



Rola β -endorfiny w uzależnieniu od alkoholu

The role of β -endorfin in alcohol addiction

JADWIGA ZALEWSKA-KASZUBSKA, ELŻBIETA CZARNECKA

Z Zakładu Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE. *Cel* – przybliżenie roli β -endorfiny w zespole zależności alkoholowej. *Poglądy* – β -endorfina, endogenny peptyd opioidowy wpływa na mezolimbiczny układ nagrody, który odgrywa najważniejszą rolę w rozwoju uzależnień. Układ ten składa się z układu wzmocnienia pozytywnego (nagroda) i negatywnego (kara). Zachwianie równowagi pomiędzy tymi dwoma układami prowadzi do chęci poszukiwania środków w celu jej przywrócenia. Jednym ze sposobów może być aktywacja endogenego systemu opioidowego. W pracach doświadczalnych i klinicznych wykazano, że alkohol zwiększa stężenie endogennych peptydów opioidowych. Stwierdzono, że u osób o zwiększonym ryzyku nadużywania alkoholu, podstawowy poziom β -endorfiny jest około 50% niższy niż u osób, u których takie ryzyko nie występuje. Po spożyciu alkoholu poziom tego peptydu we krwi szybko wzrasta, kompensując jego deficyt. U alkoholików, zarówno w wczesnym jak i późnym okresie abstynencji poziom β -endorfiny jest również obniżony. Badania na zwierzętach niepreferujących i preferujących etanol, także wykazały różnice w zakresie stężeń β -endorfiny. Prace kliniczne i doświadczalne sugerują, że pewne czynniki genetyczne (mutacje w genach kodujących receptory opioidowe) mogą być przyczyną indywidualnych różnic w skłonności do nadużywania alkoholu. *Wnioski* – Można przypuszczać, że niski poziom β -endorfiny i zmniejszona aktywność opioidowa jest czynnikiem predysponującym do nadużywania alkoholu, a nie konsekwencją jego picia. Problem ten może mieć ważne znaczenie w leczeniu osób uzależnionych.

SUMMARY. *Aim* – to outline the role of β -endorfin in alcohol addiction syndrome. *Review* – β -endorfin, an endogenous opioid peptide, is functionally connected with the mesolimbic reward system playing the most important part in alcohol addiction. The system consists of positive (reward) and negative or aversive (punishment) reinforcement. Imbalance between the two components of the system is responsible for the individual's seeking drugs to restore the balance. One of the ways may involve the endogenous opioid system activation. Clinical observations and laboratory studies have shown that alcohol consumption increases concentration of endogenous opioid peptides. Persons at high risk for alcohol abuse (as determined by their family history), as compared to a low risk group, had by about 50% lower basal plasma β -endorfin concentration. Alcohol consumption results in an increase in this peptide level, compensating for its deficiency. Alcoholics were found to have decreased levels of β -endorfin both in the early and late phase of abstinence. Moreover, laboratory studies indicate differences between alcohol-preferring and alcohol-avoiding animals in β -endorfin levels. Clinical and laboratory observations suggest that certain genetic factors (single-nucleotide polymorphism) may increase the individual's vulnerability to alcohol abuse. *Conclusions* – It is possible that decreased β -endorfin plasma concentrations and decreased activity of the opioid system may facilitate alcohol abuse rather than result from alcoholism. This problem may be important in the treatment of patients with alcohol addiction.

Słowa kluczowe: uzależnienie od alkoholu / β -endorfina / uwarunkowania genetyczne

Key words: alcohol addiction / β -endorfin / single-nucleotide polymorphism

β -endorfina (składająca się z 31 aminokwasów) jest jednym z endogennych peptydów opioidowych wykazującym szcze-

gólnie duże powinowactwo do podtypów μ i δ receptora opioidowego. Jej prekursorem, jak również prekursorem hormonu

adrenokortykotropowego (ACTH) oraz hormonu melanotropowego jest proopiomelanokortyna (POMC). W o.u.n. POMC i powstające z niej pod wpływem enzymów proteolitycznych peptydy, występują głównie w przysadce i jądrze łukowatym podwzgórza (*nucleus arcuatus*). Struktury te wykazują liczne połączenia z tzw. mezolimbicznym układem nagrody. Układ ten składający się z układu wzmocnienia pozytywnego (układ nagrody) oraz układu wzmocnienia negatywnego (układ kary) odgrywa najważniejszą rolę w rozwoju uzależnień od substancji psychoaktywnych, w tym również uzależnienia od etanolu. Zachwianie równowagi pomiędzy tymi dwoma układami prowadzi do chęci szukania substancji w celu jej przywrócenia. Jednym ze sposobów przywrócenia tej równowagi jest aktywacja endogenego systemu opioidowego. Związek pomiędzy przyjmowaniem alkoholu i endogenym systemem opioidowym jest badany od wielu lat zarówno u ludzi, jak i u zwierząt i istnieje wiele dowodów, że alkohol moduluje syntezę lub uwalnianie endogennych peptydów opioidowych [1, 9].

