

Received: 2012.03.07
Accepted: 2013.05.10
Published: 2013.08.27

Dehydrogenaza alkoholowa – znaczenie fizjologiczne i diagnostyczne

Alcohol dehydrogenase – physiological and diagnostic Importance

Magdalena Łaniewska-Dunaj, Wojciech Jelski, Maciej Szmitkowski

Zakład Diagnostyki Biochemicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Dehydrogenaza alkoholowa (ADH) jest polimorficznym enzymem, występującym w postaci kilkunastu izoenzymów podzielonych na kilka klas, umiejscowionych w różnych narządach. ADH odgrywa znaczącą rolę w metabolizmie wielu ważnych biologicznie substancji, katalizując reakcję utleniania lub redukcji wielu różnorodnych substratów. Najlepiej scharakteryzowaną funkcją ADH jest ochronne działanie przed alkoholem i innymi egzogennymi ksenobiotykami oraz produktami peroksydacji lipidów. Izoenzymy dehydrogenazy alkoholowej uczestniczą także w metabolizmie retinolu i serotoniny. Całkowita aktywność dehydrogenazy alkoholowej jest znacząco wyższa w tkance nowotworowej w porównaniu z tkanką zdrową tych narządów (np. wątroby, żołądka, jelita grubego). Zmiany aktywności poszczególnych izoenzymów ADH w surowicy pacjentów z różnymi nowotworami (szczególnie układu pokarmowego), wydają się mieć związek z ich uwalnianiem z komórek nowotworowych i mogą znaleźć zastosowanie w diagnostyce tych nowotworów. Izoenzymy ADH obecne w surowicy mogą wskazywać na lokalizację nowotworu. Dehydrogenaza alkoholowa może również odgrywać potencjalną rolę jako marker nienowotworowych chorób wątroby (np. wirusowe zapalenie wątroby, niealkoholowa marskość wątroby).

Słowa kluczowe: dehydrogenaza alkoholowa • diagnostyka laboratoryjna

Summary

Alcohol dehydrogenase (ADH) is a polymorphic enzyme, existing in multiple isoenzymes divided into several classes and localized in different organs. ADH plays a significant role in the metabolism of many biologically important substances, catalyzing the oxidation or reduction of a wide spectrum of specific substrates. The best characterized function of ADH is protection against excess of ethanol and some other exogenous xenobiotics and products of lipid peroxidation. The isoenzymes of alcohol dehydrogenase also participate in the metabolism of retinol and serotonin. The total alcohol dehydrogenase activity is significantly higher in cancer tissues than in healthy organs (e.g. liver, stomach, colorectum). The changes in activity of particular ADH isoenzymes in the sera of patients with different cancers (especially of the digestive system) seem to be caused by release of these isoenzymes from cancer cells, and may play a potential role as markers of this cancer. The particular isoenzymes of ADH present in the serum may indicate the cancer localization. Alcohol dehydrogenase may also be useful for diagnostics of non-cancerous liver diseases (e.g. viral hepatitis, non-alcoholic cirrhosis).

Key words: alcohol dehydrogenase • laboratory diagnostics

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1064330>**Word count:** 2772**Tables:** 1**Figures:** –**References:** 50**Adres autorki:** mgr Magdalena Łaniewska-Dunaj, Zakład Diagnostyki Biochemicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Waszyngtona 15a, 15-269 Białystok; e-mail: magdalena.laniewska-dunaj@umb.edu.pl

WSTĘP

Dehydrogenaza alkoholowa (ADH) należy do grupy oksydoreduktaz zależnych od dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (EC 1.1.1.1.), katalizuje odwracalną reakcję utleniania alkoholi do aldehydów i ketonów oraz redukcji aldehydów do odpowiednich alkoholi. Jest to wysoce polimorficzny metaloenzym, zawierający dwa atomy cynku, jeden strukturalny, a drugi w centrum katalitycznym. ADH jest dimerem zbudowanym z dwóch łańcuchów polipeptydowych różnego typu (a, b, g, p, c oraz m), z których każdy składa się z 373 reszt aminokwasowych. ADH u ludzi występuje w postaci kilkunastu izoenzymów podzielonych ze względu na właściwości katalityczne i lokalizację tkankową na 5 klas [1,13]. U innych kręgowców stwierdzono istnienie trzech dodatkowych klas dehydrogenazy alkoholowej, tj. klasy VI u gryzoni [50], VII u kurcząt [36], VIII u żab [42]. Polimorfizm ludzkiej dehydrogenazy alkoholowej przedstawia tabela 1.

Poszczególne izoenzymy ADH kodowane są przez allele zajmujące oddzielne strukturalne loci genów od *ADH-1* do *ADH-7*. Izoenzymy klasy I ADH są zbudowane z podjednostek α , β , γ , kodowanych przez trzy oddzielne strukturalnie loci genowe *ADH-1*, *ADH-2* i *ADH-3*. Wykazano, że loci *ADH-2* i *ADH-3* są polimorficzne, tzn. kodu-

ją trzy łańcuchy β (β_1 , β_2 , β_3), i dwa łańcuchy γ (γ_1 i γ_2) [5]. ADH II jest homodimerem podjednostek polipeptydowych typu π , kodowanych przez loci genowe *ADH-4* [37]. Sekwencja nukleotydowa genu *ADH-5* koduje podjednostki typu χ , z których zbudowany jest izoenzym ADH III [17]. Łańcuchy białkowe typu μ (zwane także σ) kodowane przez gen *ADH-6* wchodzi w skład cząsteczki ADH IV [47]. Klasę V dehydrogenazy alkoholowej tworzy izoenzym, zbudowany z podjednostek o nieznanym składzie i nazwie, kodowany przez gen *ADH-7* [22].

