicobiological features of the relationship between DNA damage and depression. *Scientific Chronicles* 2019; 24(4): 454-459.
3. Καρρά Α, Σαρίδη Μ, Σουλιώτης Κ. Αλκοόλ και αλκοολισμός: μια σύγχρονη απειλή στο χώρο της υγείας. *Ελληνικό Περιοδικό της Νοσηλευτικής Επιστήμης* 2014, 7(1): 27-36.
4. Kandi, S., Deshpande, N., Pinnelli, V. B. K., Devaki, R., Rao, P., & Ramana, K. (2014). Alcoholism and its role in the development of oxidative stress and DNA damage: An Insight. *Am. J. Med. Sci. Med*, 2, 64-66.
5. Garaycochea, J. I., Crossan, G. P., Langevin, F., Mulderrig, L., Louzada, S., Yang, F., ... & Stratton, M. R. (2018). Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells. *Nature*, 553(7687), 171-177.
6. Matsuda, T., Yabushita, H., Kanaly, R. A., Shibutani, S., & Yokoyama, A. (2006). Increased DNA damage in ALDH2-deficient alcoholics. *Chemical research in toxicology*, 19(10), 1374-1378.
7. Brooks, P. J. (2000). Brain atrophy and neuronal loss in alcoholism: a role for DNA damage?. *Neurochemistry international*, 37(5-6), 403-412.
8. Mutlu-Türkoğlu, Ü., Doğru-Abbasoğlu, S., Aykaç-Toker, G., Mirsal, H., Beyazyürek, M., & Uysal, M. (2000). Increased lipid and protein oxidation and DNA damage in patients with chronic alcoholism. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 136(4), 287-291.
9. Fromenty, B., Grimbirt, S., Mansouri, A., Beaugrand, M., Erlinger, S., Rötig, A., & Pessayre, D. (1995). Hepatic mitochondrial DNA deletion in alcoholics: association with microvesicular steatosis. *Gastroenterology*, 108(1), 193-200.
10. Brooks, P. J. (1997). DNA damage, DNA repair, and alcohol toxicity – a review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 21(6), 1073-1082.
11. Kruman, I. I., Henderson, G. I., & Bergeson, S. E. (2012). DNA damage and neurotoxicity of chronic alcohol abuse. *Experimental Biology and Medicine*, 237(7), 740-747.
12. Maffei, F., Forti, G. C., Castelli, E., Stefanini, G. F., Mattioli, S., & Hrelia, P. (2002). Biomarkers to assess the genetic damage induced by alcohol abuse in human lymphocytes. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 514(1-2), 49-58.
13. Fang JL, Vaca CE. Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral WBC's of alcohol abusers. *Carcinogenesis*. 1997; 18: 627-32.

## *Clinicobiological perspective of the potential relationship between DNA damage and alcoholism*

**Ioannis Delimaris**

Dr. Med. Sci, MSc (ClinChem), BSc (BiolSc), PGCE, QTS. Biologist NKUA, Athens, Greece

### **ABSTRACT**

The purpose of the present study is a clinicobiological perspective of the possible relationship between DNA damage and alcoholism. The study material included articles on the topic found in international databases, such as Google Scholar and Pubmed, using the appropriate keywords: DNA damage, alcoholism, alcohol, oxidative stress, and a combination of these. Alcoholics appear to be more likely to show increased levels of DNA damage, as documented by the use of many biomarkers. However, the design of additional molecular epidemiology studies is needed to fully clarify this relationship.

*Keywords:* DNA damage, alcoholism, alcohol, oxidative stress, biological markers

### *Citation*

**I. Delimaris. Clinicobiological perspective of the potential relationship between DNA damage and alcoholism. Scientific Chronicles 2020; 25(1): 148-153**