Wiadomo, że alkohol spożywany w sytuacjach kryzysowych zmniejsza uczucie lęku i niepokoju, a także zmniejsza ból fizyczny. Działanie „wzmacniające” etanolu w tym przypadku związane jest prawdopodobnie z kompensowaniem deficytu endogennych opioidów poprzez zwiększenie poziomu β -endorfin w o.u.n. [19].

BADANIA KLINICZNE

Wieloletnie obserwacje kliniczne dowodzą, że u alkoholików w okresie abstynencji występuje niski poziom β -endorfiny we krwi.

Del Arbol i wsp. [1995] badając jej stężenie w osoczu u 70 alkoholików w różnym okresie abstynencji oraz u 80 osób nie pijących (stanowiących kontrolę) stwierdzili, że poziom β -endorfiny był u alkoholików zmniejszony i wynosił ok. 18,6 pg/ml (w grupie kontrolnej wynosił ok. 39,3 pg/ml).

Utrzymał się on na takim poziomie nawet po 10 latach abstynencji. Ten niski poziom β -endorfiny w osoczu jest raczej powodem, a nie rezultatem alkoholizmu. Autorzy nie stwierdzili natomiast żadnego związku pomiędzy piciem alkoholu a poziomem hormonu adrenokortykotropowego i kortyzolu [4]. W innym badaniu wykonanym u alkoholików uzależnionych średnio od 13 lat, przyjętych do szpitala w czasie nie przekraczającym 8 godzin od ostatniego spożycia alkoholu stężenie β -endorfiny było prawie o połowę niższe niż w grupie kontrolnej. Po pięciu tygodniach przymusowej abstynencji podnosiło się do poziomu występującego w grupie kontrolnej. Natomiast badany równocześnie poziom ACTH i met-enkefaliny był podobny u alkoholików, jak i u ludzi nie spożywających alkoholu [18].

Kiefer i wsp. [2002] starali się ocenić związek pomiędzy niepokojem, depresją i niepohamowaną chęcią wypicia alkoholu w okresie abstynencji, a występującym u badanych osób deficytem β -endorfiny. Obserwowali oni 60 alkoholików, u których oznaczano w osoczu poziom β -endorfiny pierwszego i czternastego dnia po odstawieniu alkoholu w porównaniu do 30 zdrowych ochotników. Poziom β -endorfiny był znacznie obniżony zarówno pierwszego, jak i czternastego dnia po odstawieniu alkoholu w porównaniu do grupy kontrolnej. Poziom β -endorfiny był odwrotnie skorelowany ze stanem niepokoju, a im mniejszy był poziom tego peptydu tym większa była niepohamowana chęć wypicia alkoholu. Nie obserwowano natomiast jego związku z depresją [11].

Esel i wsp. [2001] oznaczali osoczowe poziomy β -endorfiny u alkoholików, którzy przyjmowali dziennie średnio ok. 400 g alkoholu, i porównywali je do stężeń występujących u ludzi zdrowych. Badania były przeprowadzane we wczesnej i późnej fazie odstawienia alkoholu. Stwierdzono, że poziom β -endorfiny był obniżony w obu fazach odstawienia alkoholu, pomimo ustępowania zewnętrznych objawów odstawienia. Badany jednocześnie poziom kortyzolu podwyż-

szony we wczesnej fazie odstawienia, normalizował się w fazie późnej (po 4 tygodniach) [5]. Badanie to może świadczyć o tym, że zmniejszony poziom β -endorfiny jest niezależny od zespołu odstawienia i może być przyczyną głodu alkoholowego. Również Marchesi i wsp. [1997] stwierdzili, że u osób uzależnionych zarówno we wczesnej fazie abstynencji (kilka dni), jak po dłuższym okresie odstawienia (kilka tygodni), poziom β -endorfiny w osoczu jest niższy niż u osób niepijących [13].