Obecność dehydrogenazy alkoholowej stwierdzono w wielu narządach i tkankach człowieka, ale aż 90% tego enzymu jest umiejscowionych w cytoplazmie hepatocytów. Wątroba jest najbogatszym źródłem izoenzymów klasy I ADH, których aktywność wykazano również w płucach, nerkach i przewodzie pokarmowym. Na podkreślenie zasługuje to, że ekspresja genów izoenzymów klasy I jest uzależniona od fazy rozwoju wątroby osiągając najwyższy poziom aktywności u osób dorosłych w komórkach nabłonkowych [23]. Izoenzym klasy II dehydrogenazy alkoholowej jest swoisty narządowo dla wątroby, w przeciwieństwie do izoenzymu klasy III, który występuje we wszystkich narządach [46]. Izoenzym klasy IV określane jest jako żółdkowa

Tabela 1. Polimorfizm ludzkich izoenzymów ADH [43]

Klasa	Loci genowe	Allele	Podjednostki	Lokalizacja
I	<i>ADH-1</i>	ADH1*1	α	wątroba
	<i>ADH-2</i>	ADH 2*1	β_1	wątroba, płuca
		ADH 2*2 ADH 2*3	β_2 β_3	
II	<i>ADH-3</i>	ADH 3*1	γ_1	wątroba, żółtek, jelito, nerki
		ADH 3*2	γ_2	
III	<i>ADH-4</i>	ADH 4	π	wątroba
IV	<i>ADH-5</i>	ADH 5	c	wszystkie tkanki
V	<i>ADH-6</i>	ADH 6	s lub m	żółtek, przelyk
	<i>ADH-7</i>	ADH 7	-	wątroba, żółtek

ADH ze względu na umiejscowienie w tym narządzie i znaczący udział w metabolizmie pierwszego przejścia etanolu (first pass metabolizm - FPM). Badania immunohistochemiczne błony śluzowej żołądka wykazały, że najwięcej tego enzymu występuje w komórkach powierzchniowych i komórkach szyjki gruczołów śluzowych żołądka, a mniej jest go w głębszych warstwach nabłonka [47]. Aktywność ADH jest różna w poszczególnych częściach żołądka człowieka: najwyższa w trzonie, niższa w odźwierniku a najniższa w dnie [27]. Oprócz żołądka obecność izoenzymu klasy IV stwierdzono w górnym odcinku przewodu pokarmowego, obejmującym przełyk, dziąsła i język [14]. Dehydrogenaza alkoholowa klasy IV nie jest natomiast wykrywana w dolnym odcinku przewodu pokarmowego, tj. w jelicie cienkim, krętym, okrężnicy i odbytnicy, gdzie występuje przede wszystkim izoenzym klasy I ADH [47]. Obecność izoenzymu klasy V wykazano w wątrobie oraz nabłonku błony śluzowej żołądka.

ZNACZENIE FIZJOLOGICZNE ADH

Dehydrogenaza alkoholowa odgrywa najważniejszą rolę w biotransformacji alkoholu etylowego w organizmie człowieka. Katalizuje ona reakcję oksydacji etanolu do aldehydu octowego w obecności dinukletydu nikotynamidoadeninowego. Nie wszystkie jednak izoenzymy biorą udział w tej reakcji w jednakowym stopniu. Alkohol etylowy jest wydajnie utleniany jedynie przez izoenzymy klasy I i IV. Miarą zdolności katalizowania przemian danego substratu przez enzym jest stosunek stałej katalitycznej do stałej Michaelisa (k_{cat}/K_m). W przypadku ADH II wartość k_{cat}/K_m wynosi 0,03, czyli jest bardzo niska, co świadczy, że izoenzym ten utlenia etanol dopiero przy jego wysokim stężeniu. Z kolei izoenzym klasy III ADH – ze względu na swoje właściwości katalityczne – właściwie nie uczestniczy w metabolizmie alkoholu etylowego [43]. Niedawno ukazały się jednak prace mówiące o udziale ADH III w katabolizmie etanolu podczas incydentów ostrego zatrucia alkoholowego, osłabiając w ten sposób objawy i wspomagając działanie ADH I. Haseba i Ohno stwierdzili, że u alkoholików z uszkodzoną wątrobą aktywność ADH III znacząco wzrasta pod wpływem spożywanego alkoholu przy jednoczesnym spadku aktywności izoenzymu klasy I [18]. Główną rolę w metabolizmie etanolu w organizmie człowieka, ze względu na obecność dehydrogenazy alkoholowej, odgrywa wątroba. Utlenianie alkoholu etylowego odbywa się również w żołądku pod wpływem izoenzymu klasy IV ADH. Jest to tzw. metabolizm pierwszego przejścia i odnosi się do metabolizmu, który zachodzi przed osiągnięciem przez ten związek krążenia ogólnoustrojowego [3]. FPM dzięki aktywności ADH IV w żołądku stanowi „barierę chroniącą” przed działaniem systemowym alkoholu zmniejszając ilość etanolu docierającą do tkanek obwodowych. W błonie śluzowej żołądka stosunkowo dużą aktywność (około 5 nmol/min/mg białka) wykazuje dehydrogenaza alkoholowa klasy III i prawdopodobnie również ona uczestniczy w metabolizmie pierwszego

