

GENETICA E ALCOLISMO: dalla ricerca, alla clinica, alla prevenzione.

M. Cibir, V. Zavan
Servizio di Alcolologia - Ser.T.
U.L.S.S. 13 - Dolo Ve

RIASSUNTO

Lo scopo di questo lavoro è presentare lo stato attuale degli studi genetici sulla Dipendenza Alcolica e di esaminare se tali indagini permettano una comprensione più precisa dell'eterogeneità diagnostica di questo disturbo. Vengono quindi presentati i risultati più significativi emersi negli ultimi anni relativamente a studi familiari, studi adottivi, markers di vulnerabilità genetica, genetica molecolare. Vengono inoltre discusse alcune possibili implicazioni dei risultati di tali studi rispetto all'approccio clinico all'alcolismo ed alla sua prevenzione.

Introduzione

La famiglia è l'unità di base implicata nella trasmissione del patrimonio genetico e culturale, ed è inoltre il luogo in cui si strutturano e si sviluppano le prime esperienze emozionali e psicologiche dell'individuo. Non desta dunque meraviglia che la famiglia sia oggi considerata assai importante nello sviluppo dei Disturbi mentali in senso esteso, e nella fattispecie dei Disturbi da Uso di Sostanze. L'aggregazione familiare di una malattia può essere postulata quando la prevalenza del disturbo è più alta fra i familiari dei casi rispetto al controllo, o della popolazione da cui il caso è selezionato, oppure quando la distribuzione della malattia nei familiari è coerente con un conosciuto pattern genetico. L'aggregazione familiare di una malattia non significa comunque che la sua origine sia genetica. Numerosi studi hanno dimostrato che fattori genetici ed ambientali possono contribuire all'eziologia delle malattie psichiatriche (1). Un fattore di rischio genetico (marker di vulnerabilità genetica) è un tratto che viene ereditato e che presenta un'associazione con una malattia. Tale tratto può essere determinato da un gene a locus singolo conosciuto (per esempio il sistema HLA) oppure essere misurato quantitativamente e qualitativamente senza però che si conoscano le modalità di trasmissione genetica. I fattori di rischio ambientali possono essere biologici (es. infezioni, alimentazione...) e/o psicosociali (es. temperamento, stress, apprendimento sociale).

Attualmente si tende a pensare che la vulnerabilità a sviluppare un disturbo psichiatrico derivi dall'effetto congiunto dei fattori di rischi genetici e di quelli

ambientali. La vulnerabilità alla malattia varia dunque sia in funzione della maggiore o minore penetranza del genotipo, sia delle caratteristiche protettive o predisponenti dell'ambiente.

Benché i dati forniti dagli studi familiari non permettano di comprendere l'entità della variazione genetica essi sono comunque importanti per diversi motivi. In primo luogo essi possono fornire una migliore comprensione dell'eterogeneità diagnostica, identificando sottogruppi omogenei: un esempio di tale funzione verrà fornito in questa sede illustrando il modello di Cloninger ed al. (7). In secondo luogo gli studi familiari possono dare informazioni sulla variazione delle espressioni di uno o più geni associati con un tratto fenotipico. Questa proprietà degli studi familiari può portare a più precise descrizioni cliniche dei disturbi, come essi si manifestano nella personalità, nei sintomi o nel funzionamento sociale, su fattori di rischio o "protettivi" del disturbo.

Gli studi genetico-familiari hanno avuto un impetuoso sviluppo nell'ultimo quindicennio, e progressi tra i più significativi si sono registrati proprio nello studio della Dipendenza Alcolica. I più recenti studi di genetica molecolare sembrano aprire prospettive nuove nella comprensione dei più fini meccanismi di questi fenomeni, anche se per lo più i risultati non possono essere considerati come definitivi.

Le attuali conoscenze rispetto ad una trasmissione genetica dell'alcolismo riconoscono l'importanza di una predisposizione o vulnerabilità genetica a probabile trasmissione poligenica o, in alternativa, dominante ad incompleta penetranza su cui fattori ambientali si inseriscono con forza variabile (2-3).

STUDI FAMILIARI

Le osservazioni inerenti l'aggregazione familiare della malattia alcolica, oltre ad essere state le prime in senso temporale, sono anche al momento attuale i più univoci. Negli ultimi 85 anni più di 100 studi hanno mostrato che l'abuso alcolico è familiare. Cotton (4) ha riassunto i dati sulle famiglie di 6251 alcolodipendenti e 4083 non alcolodipendenti osservati in 39 studi nell'arco di 40 anni. Dal 20 al 55 % degli alcolisti ha almeno un familiare di primo grado con problemi alcolcorrelati, contro una frequenza che varia dall'1 all'11% nei familiari di soggetti non alcolodipendenti. Tali frequenze concordano con uno studio del nostro gruppo, ove riportiamo problemi di abuso alcolico nel 20% dei familiari di primo grado di pazienti alcolodipendenti (5).