Epidemiologiczne badania wykazały, że uzależnienia, a w szczególności uzależnienie od opioidów, mają podłoże dziedziczne. Przypuszcza się, że ludzie z genetycznymi predyspozycjami do uzależnienia mają defekt w pewnych genach kodujących peptydy oraz receptory opioidowe. Prace kliniczne i laboratoryjne sugerują, że gen kodujący receptor μ -opiodowy może mieć udział w dziedziczeniu skłonności do rozwoju uzależnienia opiodowego. W genie tym stwierdzono naturalnie pojawiające się mutacje dotyczące pojedynczego nukleotydu, natomiast w przypadku peptydów opiodowych stwierdzono szczególnie dużo mutacji genu kodującego proopiomelanokortynę, co może mieć znaczenie w rozwoju uzależnienia [14].

Bond i wsp. [1998] badali sekwencje DNA u 113 pacjentów uprzednio uzależnionych od heroiny i leczonych metadonem oraz u 39 osób bez uzależnienia, czy nadużywania leków lub alkoholu. Zidentyfikowali oni 5 różnych pojedynczych mutacji w regionie genu kodującego dla receptora μ -opiodowego. Najbardziej dominującą mutacją jest zmiana nukleotydu w pozycji 118 (A118G), w wyniku której w białku receptorowym 40 aminokwasu asparagina został zastąpiony kwasem asparaginowym (N40D; Asp40). Drugą dość często występującą mutacją jest zmiana nukleotydu w pozycji 17 (C17T) powodująca w białku receptorowym zastąpienie szóstego aminokwasu alaniny – waliną (A6V; Val6). W badaniach doświadczalnych wariant Asp40 receptora nie wykazywał zmian powinowactwa dla met-enkefalin

i leu-enkefalin endogennych peptydów opiodowych o małej cząsteczce oraz innych agonistów receptora μ -opiodowego (morfiny, fentanylu, metadonu) oraz jego antagonisty – naloksonu. Jakkolwiek ten wariant receptora wiązał trzy razy silniej β -endorfinę o cząsteczce zawierającej 31 aminokwasów. Ponadto, stwierdzono, że β -endorfina łącząc się z nim trzy razy silniej aktywuje kanały potasowe zależne od białka G [2]. Również w późniejszych badaniach stosując bardziej nowoczesne metody potwierdzono te wyniki [12]. Badania te pokazują, że mutacja w genie dla receptora μ -opiodowego może zmieniać wiązanie i transdukcję sygnału, co może mieć znaczenie w rozwoju uzależnienia.

Podobne spostrzeżenia poczynili również Rommelspacher i wsp. [2001], którzy w badaniach obejmujących 327 pacjentów uzależnionych od alkoholu i 340 zdrowych osób stwierdzili zwiększoną częstość występowania mutacji A118G oraz C17T u osób uzależnionych [17].

Gianoulakis i wsp. [1989] oznaczając poziom β -endorfiny u osób z rodzin, w których od trzech pokoleń występuje uzależnienie od alkoholu (grupa wysokiego ryzyka) oraz z rodzin, w których problem alkoholizmu nie występował (grupa niskiego ryzyka), stwierdzili, że w grupie wysokiego ryzyka podstawowy poziom β -endorfin jest zdecydowanie niższy niż w grupie niskiego ryzyka. Przyjęcie etanolu w dawce 0,5 g/kg m.c. powodowało wzrost poziomu β -endorfiny w grupie wysokiego ryzyka i nie wpływało na ten poziom w grupie niskiego ryzyka. Autorzy stwierdzili ponadto, że podstawowy poziom β -endorfiny w osoczu u alkoholików nie pijących przynajmniej przez 6 miesięcy przed testem był podobny jak u osób z wysokim ryzykiem [6]. W późniejszych badaniach podając wzrastające dawki alkoholu stwierdzono, że wzrost poziomu β -endorfiny w osoczu był zwiększony w sposób zależny od dawki w grupie wysokiego ryzyka, podczas gdy pozostawał nie zmieniony w grupie niskiego ryzyka [8].

Na podstawie wielu badań przeprowadzonych w rodzinach, w których od kilku

pokoleń występowały przypadki alkoholizmu i stwierdzenia w tych rodzinach zmniejszonej aktywności opioidowej [20] oraz nasilonego uwalniania β -endorfin po podaniu alkoholu [8] można sugerować, że oznaczanie poziomu tego peptydu może być pomocne w przewidywaniu wystąpienia uzależnienia.

BADANIA LABORATORYJNE

Związek pomiędzy modulującym wpływem alkoholu na produkcję lub uwalnianie endogennych peptydów opioidowych był przedmiotem wielu badań doświadczalnych. Stwierdzono, że różnice w endogennym systemie opioidowym w różnych regionach mózgu zwierząt preferujących i niepreferujących alkoholu mogą mieć wpływ na skłonność do jego zwiększonego spożywania [10].