przejścia alkoholu etylowego w żołądku, choć w dużo mniejszym stopniu niż ADH IV [47]. Izoenzym klasy IV dehydrogenazy alkoholowej występuje także w ścianie przełyku, a jego aktywność jest prawie 4 razy większa niż w ścianie żołądka. Jednak mimo styczności błony śluzowej przełyku z alkoholem o stosunkowo dużym stężeniu, kontakt ten jest bardzo krótki, a co za tym idzie sam metabolizm i udział ADH IV w metabolizmie etanolu w przełyku jest znikomy.

Dehydrogenaza alkoholowa wykazuje dużą swoistość substratową i oprócz etanolu katalizuje przemiany wielu innych alkoholi i aldehydów, mających znaczenie fizjologiczne [43]. Alkoholem takim jest retinol wpływający na różnorodne funkcje komórek, głównie przez aktywację receptorów jądrowych, wskutek wiązania kwasu retinowego. Odgrywa on istotną rolę zarówno we wzroście jak i różnicowaniu komórek, co warunkuje prawidłowe funkcje nabłonka oraz proces widzenia. Na podstawie badań właściwości katalitycznych dehydrogenazy alkoholowej stwierdzono, że największe powinowactwo do retinolu spośród izoenzymów ADH mają klasy I i IV, a w mniejszym stopniu klasa II [23]. W powstawaniu kwasu retinowego *in vivo* prawdopodobny jest także udział izoenzymu ADH III [41]. Pierwszym opisanym enzymem katalizującym przemianę retinolu do retinalu z udziałem koenzymu NAD jest ADH I. Homodimeryczna postać $\alpha\alpha$ tego izoenzymu wykazuje największą aktywność katalityczną w stosunku do wszystkich *trans*-retinoli, w związku z czym ma największy udział w powstawaniu *trans*-retinali, które następnie są utleniane do kwasów retinolowych, niezbędnych w procesie regulacji genów. Izoenzym ten może również katalizować NADH-zależną redukcję retinalu do retinolu. Jednak w warunkach fizjologicznych, przy prawidłowym stosunku NAD/NADH, pod wpływem ADH I zachodzi głównie reakcja oksydacji retinolu [49]. Klasa I dehydrogenazy alkoholowej uczestniczy także w oksydacji 9-*cis*-retinolu, ale powinowactwo do tego substratu jest mniejsze niż w stosunku do *trans*-retinolu [39]. Spośród wszystkich izoenzymów dehydrogenazy alkoholowej, największy udział w oksydacji retinolu, ma ADH IV. Izoenzym ten efektywnie katalizuje zależne od NAD reakcje oksydacji zarówno *trans*-retinolu, jak i 9-*cis*-retinolu [36]. Produktami tych przemian są *trans*-retinal i 9-*cis*-retinal. Analiza właściwości katalitycznych izoenzymów dehydrogenazy alkoholowej w stosunku do retinolu wykazała, że aktywność ADH IV jest 6 razy większa niż ADH II i 14 razy większa niż izoenzymów ADH I [49]. Rozwój zmian morfologicznych w błonie śluzowej żołądka, takich jak zapalenie, metaplazja czy atrofia mogą być spowodowane obniżeniem aktywności ADH IV, czego skutkiem jest zmniejszenie syntezy kwasu retinowego [40]. Ponadto stwierdzono, że izoenzymy klasy I i IV odgrywają swoistą rolę w czasie embriogenezy gruczołu nadnerczowego. ADH I i IV wykazują większą aktywność w tym narządzie, który jak wiadomo jest jednym z głównych centrów hormonalnych, gdzie dokonuje się intensywna synteza kwasu retinowego [19]. Synteza tego kwasu zależ-

na od tych izoenzymów zachodzi także w komórkach nabłonkowych skóry. Reakcję oksydacji *trans*-retinolu zależną od NAD katalizuje również ADH II, przyczyniając się do powstawania *trans*-retinalu, niezbędnego w syntezie kwasu retinowego [49]. Jednak ze względu na swoje właściwości katalityczne, izoenzym ten wykazuje najwyższe powinowactwo do alkoholi aromatycznych, które są lepszym substratem niż retinol [1]. Ponadto ADH II ma ograniczoną lokalizację tkankową jedynie do wątroby i tylko w tym narządzie katalizuje przemianę retinolu [20].

Na szlaku metabolicznym retinolu inhibitorem dehydrogenazy alkoholowej jest alkohol etylowy, który współzawodniczy o te same miejsca wiążące w kompleksie ADH-NAD⁺. Etanol o stężeniu 5 mM hamuje aktywność izoenzymów ADH I (z wyjątkiem homodimeru $\alpha\alpha$) w 90%, a aktywność klasy II i IV w 60%. Inhibicja aktywności dehydrogenazy alkoholowej przez etanol jest większa *in vivo*, ze względu na obecność komórkowych białek wiążących retinol, które obniżają stężenie wolnej postaci retinolu w tkankach. Izoenzymy dehydrogenazy alkoholowej są zdolne do oksydacji jedynie wolnego retinolu, niezwiązanego ze swoistymi przenośnikami białkowymi, podczas gdy związany retinol ulega utlenieniu w wyniku działania krótkołańcuchowych dehydrogenaz/reduktaz [15].