Sono state inoltre rilevate differenze cliniche tra i pazienti alcolisti con storia familiare positiva (SF+) e negativa (SF-). Le più robuste associazioni tra SF+ riguardano l'età precoce d'insorgenza dell'abuso alcolico e la presenza di Disturbo Antisociale di Personalità. Queste associazioni sono state trovate in quasi tutti gli studi e sembrano suggerire una autonomia nosografica dell'alcolismo "familiare". Tale quadro presenta interessanti analogie con l'alcolismo tipo II, descritto negli studi adottivi (7) (Tabella 1). I pazienti SF+ presentano inoltre una maggiore frequenza di disturbi della condotta e di iperattività nell'infanzia; vi sono inoltre differenze riguardanti talune funzioni cognitive, quali disturbi dell'apprendimento e della memoria.

STUDI ADOTTIVI

Gli studi familiari non permettono di separare i fattori genetici da quelli ambientali nella patogenesi dell'alcolismo. Per ottenere informazioni di questo tipo è necessario effettuare studi adottivi, cioè indagini condotte in situazioni in cui la precoce adozione permette di "isolare" la componente genetica, proveniente, ovviamente, dai genitori biologici, da quella "ambientale", fornita dalla famiglia adottante e dall'ambiente attorno a quest'ultima. Ulteriori informazioni su questo argomento sono fornite dagli studi che confrontano il comportamento alcolico ed i suoi correlati in gemelli omozigoti, dal patrimonio genetico perfettamente identico, e dunque nei quali le eventuali differenze possono avere solo origine ambientale, e gemelli dizigoti.

Particolare attenzione è stata dedicata nei paesi nordici negli scorsi decenni alla valutazione di ampie popolazioni di soggetti adottati o di coppie gemellari. Dalle prime ricerche scandinave sugli adottati in Copenhagen di Goodwin (8) e le seguenti di Cloninger a Stoccolma (7), alle più recenti americane degli "Iowa adoption studies" di Cadoret (9) la rilevazione di un maggior rischio di sviluppare alcolismo in figli maschi di alcolisti dati in adozione rispetto a controlli è sostanzialmente concorde.

Particolare attenzione merita lo "Stockholm Adoption Study": tale studio non si è proposto infatti di esaminare solo la l'ereditarietà dell'alcolismo, ma anche il ruolo dell'eterogeneità biologica e clinica e, e l'interazione dei fattori di rischio genetici ed ambientali. Una valutazione complessiva di questi dati, oltre che mostrare che la frequenza di abuso alcolico negli adottati con padre biologico Alcolista (AD) era del 20% contro il 6% degli adottati con padre biologico non AD, ha portato ad ipotizzare tipi diversi di alcolismo con caratteristiche cliniche, ambientali e genetiche diverse (Tabella 1) (7-10).

A questi primi studi ne seguono molti altri tra cui uno su gemelli veterani della II guerra mondiale, sino ai più recenti progetti di valutazione globale dell'influenza genetica su ampie coorti, quali ad esempio gli americani "CARTA" (Colorado Alcohol Research on Twins and Adoptees project), o all'australiano del NH&MRC (Australian National Health and Medical Research Council twin studies) (11-12).

Altri studi indicano una concordanza nella presenza di alcolismo, altri disturbi da uso di sostanze e altri disturbi mentali, suggerendo che l'influenza genetica sia meno specifica di quanto suggerito dalle evidenze precedenti (13).

Il focus delle più recenti ricerche verte principalmente non tanto sulla dimostrazione della vulnerabilità genetica, genericamente accettata nonostante alcune discordanze rispetto alle diversità legate al sesso (14), quanto sul suo peso nel determinismo della malattia alcolica rispetto alla componente ambientale, o sulla identificazione di sottotipi caratterizzati da tratti ereditari.

Le difficoltà legate a questo tipo di ricerche sono maggiormente comprensibili se si considera la attuale mancata precisa conoscenza di che cosa venga ereditato, quali geni siano coinvolti, per cosa codifichino e che cosa regolino.

Tabella 1: I tre tipi genetico - familiari di abuso secondo Cloninger et al.