Stosując techniki autoradiograficzne oceniono dystrybucję i gęstość receptorów μ -i δ -opiodowych, które mogą pośredniczyć w nagradzaniu i wzmacnianiu działania alkoholu. Badania wykazały, że u myszy preferujących alkohol (C57BL/6) w porównaniu niepreferującymi (DBA/2), gęstość receptorów δ była znamienne wyższa w polu brzusznej nakrywki i jądrze półleżącym, czyli regionach układu limbicznego, biorących udział w pozytywnym wzmocnieniu. Badania te wykazały również różnice w gęstości receptorów μ pomiędzy oboma szczepami myszy [3].

Gianoulakis i wsp. [1992] badając mRNA dla POMC (prekursora β -endorfiny) i zawartość β -endorfiny w różnych regionach mózgu szczurów preferujących i niepreferujących alkoholu stwierdzili, że zawartość β -endorfiny była znamienne wyższa w przegrodzie, a znamienne niższa w jądrze migdałowatym i istocie szarej okołowodociągowej u zwierząt preferujących. U szczurów preferujących alkohol zawartość mRNA dla POMC, ale nie zawartość β -endorfiny była znamienne wyższa w podwzgórzu i płacie pośrednim przysadki, podczas gdy zawartość mRNA dla POMC, jak i zawartość β -endorfiny była znamienne wyższa w przednim płacie przysad-

ki [7]. Po podaniu pojedynczej dawki alkoholu obserwowano wzrost poziomu β -endorfiny w podwzgórzu szczurów oraz spadek jego poziomu w mózdku. Wzrost poziomu tego peptydu jest prawdopodobnie spowodowany zwiększonym jego uwalnianiem z neuronów, a nie wzrostem syntezy, ponieważ nie towarzyszył mu wzrost syntezy proopiomelanokortyny w podwzgórzu [15].

Winkler i wsp. [1995] badając wpływ przewlekłego podawania alkoholu na poziom β -endorfiny i ekspresję genu kodującego dla proopiomelanokortyny (POMC) w przysadce szczurów wykazali, że długotrwałe podawanie alkoholu zmniejsza ekspresję genu kodującego dla POMC, co jest zgodne z teorią deficytu β -endorfiny u alkoholików. Niespodzianką natomiast było stwierdzenie, że poziom β -endorfiny w tym eksperymencie był tylko nieznacznie obniżony [21]. Autorzy uważają, że przyczyną tego może być rozregulowanie potranslacyjnych procesów degradacji lub uwalniania β -endorfiny powodowane przez alkohol.

Oceniając wpływ alkoholu i jego metabolitu aldehydu octowego na sekrecję β -endorfiny w pierwotnych kulturach komórkowych pobranych z płodowych neuronów podwzgórza szczurów zaobserwowano silniejsze i dłużej się utrzymujące działanie aldehydu octowego oraz zmniejszenie ilości żywych komórek. Alkohol nie wpływał na żywotność komórek [16]. Badania te sugerują, że metabolit alkoholu, aldehyd octowy, może mieć jeszcze większy wpływ niż sam alkohol na regulację uwalniania β -endorfiny.

PODSUMOWANIE

Przedstawione dane zarówno z doświadczeń klinicznych, jak i badań na zwierzętach, pozwalają na łączenie uzależnienia od etanolu z funkcją endogenego układu opioidowego, szczególnie β -endorfinowego. W rodzinach z genetycznym ryzykiem alkoholizmu oraz u osób nadużywających alkoholu podstawowy poziom β -endorfiny jest nawet

ok. 50% niższy niż u osób niepijących. Również w okresie abstynencji poziom tego peptydu jest niski.

Badania na zwierzętach potwierdzają obserwacje kliniczne. U szczurów preferujących etanol i niepreferujących go wykazano różnice w zakresie stężeń peptydów opioidowych w strukturach związanych z układem nagrody. W badaniach genetycznych stwierdzono mutacje w genach kodujących receptory opioidowe. Na podstawie wieloletnich badań można przypuszczać, że niski poziom β -endorfiny w osoczu i zmniejszona w wyniku tego aktywność opioidowa jest czynnikiem predysponującym do nadużywania alkoholu, a nie konsekwencją jego picia. Przyjmowanie alkoholu może być więc próbą skompensowania wrodzonych deficytów opioidowego układu nagrody. W leczeniu osób uzależnionych od alkoholu ten problem może mieć zasadnicze znaczenie.