Izoenzymy dehydrogenazy alkoholowej biorą udział w metabolizmie serotoniny, która jest neuroprzekaznikiem w układzie nerwowym, przekazującym impulsy między komórkami nerwowymi układu serotonergicznego [6]. W pierwszym etapie serotonina jest przekształcana z udziałem oksydazy monoaminowej do aldehydu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAL), który następnie może ulegać redukcji do 5-hydroksytryptofolu (5-HTOL) pod wpływem dehydrogenazy alkoholowej. Reakcję tę katalizują głównie izoenzymy klas I i II ADH. Spożycie i metabolizm alkoholu etylowego może przyspieszać przemianę 5-HIAL do 5-HTOL i w konsekwencji znacznego wzrostu stosunku NADH/NAD [45]. Izoenzymy dehydrogenazy alkoholowej mają zdolność katalizowania również reakcji dysmutacji, czyli zarówno utleniania aldehydu do właściwego kwasu karboksylowego oraz redukcji do odpowiedniego alkoholu. Oba produkty (kwas i alkohol) powstają w ilościach równomolarnych. ADH może katalizować dysmutację aldehydów powstających w wyniku oksydacji etanolu i serotoniny, czyli aldehydu octowego i aldehydu 5-hydroksyindolooctowego. W czasie metabolizmu serotoniny 5-HIAL może ulegać redukcji do hydroksytryptofolu lub utleniać się do kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA). Na podstawie analizy właściwości katalitycznych ADH I, która jest głównym izoenzymem katalizującym te przemiany można stwierdzić, że 5-HIAL w reakcji dysmutacji ma wyższe powinowactwo do dehydrogenazy alkoholowej niż aldehyd octowy [44]. Metabolizm etanolu wpływa na metabolizm serotoniny, ponieważ w przemianach obu tych związków biorą udział izoenzymy dehydrogenazy alkoholowej klas I i II.

Podstawową funkcją ADH III jest udział w oksydacji toksycznego aldehydu mrówkowego, który powstaje podczas fizjologicznych przemian metabolicznych lub w wyniku zatrucia alkoholem metylowym. Metanol pod wpływem ADH I ulega utlenieniu do formaldehydu, który następnie jest eliminowany z udziałem izoenzymu klasy III dehydrogenazy alkoholowej. Bezpośrednim substratem ADH III nie jest jednak wolny aldehyd mrówkowy, ale hemitioacetal S-hydroksymetyloglutation, będący produktem nieenzymatycznej syntezy formaldehydu i glutationu. ADH III katalizuje reakcję utleniania grupy hydroksylowej S-hydroksymetyloglutationu, w wyniku której powstaje S-formyloglutation. Związek ten ulega nieodwracalnej hydrolizie z uwolnieniem glutationu i kwasu mrówkowego w reakcji katalizowanej przez hydrolazę S-formyloglutationową [38]. Izoenzym klasy III dehydrogenazy alkoholowej utlenia S-hydroksymetyloglutation dużo bardziej wydajnie niż alkohole alifatyczne, ale tylko w pH 7,5, stanowiącym optymalne środowisko dla tej reakcji. ADH III bierze również udział w oksydacji długołańcuchowych alkoholi, zwłaszcza ω -hydroksykwasów tłuszczowych, będących pośrednimi produktami metabolizmu lipidów [21].

Dehydrogenaza alkoholowa katalizuje przemiany metaboliczne nie tylko alkoholi i aldehydów, ale również wielu innych związków, takich jak bioaminy, diole, kwasy żółciowe, kwasy tłuszczowe ω , steroidy, digitoksyny, gitoksyny i jej 3-ketopochodne [24]. Związki te są metabolizowane przez izoenzymy różnych klas dehydrogenazy alkoholowej. Ważną funkcją izoenzymów klasy I i IV jest redukcja i eliminacja z tkanek cytotoksycznych aldehydów powstających podczas peroksydacji tłuszczów [2]. Natomiast ADH II uczestniczy w degradacji krążącej we krwi epinefryny i norepinefryny [43].

ZNACZENIE DIAGNOSTYCZNE ADH

Obecność dehydrogenazy alkoholowej stwierdzono nie tylko w zdrowych komórkach różnych narządów, ale także w patologicznie zmienionych (nowotworowo, zapalnie) tkankach. Zmiany aktywności poszczególnych izoenzymów ADH mogą powodować wiele zaburzeń metabolicznych, prowadząc w konsekwencji do nasilenia procesu chorobowego. Ponadto dehydrogenaza alkoholowa może uwalniać się do krwi ze zmienionych chorobowo komórek. Podobnie jak w przypadku innych enzymów wskaźnikowych znaczący wzrost aktywności całkowitej ADH lub poszczególnych izoenzymów w surowicy chorych może mieć zastosowanie w diagnostyce laboratoryjnej tych chorób.

Wiele badań nad aktywnością ADH w surowicy krwi pacjentów chorych na nowotwory układu pokarmowego wykazały istotnie statystycznie zwiększoną aktywność tego enzymu w porównaniu z surowicą krwi osób zdrowych. Wątroba jest szczególnie narażona na toksyczne i karcynogenne działanie alkoholu etylowego. W komórkach nowotworowych raka wątroby aktywność ADH I jest prawie o 25% wyższa niż w hepatocytach [34].

Znalazło to odbicie w surowicy krwi tych pacjentów, u których stwierdzono znaczący wzrost aktywności izoenzymu klasy I dehydrogenazy alkoholowej spowodowany jego uwalnianiem z komórek nowotworowych. Zwiększenie aktywności ADH I dodatnio koreluje z całkowitą aktywnością dehydrogenazy alkoholowej. Szczególnie wysoki poziom głównie ADH I w surowicy chorych z przerzutami do wątroby może być wynikiem uwalniania tego izoenzymu zarówno z komórek nowotworowych wątroby, jak i z ogniska pierwotnego nowotworu zlokalizowanego w innym narządzie [33].

Podobne zależności można zaobserwować w przypadku raka jelita grubego. W surowicy krwi chorych na ten nowotwór stwierdza się wzrost całkowitej aktywności dehydrogenazy alkoholowej oraz izoenzymu ADH I. Ponadto aktywność izoenzymu klasy I wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania raka jelita grubego i jest najwyższa w IV stadium choroby. Prawdopodobną przyczyną zmian aktywności we krwi jest uwalnianie ADH I z komórek nowotworowych, ale izoenzym ten może także pochodzić z uszkodzonych hepatocytów, ponieważ rak jelita grubego daje często przerzuty do wątroby [32]. Całkowita aktywność ADH i aktywność izoenzymu klasy I mogą być uwzględniane jako markery raka jelita grubego oraz pierwotnych i zwłaszcza przerzutowych nowotworów wątroby. Najnowsze dane literaturowe mówią także o izoenzymie klasy II ADH jako potencjalnym parametrze prognostycznym raka wątrobowokomórkowego [48].

W przypadku nowotworów przełyku i żołądka wykazano istotnie wyższą aktywność izoenzymu klasy IV dehydrogenazy alkoholowej w tkance nowotworowej w porównaniu ze zdrową błoną śluzową. Odzwierciedleniem tego jest wzrost całkowitej aktywności dehydrogenazy alkoholowej spowodowany zwiększeniem aktywności ADH IV w surowicy krwi pacjentów z rakiem przełyku lub żołądka. Oznaczanie całkowitej aktywności ADH lub ADH IV może mieć zastosowanie w diagnozowaniu nowotworów tych narządów [31]. Czułość diagnostyczna izoenzymu klasy IV w raku żołądka wynosi 73%, a swoistość diagnostyczna około 79% [30].

Kolejnym izoenzymem dehydrogenazy alkoholowej pomocnym w diagnozowaniu nowotworów jest ADH III, którego aktywność jest znacznie wyższa w komórkach raka trzustki w porównaniu ze zdrową tkanką tego narządu. Izoenzym ten jest prawdopodobnie uwalniany z komórek raka trzustki ponieważ w surowicy pacjentów obserwuje się wzrost aktywności dehydrogenazy alkoholowej spowodowany wzrostem aktywności ADH III. Znaczący wzrost całkowitej aktywności ADH, zwłaszcza wzrost aktywności izoenzymu klasy III w surowicy pacjentów z rakiem trzustki, może stanowić parametr użyteczny w diagnostyce tego nowotworu. Czułość i swoistość diagnostyczna oznaczania aktywności całkowitej dehydrogenazy alkoholowej wynoszą odpowiednio 57 i 65%, natomiast dla ADH III wartości te są znacznie wyższe (czułość – 70%, swoistość – 76%) [29].

W przeciwieństwie do nowotworów układu pokarmowego w raku gruczołu piersiowego zaobserwowano mniejszą aktywność izoenzymu klasy I dehydrogenazy alkoholowej w tkance nowotworowej w porównaniu ze zdrową parenchymą gruczołu. Brak jest natomiast istotnego wzrostu aktywności ADH i ALDH w surowicy badanych pacjentek. Jedynie aktywność ADH I znacząco wzrasta w IV stadium zaawansowania raka piersi prawdopodobnie w wyniku uwalniania tego izoenzymu z narządów zawierających ogniska przerzutowe tego nowotworu [26].

Jak już wspomniano narządem szczególnie narażonym na wpływ etanolu jest wątroba, bardzo bogata w dehydrogenazę alkoholową. W wyniku toksycznego uszkodzenia hepatocytów dochodzi do uwalniania izoenzymu ADH I i wzrostu jego aktywności w surowicy krwi pacjentów [10]. U alkoholików zmiana aktywności tego izoenzymu dehydrogenazy alkoholowej jest proporcjonalna do stopnia uszkodzenia narządu, chociaż według Chrostka i wsp. może on być pochodzenia pozawątrobowego. ADH I może pochodzić z uszkodzonych przez alkohol komórek błony śluzowej żołądka i jelit [12]. Zmiany aktywności dehydrogenazy alkoholowej mogą być również pomocne w monitorowaniu skuteczności leczenia alkoholowej choroby wątroby [4].

Aktywność izoenzymu klasy I dehydrogenazy alkoholowej w surowicy krwi mierzona metodą spektrofлуorymetryczną może być użytecznym markerem uszkodzenia hepatocytów w przebiegu ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz przewlekłego zapalenia wątroby bez względu na etiologię alkoholową czy wirusową [9,11]. ADH II wykazuje podwyższoną aktywność jedynie w surowicy krwi pacjentów z ostrym WZW typu B [11]. Oba izoenzymy wykazują dodatnią korelację z aminotransferazą alaninową i asparaginianową, które są uznanymi parametrami stosowanymi w diagnostyce chorób wątroby. W przebiegu niealkoholowej marskości wątroby obserwuje się 2,5-krotny wzrost aktywności ADH I i wartość diagnostyczna tego izoenzymu jest porównywalna z aminotransferazą asparaginianową [8]. Aktywność ADH I wzrasta również u chorych z cholestazą pozawątrobową (np. w kamicy pęcherzykowej) i mimo braku korelacji z typowymi markerami, takimi jak fosfataza zasadowa czy γ -glutamylotranspeptydaza oznaczanie aktywności ADH I może mieć zastosowanie w diagnostyce żółtaczek obturacyjnych [7].

Dehydrogenaza alkoholowa ma znaczenie diagnostyczne nie tylko w chorobach wątroby, ale również w chorobach innych narządów układu pokarmowego. Infekcja *Helicobacter pylori* powoduje uszkodzenie błony śluzowej żołądka, czego następstwem jest m.in. uwalnianie ADH do krwi. W związku z tym w surowicy krwi pacjentów stwierdza się znaczący wzrost całkowitej aktywności dehydrogenazy alkoholowej, skorelowany ze wzrostem głównego izoenzymu żołądkowego, czyli ADH IV [25]. Monitorowanie aktywności tego enzymu w surowicy krwi może być również wskaźnikiem skutecznej terapii

Helicobacter pylori. Aktywność ADH wraca do normy po upływie około 2 miesięcy od eradykacji [35].

W surowicy krwi pacjentów z ostrym lub przewlekłym zapaleniem trzustki wykazano większą całkowitą aktywność ADH i aktywność ADH III spowodowaną uwalnianiem ich z zapalnie zmienionych komórek trzustki. Największą przydatność diagnostyczną w chorobach trzustki wykazuje izoenzym klasy III ADH, co sugeruje możliwość jego zastosowania w diagnostyce OZT i PZT. Ponadto wyższa aktywność ADH I w surowicy krwi pacjentów nadużywających alkoholu z ostrym lub przewlekłym zapaleniem trzustki będąca wynikiem uwalniania tego izoenzymu z uszkodzonych narządów układu pokarmowego świadczy o alkoholowej etiologii choroby [28].

Z kolei badania Gumaste'a i wsp. wskazały na potencjalną rolę ADH, jako bardzo czułego i swoistego markera niedokrwienia jelit przydatnego we wczesnym stadium choroby [16].

PODSUMOWANIE

Ludzka dehydrogenaza alkoholowa występuje w postaci heterogennych izoenzymów mających zdolność utleniania różnych alifatycznych i aromatycznych alkoholi. Jej podstawowa funkcja biologiczna polega na biotransformacji alkoholu etylowego, ale bierze ona także udział w przemianach wielu substancji fizjologicznie ważnych (retinol, serotonina). ADH podobnie jak inne enzymy wskaźnikowe może mieć znaczenie w diagnozowaniu wielu chorób wątroby i innych narządów.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Agarwal D.P.: Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. *Pathol. Biol.*, 2001; 49: 703-709
- [2] Ashmarin I.P., Danilova R.A., Obukhova M.F., Moskvitina T.A., Pro-sorovsky V.N.: Main ethanol metabolizing alcohol dehydrogenases (ADH I and ADH IV) biochemical functions and the physiological manifestation. *FEBS Lett.*, 2000; 486: 49-51
- [3] Birley A.J., James M.R., Dickson P.A., Montgomery G.W., Heath A.C., Whitfield J.B., Martin N.G.: Association of the gastric alcohol dehydrogenase gene ADH7 with variation in alcohol metabolism. *Hum. Mol. Genet.*, 2008; 17: 179-189
- [4] Buris L., Varga M.: Change of alcohol dehydrogenase activity in the sera after alcoholism treatment. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1992; 30: 203-204
- [5] Chen Y.C., Peng G.S., Wang M.F., Tsao T.P., Yin S.J.: Polymorphism of ethanol-metabolism genes and alcoholism: correlation of allelic variations with the pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences. *Chem. Biol. Interact.*, 2009; 178: 2-7
- [6] Chrostek L., Cylwik B., Szmítkowski M.: Interakcja pomiędzy metabolizmem etanolu i serotoniny. *Twój Mag.*, 2004; 7: 10-15
- [7] Chrostek L., Szmítkowski M.: Activity of class I and II isoenzymes of alcohol dehydrogenase measured by a fluorometric method in the sera of patients with obstructive jaundice. *Clin. Chim. Acta*, 1997; 263: 117-122
- [8] Chrostek L., Szmítkowski M.: Human alcohol dehydrogenase isoenzyme in the sera of non-alcoholic liver cirrhosis patients. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1996; 34: 801-804
- [9] Chrostek L., Szmítkowski M.: Isoenzymes of class I and II alcohol dehydrogenase in chronic hepatitis. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 1999; 37: 145-147
- [10] Chrostek L., Szmítkowski M.: Serum activities of class I and II alcohol dehydrogenases in toxic liver damage. *Clin. Chem. Acta*, 1998; 271: 163-169
- [11] Chrostek L., Szmítkowski M.: Serum class I and II alcohol dehydrogenase during the course of viral hepatitis. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1995; 33: 825-829
- [12] Chrostek L., Szmítkowski M., Wierchowski J.: Activity of class I and II alcohol dehydrogenase in the sera of alcoholics. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1994; 32: 881-884
- [13] Czech E., Hartleb M.: Polimorfizm genetyczny dehydrogenazy alkoholowej - znaczenie patofizjologiczne. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2003; 12: 801-809
- [14] Dong Y.J., Peng T.K., Yin S.J.: Expression and activities of class IV alcohol dehydrogenase and class III aldehyde dehydrogenase in human mouth. *Alcohol*, 1996; 3: 257-262
- [15] Gallego O., Belyaeva O.V., Porte S., Ruiz F.X., Stetsenko A.V., Shabrova E.V., Kostereva N.V., Farres J., Pares X., Kedishvili N.Y.: Comparative functional analysis of human medium-chain dehydrogenases, short-chain dehydrogenases/reductases and aldo-keto reductases with retinoids. *Biochem. J.*, 2006; 399: 101-109
- [16] Gumaste U.R., Joshi M.M., Mourya D.T., Barde P.V., Shrivastav G.K., Ghole V.S.: Alcohol dehydrogenase: A potential new marker for diagnosis of intestinal ischemia using rat as a model. *World J. Gastroenterol.*, 2005; 11: 912-916
- [17] Haseba T., Duester G., Shimizu A., Yamamoto I., Kameyama K., Ohno Y.: In vivo contribution of class III alcohol dehydrogenase (ADH3) to alcohol metabolism through activation by cytoplasmic solution hydrophobicity. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006; 1762: 276-283
- [18] Haseba T., Ohno Y.: A new view of alcohol dehydrogenase and alcoholism - role of the high-Km class III alcohol dehydrogenase (ADH3). *Int. J. Environ. Res. Public. Health*, 2010; 7: 1076-1092
- [19] Hasselbeck R.J., Duester G.: ADH1 and ADH4 alcohol/retinol dehydrogenases in the developing adrenal blastema provide evidence for embryonic retinoid endocrine function. *Dev. Dyn.*, 1998; 213: 114-120
- [20] Hellgren M., Strömberg P., Gallego O., Martras S., Farres J., Persson B., Pares X., Höög J.O.: Alcohol dehydrogenase 2 is a major hepatic enzyme for human retinol metabolism. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2007; 64: 498-505
- [21] Holmes R. S.: Alcohol dehydrogenases: a family of isozymes with differential functions. *Alcohol Alcohol.*, 1994; 2: 127-130
- [22] Höög J.O., Brandt M., Hedberg J., Strömberg P.: Mammalian alcohol dehydrogenase of higher classes: analyses of human ADH5 and rat ADH6. *Chem. Biol. Interact.* 2001;130: 395-405
- [23] Höög J.O., Hedberg J.J., Strömberg P., Svensson S.: Mammalian alcohol dehydrogenase-functional and structural implications. *J. Biomed. Sci.*, 2001; 8: 71-76
- [24] Höög J.O., Stromberg P., Hedberg J.J., Griffiths W.J.: Mammalian alcohol dehydrogenase interact in several metabolic pathways. *Chem. Biol. Interact.* 2003; 143-144: 175-181
- [25] Jelski W., Chrostek L., Łaszewicz W., Szmítkowski M.: Alcohol dehydrogenase (ADH) isoenzyme activity in the sera of patients with *Helicobacter pylori* infection. *Dig. Dis. Sci.*, 2007; 52: 1513-1516

- [26] Jelski W, Chrostek L, Markiewicz W, Szmitkowski M: Activity of alcohol dehydrogenase (ADH) isoenzymes and aldehyde dehydrogenase (ALDH) in the sera of patients with breast cancer. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2006, 20, 105-108
- [27] Jelski W, Chrostek L, Szmitkowski M, Łaszewicz W: Activity of class I, II, III and IV of alcohol dehydrogenase isoenzymes in gastric mucosa. *Dig. Dis. Sci.*, 2002; 47: 1554-1557
- [28] Jelski W, Kutylowska E, Łaniewska-Dunaj M., Orywal K., Łaszewicz W, Szmitkowski M.: Alcohol dehydrogenase (ADH) isoenzymes and aldehyde dehydrogenase (ALDH) activity in the sera of patients with acute and chronic pancreatitis. *Exp. Mol. Pathol.*, 2011; 91: 631-635
- [29] Jelski W, Kutylowska E, Łaniewska-Dunaj M., Szmitkowski M.: Alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) as candidates for tumor markers in patients with pancreatic cancer. *J. Gastro. Liver Dis.*, 2011; 20: 255-259
- [30] Jelski W, Orywal K, Łaniewska M., Szmitkowski M.: The diagnostic value of alcohol dehydrogenase (ADH) isoenzymes and aldehyde dehydrogenase (ALDH) measurement in the sera of gastric cancer patients. *Clin. Exp. Med.*, 2010; 10: 215-219
- [31] Jelski W, Szmitkowski M.: Alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) in the cancer diseases. *Clin. Chim. Acta*, 2008; 395: 1-5
- [32] Jelski W, Zalewski B., Chrostek L. Szmitkowski M.: Alcohol dehydrogenase (ADH) isoenzymes and aldehyde dehydrogenase (ALDH) activity in the sera of patients with colorectal cancer. *Clin. Exp. Med.*, 2007; 7: 154-157
- [33] Jelski W, Zalewski B., Szmitkowski M.: Alcohol dehydrogenase (ADH) isoenzymes and aldehyde dehydrogenase (ALDH) activity in the sera of patients with liver cancer. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2008; 22: 204-209
- [34] Jelski W, Zalewski B., Szmitkowski M.: The activity of class I, II, III and IV of alcohol dehydrogenase (ADH) isoenzymes and aldehyde dehydrogenase (ALDH) in liver cancer. *Dig. Dis. Sci.*, 2008; 53: 2550-2555
- [35] Kechagias S., Jonsson K. K., Borch A.W.: Influence of age, sex and *Helicobacter pylori* infection before and after eradication on gastric alcohol dehydrogenase activity. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001; 25: 508-512
- [36] Kedishvili N., Gough W, Chernoff E., Hurley T., Stone C., Bowman K., Popov K., Bosron W., Li T.K.: cDNA sequence and catalytic properties of chick embryo alcohol dehydrogenases that oxidizes retinol and 3 β ,5 α -hydroxysteroids. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 7494-7500
- [37] Kimura Y., Nishimura F.T., Abe S., Fukunaga T., Tanii H., Saijoh K.: Polymorphisms in the promoter region of the human class II alcohol dehydrogenase (ADH4) gene affect both transcriptional activity and ethanol metabolism in Japanese subjects. *J. Toxicol. Sci.*, 2009; 34: 89-97
- [38] Koivusalo M., Baumann M., Uotila L.: Evidence for the identity of glutathione-dependent formaldehyde dehydrogenase and class III alcohol dehydrogenase. *FEBS Lett.*, 1989; 257: 105-109
- [39] Martras S., Alvarez R., Martinez S.E., Torres D., Gallego O., Duester G., Farres J., de Lera A., Pares X.: The specificity of alcohol dehydrogenase with cis-retinoids. Activity with 11-cis-retinol and localization in retina. *Eur. J. Biochem.*, 2004; 271: 1660-1670
- [40] Matsumoto M., Yokoyama H., Suzuki H, Shiraishi-Yokoyama H., Hibi T.: Retinoic acid formation from retinol in the human gastric mucosa: role of class IV alcohol dehydrogenase and its relevance to morphological changes. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2005; 289: 429-433
- [41] Molotkov A., Fan X., Deltour L., Foglio M.H., Martras S., Farres J., Pares X., Duester G.: Stimulation of retinoic acid production and growth by ubiquitously expressed alcohol dehydrogenase Adh3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 5337-5342
- [42] Peralba J.M., Cederlund E., Crosas B., Moreno A., Julia P., Martinez S.E., Persson B., Farres J., Pares X., Jörnvall H.: Structural enzymatic properties of gastric NADP(H)-dependent and retinal-active alcohol dehydrogenase. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 26021-26026
- [43] Riveros-Rosas H., Julian-Sanchez A., Pina E.: Enzymology of ethanol and acetaldehyde metabolism in mammals. *Arch. Med. Res.*, 1997; 28: 453-471
- [44] Svensson S., Lundsjö A., Cronholm T., Höög J.O.: Aldehyde dehydrogenase activity of human liver alcohol dehydrogenase. *FEBS Lett.*, 1996; 394: 217-220
- [45] Svensson S., Some M., Lundsjö A., Helander A., Cronholm T., Höög J.O.: Activities of human alcohol dehydrogenases in the metabolic pathways of ethanol and serotonin. *Eur. J. Biochem.*, 1999; 262: 324-329
- [46] Szczepanek M.: Dehydrogenaza alkoholowa: budowa i rola w metabolizmie alkoholu etylowego w przewodzie pokarmowym u ludzi. *Przeg. Lek.*, 1999; 56: 237-241
- [47] Vaglenova J., Martinez S.E., Porte S., Duester G., Farres J., Pares X.: Expression, localization and potential physiological significance of alcohol dehydrogenase in the gastrointestinal tract. *Eur. J. Biochem.*, 2003; 270: 2652-2662
- [48] Wei R.R., Zhang M.Y., Rao H.L, Pu H.Y., Zhang H.Z., Wang H.Y.: Identification of ADH4 as a novel and potential prognostic marker in hepatocellular carcinoma. *Med. Oncol.*, 2012; 29: 2737-2743
- [49] Yang Z.N., Davis G.J., Hurley T.D., Stone C.L., Lee T.K., Bosron W.F.: Catalytic efficiency of human alcohol dehydrogenases for retinol oxidation and retinal reduction. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1994; 18: 587-591
- [50] Zheng Y.W., Bey M., Liu H., Felder M.: Molecular basis of the alcohol dehydrogenase-negative deer mouse (evidence for deletion of the gene for I enzyme and identification of a possible new enzyme class). *J. Biol. Chem.*, 1993; 268: 24933-24939

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.