Definizione	Maschio	Femmina
Limitato all'ambiente	ALCOLISMO: media gravità, inizio età adulta, non criminalità	ALCOLISMO, media gravità età adulta, non criminalità
Limitato ai maschi	ALCOLISMO: decorso ricorrente, età giovanile, criminalità , familiarità (Tipo II)	SOMATIZZAZIONE, bassa bassa frequenza, sintomatologia polimorfa
Disturbo antisociale con alcolismo	Criminalità. Int. acuta	

Il modello animale e la biologia molecolare

Gli studi su animali sono principalmente effettuati su ratti, seppure altre specie non siano disdegnate soprattutto per studi su reazione agli stimoli sostanza-correlati (genetica comportamentale).

I ratti di per se non bevono alcolici, ma se sottoposti a precise situazioni laboratoristiche o selezionati come linea genetica con una particolare disposizione all'assunzione di alcol si possono ottenere ratti bevitori (alcohol preferring) assai utili per studi di questo tipo (15).

I ratti preferring non solo possono essere utilizzati per osservarne le reazioni comportamentali sotto effetto dell'alcol, ma anche per poter definire i correlati neurotrasmettitoriali del comportamento attraverso tecniche quale la microdialisi cerebrale o per osservare l'effetto sull'assunzione di alcol dopo trattamento con farmaci che possono modificarla .

Altri studi su animali utilizzano tecniche di mappaggio genomico, sonde geniche, tecniche di linkage e quanto altro la moderna genetica mette a disposizione.

La neurotrasmissione

Gli studi su animali indicano che nella trasmissione genetica sono coinvolti principalmente i sistemi dopaminergico, serotoninergico ed opiatergico.

E' stato ipotizzato che l'introito alcolico cronico possa essere mediato da un deficit della neurotrasmissione serotoninergica esprimendosi come anormalità

biochimica geneticamente trasmessa, in accordo quindi anche con la classificazione clinica di alcolismo tipo II di Cloninger (16-17).

Il ruolo degli antagonisti degli oppioidi sull'introito alcolico è da più parti sostenuto e l'osservazione che soggetti ad alto rischio familiare per alcolismo abbiano livelli basali di β endorfine inferiori alla norma e con una maggior sensibilità al loro rilascio dopo assunzione di alcol fa presumere una mediazione del sistema endorfinergico nel mantenimento dell'assunzione alcolica in soggetti più sensibili (18-19).

I diversi sistemi neurotrasmettitoriali avrebbero comunque una organizzazione “ad imbuto”, confluyendo tutti su effettori dopaminergici appartenenti al sistema mesolimbicocorticale ed influenzandone l'attività. Il craving e la perdita di controllo che costituiscono secondo le attuali concezioni il “core” dei Disturbi da uso di sostanze, sarebbero dunque legati principalmente a quest'ultima funzione.

Ratti originati da ceppi alcopreferenti mostrano fin dalla prima assunzione di etanolo una maggiore attività elettrica di tale sistema ed una maggior increzione di dopamina nella corteccia prefrontale e frontale.

I sistemi dopaminergici, ed in particolare i recettori della dopamina sono stati particolarmente studiati allo scopo di individuarne il possibile ruolo come “sede” della trasmissione genetica della appetizione all'etanolo.

Così Noble sostiene la presenza di una variante allelica denominata A1 del gene del recettore della dopamina quale causa di una forma grave di alcolismo umano, come dimostrato da studi di genetica molecolare su tessuti necroscopici derivati da alcolisti deceduti e sulla revisione di letteratura (2). I dati in questo senso non sono tuttavia sempre concordanti.

Marker biologici

Il tentativo di individuare caratteristiche biologiche che possano indicare una predisposizione all'alcolismo ha portato a identificare una serie di potenziali marker. L'anormalità dell'onda P300 nell'EEG di figli di alcolisti è stata vista precedere l'esposizione all'alcol (20), e di poter essere utilizzata per discriminare l'alto rischio sia maschile che femminile (21).

Variazioni nella increzione di tireotropina, cortisolo, prolattina, adrenalina sono state rilevate nei figli maschi di alcolisti, sia nei valori basali, sia sotto stimolo. Gli effetti cognitivi e motori di una dose di etanolo sono maggiori nei figli di alcolisti (22-23-24).

In una rilevante quota dei soggetti di razza asiatica è stata dimostrata la presenza di una variante allelica di Aldeide deidrogenasi (ALDH) che comporta effetti sgradevoli dovuti all'accumulo di acetaldeide dopo assunzione di alcol. Il polimorfismo non solo della ALDH, ma anche della Alcol Deidrogenasi è stato rilevato essere importante per lo sviluppo di alcolismo e/o epatopatia alcolica nei giapponesi. La minore gradevolezza dell'alcol porterebbe ad una minor ingestione nonostante la presenza dell'effetto psicoattivo (26-27).

Talune caratteristiche biologiche , geneticamente determinate e quindi presenti prima dell'esposizione all'etanolo, sembrano dunque correlate a predisposizione o protezione rispetto allo sviluppo di dipendenza o abuso alcolico. Ove la relazione tra tali tratti e il potus venisse dimostrata, si aprirebbe un importante dibattito sulla possibilità di una prevenzione primaria mirata dell'alcolismo e dei problemi alcolcorrelati.

CONCLUSIONI

Non è tra gli scopi di questo scritto esaurire il complesso argomento dei rapporti tra alcolismo, familiarità e genetica, terreno assai vasto, dalle numerose implicazioni teoriche e pratiche. Lo studio della genetica dell'alcolismo è stato uno dei capisaldi da cui sono partite numerosissime ricerche di genetica psichiatrica o, in senso lato, comportamentale.

Siamo in grado oggi di affermare che l'alcolismo non è solo caratterizzato da una distribuzione familiare, ma che tale distribuzione non è giustificata solo da motivi ambientali: in essa gioca un ruolo anche la trasmissione genetica. Quale sia tale ruolo è incerto, e probabilmente variabile nelle diverse situazioni. Si tratta dunque di una vulnerabilità a probabile trasmissione poligenica , o in alternativa, dominante ad incompleta penetranza, ove l'intervento di fattori ambientali (per lo meno la disponibilità di etanolo!) è necessario per determinare il fenotipo "alcolismo".

Incerto è pure quali siano le variabili biologiche attraverso cui si esprime la predisposizione genetica. Nei ratti selezionati geneticamente per la caratteristica di bere spontaneamente soluzione idroalcolica (alcolpreferenti o "preferring") si riconosce una maggiore increzione corticale di dopamina a seguito dell'assunzione di etanolo: in una visione antropomorfa si potrebbe dire che in questi ratti l'alcol ha un maggiore "effetto" rispetto ai ratti non bevitori. Anche in giovani figli maschi di alcolisti è stato descritto un maggior effetto di una dose di etanolo su talune funzioni cognitive e motorie. D'altra parte la eredità di una forma dell'enzima Aldeide Deidrogenasi a bassa attività, diminuendo l'appetibilità dell'etanolo ha un effetto "protettivo".

Secondo un consistente numero di studi la presenza di una predisposizione genetica all'etanolo si associa a specificità cliniche e biologiche, quali la maggior impulsività, l'esordio in età giovanile, la carenza di monoamminossidasi piastrinica: specificità tali da caratterizzare almeno due sottotipi di alcolisti. Le caratteristiche genetico-familiari sono tra i fattori più spesso considerati nel tentativo di delineare tipologie differenti di alcolisti, che rispondano in maniera selettiva a differenti trattamenti, in particolare farmacologici.

Un consistente numero di studi indica nei figli maschi di alcolisti maschi i soggetti in cui la vulnerabilità genetica si esprime in maniera maggiore. In questi soggetti sono stati identificati numerosi tratti biologici antecedenti l'uso di etanolo. Se al follow up venisse dimostrato che i soggetti positivi per questi marcatori sviluppano

alcolismo in percentuale maggiore, si potrebbero identificare precocemente e in maniera assai accurata soggetti ad “alto rischio”. A questi soggetti potrebbe essere indirizzata una “prevenzione primaria” finalmente mirata e scientificamente giustificata, attraverso ad esempio, un counselling educativo alle persone ed alle famiglie.

Non ci nascondiamo le difficoltà, sia di ordine pratico che di ordine etico, di questa ipotesi: tali difficoltà sono comuni a tutte le malattie a trasmissione poligenica, basti pensare al campo oncologico. Questa consapevolezza non ci allontana tuttavia dall’idea che la prospettiva delineata potrebbe costituire l’unica vera prevenzione, oltre che un modello di studio ed intervento per altri disturbi mentali e comportamentali. La genetica dell’alcolismo costituisce in conclusione un campo degno di essere tenuto nella massima attenzione da parte dei ricercatori sia per un evidente interesse speculativo, sia per i risvolti pratici che ci prospetta.

BIBLIOGRAFIA

1. Murphy E.A., A geneticist’s approach to psychiatric disease., Psychol. Med., 17, 805-815, 1987.
2. Schuckit M.A., A clinical model of genetic influences in alcohol dependence, Journal of Studies on Alcohol, 55, 1, 5-17, 1994.
3. Noble E.P., The D2 dopamine receptor gene: a review of association studies in alcoholism, Behaviour Genetics, 23, 2, 119-129, 1993.
5. Cotton N.S., The familial incidence of alcoholism, J. Stud. Alcohol, 40, 86-116, 1979.
6. Canton G., Bertinaria A., Giannini L., Cibi M., Gallimberti L., La storia familiare può contribuire alla comprensione dell’eterogeneità diagnostica della Dipendenza Alcolica?, Rassegna Studi Psichiatrici, 76/4, 1-8, 1987.
7. Cloninger C.R., Bohman M., Sigvardsson S., Inheritance of alcohol abuse - cross fostering analysis of adopted men. Arch.Gen. Psychiatry, 38, 861-868, 1981.

8. Goodwin D.W., Schulsinger F., Moller N., Hermansen L., Guze S.B., Drinking problems in adopted and nonadopted sons of alcoholics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 31, 164-169, 1974.
9. Cadoret R.J., Troughton E., O'Gorman T.W., Genetic and environmental factors in alcohol abuse and antisocial personality. *J. Stud. Alcohol*, 48, 1-8, 1987.
10. Cloninger C.R., Reich T., Sigvardson S., von Knorring A-L. Bohman M., Effects of changes in alcohol use between generations on inheritance of alcohol abuse. "Alcoholism: Origins and outcome", Rose and Barrett eds., Raven Press, New York, 1988.
11. Heath A.C., Phil D., Genetic influences on alcoholism risk, *Alcohol, Health & Research World*, 19, 3, 166-171, 1995.
12. Heath A.C., Martin N.G., Genetic influence on alcohol consumption patterns and problem drinking: results from the Australian NH&MRC twin panel follow up survey, *Ann. N Y Acad. Sci.*, 708, 72-85, 1994.
13. Pickens R.W., Svikis D.S., McGue M., LaBuda M., Common genetic mechanisms in alcohol, drug, and mental disorder comorbidity. *Drug Alcohol Dependence*, 39, 129-138, 1995.
14. Hill S.Y., Vulnerability to alcoholism in women. Genetic and cultural factors, *Recent Dev. Alcohol*, 12, 9-28, 1995.
15. Fadda F., Gessa G.L., Modelli animali dell'intossicazione alcolica: nuove prospettive. *Alcolologia*, 1,3, 181-186, 1989.
16. Le Marquand D., Phil R.O., Benkelfat C., Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: clinical evidence, *Biological Psychiatry*, 36, 326-337, 1994.
17. Le Marquand D., Phil R.O., Benkelfat C., Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: findings of animal studies, *Biological Psychiatry*, 36, 395-421, 1994.
18. Gianoulakis C., De Waele J.P., Thavundayil J., Implication of the endogenous opioid system in excessive alcohol consumption, *Alcohol*, 13, 1, 19-23, 1996.
19. Di Chiara G., Aquas E., Tanda G.L., Ethanol as a neurochemical surrogate of conventional reinforcers: the dopamine-opioid link, *Alcohol*, 13, 1, 13-17, 1999.

20. Begleiter M., Porjesz B., Bihari B., Kissin B., Event-related brain potentials in boys at risk of alcoholism . Science, 227, 1493-1496, 1984.
21. Hill S.Y., Muka D., Steinhauer S., Locke J., P300 amplitude decrements in children from families of alcoholic female probands, Biology Psychiatry, 38, 9, 622-632, 1995.
22. Schuckit M.A., Gold E., Risch C., Plasma cortisol level following ethanol in sons of alcoholics and controls. Arch. Gen. Psychiatry, 44, 942-945, 1987.
23. Schwartz C.M., Drews V., Cadoret R., Decreased epinephrine in familial alcoholism. Arch. Gen. Psychiatry, 40, 938-941, 1987.
24. Garbutt J.C., Miller L.P., Mundle L., Mason G.A., thyrotropin and prolactin response responses thyrotropin-releasing hormone in young men at high or low risk for alcoholism. Alcoholism: Clin. Exp. Res., 60, 5, 1133-1140, 1995.
25. Cimin M., Gentile N., Markers biologici di consumo e di vulnerabilità genetica. "La dipendenza Alcolica" ARFI Ricerca Monografia 1, Padova, 1988.
26. Tanaka F., Shiratori Y., e coll., High incidence of ADH 2,1/ALDH 2,1 genes among Japanese alcohol dependents and patients with alcohol liver disease, Hepatology, 23, 2, 234-239, 1996.
27. Burra P., Mioni D., Naccarato R., Alcoholism and alcoholic liver disease: the role of genetic factors. Alcologia, 7, 2, 93-96, 1995 .