PIŚMIENNICTWO

1. Aguirre JC, del Arbol JL, Rico J, Raya J, Miranda MT. Classification of alcoholics on the basis of plasma beta-endorphin concentration. *Alcohol* 1995; 12: 531–4.
2. Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, Gong J, Schluger J, Strong JA, Leal SM, Tischfield JA, Kreek MJ, Yu L. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9608–13.
3. De Waele JP, Gianoulakis C. Characterization of the mu and delta opioid receptors in the brain of the C57BL/6 and DBA/2 mice, selected for their differences in voluntary ethanol consumption. *Alc Clin Exp Res* 1997; 21: 754–62.
4. Del-Arbol JL, Aguirre JC, Raya J, Rico J, Ruiz-Requena ME, Miranda MT. Plasma concentrations of beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol in drinking and abstinent chronic alcoholics. *Alcohol* 1995; 12: 522–9.
5. Esel E, Softuoglu S, Aslan SS, Kula M, Yabanoglu I, Turan MT. Plasma levels of beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol during early and late alcohol withdrawal. *Alcohol* 2001; 36: 572–6.
6. Gianoulakis C, Beliveau D, Angelogianni P, Meaney M, Thavundayil J, Tawar V, Dumas M. Different pituitary beta-endorphin and adrenal cortisol response to ethanol in individuals with high and low risk for future development of alcoholism. *Life Sci* 1989; 45: 1097–109.
7. Gianoulakis C, de-Waele JP, Kiiannmaa K. Differences in the brain and pituitary beta-endorphin system between the alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats. *Alc Clin Exp Res* 1992; 16: 453–9.
8. Gianoulakis C, Krishnan B, Thavundayil J. Enhanced sensitivity of pituitary beta-endorphin to ethanol in subjects at high risk of alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 250–7.
9. Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology* 1997; 129: 99–111.
10. Jamensky NT, Gianoulakis C. Comparison of the proopiomelanocortin and proenkephalin opioid peptide systems in brain regions of the alcohol-preferring C57BL/6 and alcohol avoiding DBA/2 mice. *Alcohol* 1999; 18: 177–87.
11. Kiefer F, Horntrich M, Jahn H, Wiedemann K. Is withdrawal-induced anxiety in alcoholism based on beta-endorphin deficiency? *Psychopharmacology* 2002; 162: 433–7.
12. La Forge KS, Shick V, Spangler R, Proudnikov D, Yuferov V, Lysov Y, Mirzabekov A, Kreek MJ. Detection of single nucleotide polymorphism of the human mu opioid receptor gene by hybridization or single nucleotide extension on custom oligonucleotide gelpad microchips: potential in studies of addiction. *Am J Med Genet* 2000; 96: 604–15.
13. Marchesi C, Chodera P, Brusamonti E, Volpi R, Coiro V. Abnormal plasma oxytocin and beta-endorphin levels in alcoholics after short and long term abstinence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21: 797–807.
14. Mayer P, Hollt V. Allelic and somatic variations in the endogenous opioid system of humans. *Pharmacol Ther* 2001; 9: 167–77.
15. Popp RL, Erickson CK. The effect of an acute ethanol exposure on the rat brain POMC opioid peptide system. *Alcohol* 1998; 16: 139–48.
16. Reddy BV, Sarkar DK. Effect of alcohol, acetaldehyde and salsolinol on beta-endorphin secretion from the hypothalamic neurons in primary cultures. *Alc Clin Exp Res* 1993; 17: 1261–7.

17. Rommelspacher H, Smolka M, Schmidt LG, Samochowiec J, Hoehe MR. Genetic analysis of the mu-opioid receptor in alcohol-dependent individuals. *Alcohol* 2001; 24: 129–35.
18. Vescovi PP, Coiro V, Volpi R, Giannini A, Passeri M. Plasma beta-endorphin, but not met-enkephalin levels are abnormal in chronic alcoholics. *Alcohol* 1992; 27: 471–5.
19. Volpicelli J, Balaraman G, Hahn J, Wallace H, Bux D. The role of uncontrollable trauma in development of PTSD and alcohol addiction. *Alcohol Res Health* 1999; 23: 256–62.
20. Wand GS, Mangold D, El Diery S, McCaul ME, Hoover D. Family history of alcoholism and hypothalamic opioidergic activity. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1114–9.
21. Winkler A, Roske I, Furkert J, Fickel J, Melzig MF. Effects of voluntary ethanol ingestion on POMC gene expression in the rat pituitary and on the plasma beta-endorphin content. *Alcohol* 1995; 30: 231–8.

*Adres: Dr Jadwiga Zalewska-Kaszubska, Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego,
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź*