

**Jerzy Samochowiec<sup>1</sup>, Ewa Fiszer-Piosik<sup>2</sup>, Jan Horodnicki<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Z Katedry i Kliniki Psychiatrii PAM w Szczecinie

<sup>2</sup>Oddział Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Zespólnego Szczecinie

## **UWARUNKOWANIA GENETYCZNE ALKOHOLIZMU**

### **WSTĘP**

Zespół zależności alkoholowej (ZZA) jest powszechnie występującą chorobą uwarunkowaną wieloma czynnikami. Ostatnie badania nad dziedziczeniem w rodzinach i u bliźniąt, nad przekazywaniem informacji genetycznej i nad markerami neuropsychologicznymi w populacjach z ryzykiem uzależnień dostarczają nowych dowodów na to, że czynniki genetyczne odgrywają istotną rolę w wielu rodzinach z problemami alkoholowymi. Wpływ czynników genetycznych na dziedziczenie podatności na ZZA ocenia się na 40-60% (29).

Na podstawie badań nad współwystępowaniem chorób, wykazano większą częstość stanów lękowych i osobowości dys socjalnej u osób z ZZA i członków ich rodzin. Fakt ten sugeruje hipotezę, że dziedziczenie takich cech, jak lęk i impulsywność, może iść w parze ze skłonnością do przekazywania podatności na ZZA (17). Zatem większa skłonność osób uzależnionych od alkoholu do nadużywania leków oraz współistnienie rodzinnego alkoholizmu z osobowością dys socjalną może odzwierciedlać wspólne tło genetyczne. Rodzinne występowanie chorób psychicznych oraz towarzyszące im cechy psychologiczne mogą nie być dostatecznie specyficzną przesłanką, aby powiodły się analizy łączone (patrz niżej). Jednak markery neuropsychologiczne mogą być pomocne w doborze jednorodnych podgrup.

Te obiecujące markery neuropsychologiczne alkoholizmu to:

1. Potencjały wywołane o niskiej amplitudzie P300, która najściślej związana jest z alkoholizmem u młodych osób, u których utrata kontroli picia wystąpiła przed 26 rokiem życia (26) i posiadających cechy osobowości dys socjalnej (40).

2. Skąpy rytm alfa w EEG spoczynkowym, który najściślej związany jest z uzależnieniem od alkoholu u osób z zaburzeniami lękowymi i zmniejszoną wrażliwością na

sedatywne działanie etanolu. Metody matematyczne i dostępność genetycznych technik, jak np. wielu krótkich tandemowych markerów powtarzalnych (Short Tandem Repeats – STR: powtarzających się sekwencji par nukleotydów) o dużym ładunku informacji, umożliwiły wykrywanie miejsc (loci) cech ilościowych (Quantitative Trait Loci – QTL) u zwierząt i ludzi. Pierwsze próby zastosowania tego podejścia w alkoholizmie i zaburzeniach pokrewnych zostały już podjęte z wykorzystaniem komputerowych analiz statystyczno-probabilistycznych. Zaproponowano geny w szeregu miejsc w chromosomach, związanych z czynnością nerwową, które mogłyby być nieprawidłowe u osób ZZA (4). Loci te obejmują gen dla receptora dopaminergicznego (DRD2) oraz gen dla białka błonowego G ( $G_s$ ). W populacji azjatyckiej wykazano wspólny polimorfizm czynnościowy, zmieniający aktywność dehydrogenazy alkoholowej (ADH2) i mitochondrialnej dehydrogenazy aldehydu octowego (ALDH), oraz jednocześnie zwiększenie ryzyka wystąpienia ZZA (9).

### **Ryzyko dziedziczenia alkoholizmu w rodzinie**

Na podstawie metodologicznie poprawnej analizy piśmiennictwa dotyczącej rodzinnego występowania alkoholizmu, Merikangas wykazała, że krewni w pierwszej linii osób z ZZA mają siedmiokrotnie większe niż w pozostałej populacji ryzyko uzależnienia (29). Carmelli i wsp. u 2390 jednojajowych i 2570 dwujajowych bliźniąt płci męskiej ocenili średni procent dziedziczenia podatności na ZZA u rodzin z problemami alkoholowymi na 29% (5). W australijskim badaniu Heatha i wsp. przeprowadzonym na 3810 bliźniątch wykazali, że podatność ta wynosiła odpowiednio 66% u kobiet i 42 – 75% u mężczyzn (22). Pickens i wsp. w badaniu 169 bliźniąt tej samej płci, pod kątem nadużywania i uzależnienia od alkoholu stwierdził, że dziedziczenie nadużywania alkoholu u mężczyzn wynosi 38%, zaś uzależnienia alkoholowego u mężczyzn 60%; w tym samym badaniu kobiety wykazywały mniejszy odsetek dziedziczenia: 0% dla nadużywania i 42% dla uzależnienia (39). Podatność związana z czynnikami genetycznymi była większa w przypadku szybkiego uzależnienia poniżej 26 roku życia (73%) niż w późniejszym wieku (30%) (30).

Wydaje się, że dziedziczenie alkoholizmu zależy od płci i badanego fenotypu. Dane piśmiennictwa wskazują, że jest ono różne w różnych populacjach oraz w różnych okresach życia w tej samej populacji (43). Wieloprzyczynowość ZZA, w tym udział czynników genetycznych, zmienia się w szerokim zakresie w rodzinach z problemami alkoholowymi.

### **Cechy behawioralne i psychiatryczne jako dziedziczone zmienne pośredniczące**

Analiza segregacyjna Gilligana i wsp. oraz Astona i Hilla wykazała, że główny gen dla alkoholizmu jest nieczynny w większości rodzin osób uzależnionych od alkoholu (19). Istnieje pytanie czy takowy pojedynczy gen w ogóle istnieje? Rozprzestrzenienie alkoholizmu, zmienność populacyjna i pokoleniowa oraz zmienność kli-

niczna tej choroby wskazuje na jej heterogenne tło w związku ze wzajemnym przenikaniem przyczyn genetycznych i środowiskowych. Określając podgrupy o wspólnych zmiennych pośredniczących, wydaje się możliwe, krok po kroku, określenie genów podatności na alkoholizm oraz poznanie wyznaczników środowiskowych.

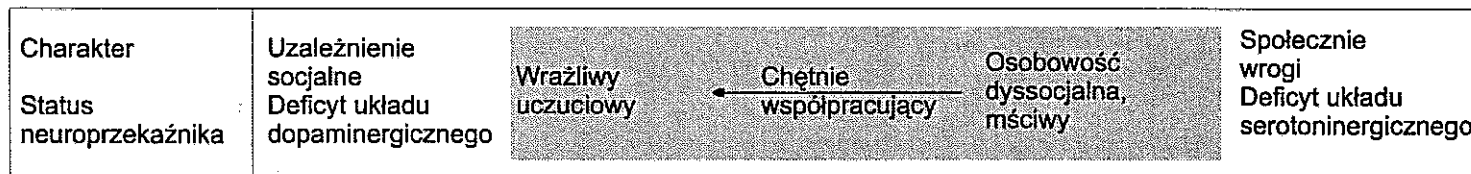
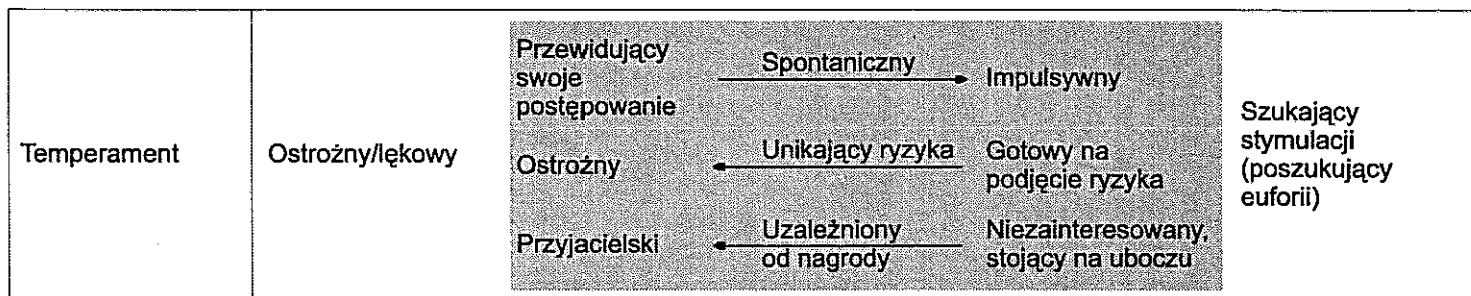
Zaproponowano szereg różnic w zachowaniu, które mogłyby stanowić zmienne pośredniczące w alkoholizmie. Na przykład, abstynencja przez całe życie stanowi ważną zmienną podatności na alkoholizm, choć w badaniu bliźniąt przeprowadzonym w Australii, abstynencja stanowiła zmienną pozagenetyczną, przekazywaną jako zmienna środowiskowa w rodzinach (22, 31). Zaburzenia osobowości i osobowość są dyspozycjami dziedzicznymi. Dziedziczenie szeregu cech ocenianych za pomocą kwestionariuszy, jak ekstrawersja i neurotyzm, waha się od 35% do 50% (przeгляд McGuffina i Thapara) (31). Zatem większa częstość występowania osobowości dysocjalnej i zaburzeń lękowych w rodzinach osób z ZZA, może wskazywać na związek genetyczny między alkoholizmem i tymi cechami, co pozwoliłoby na zróżnicowanie rodzin według określonych podtypów (17).

Na podstawie sztokholmskiego badania dzieci adoptowanych Cloninger zaproponował następującą typologię: typ I (środowiskowy), typ II dziedziczonej w linii męskiej (6). Typologia ta miałaby wyjaśnić dziedziczenie alkoholizmu na podstawie podtypów osobowości oraz istotne podłoże genetyczne we wczesnym alkoholizmie z cechami aspołecznymi, mniej zauważalne w alkoholizmie późnego wieku, co potwierdziły badania Gilligana i wsp. (19). Typologia okazała się bardzo przydatna, ponieważ wiązała różnice dyspozycji osobowości przed zachorowaniem z podatnością na uzależnienie. Ponadto, umożliwiła klasyfikację alkoholików na podstawie objawów klinicznych. W rezultacie, wydzielono grupę o silniejszej predyspozycji genetycznej. Wczesny wiek zachorowania i cechy osobowości dysocjalnej, wprawdzie krytykowane przez Schuckita i Penick i wsp. co do swojej przydatności, pozwalają na wydzielenie grup o większym stopniu dziedziczenia alkoholizmu (37,41). Wydaje się, że główne niedociągnięcie typologii Cloningera to nieporadność klasyfikacji z dwiema zmiennymi w radzeniu sobie ze złożonością kliniczno-genetyczną alkoholizmu. Dla przykładu, na podstawie badania 29 par rodzeństwa – alkoholików, Hill zaproponował trzeci rodzaj alkoholizmu – postać ciężką nie związaną z patologią społeczną (23).

Cloninger zaproponował teorię trójwymiarowej osobowości, pragnąc wytłumaczyć jak cechy osobowości oddziałują ze sobą w powstawaniu różnych form podatności na alkoholizm (7). Zaproponowane narzędzie (Tridimensional Personality Questionnaire – TPQ) miało ocenić te wymiary, jednak ostatnio znalazło się w ogniu krytyki w związku z rodzajami TPQ obserwowanymi u alkoholików, dziedziczeniem czynników TPQ w odniesieniu do alkoholizmu, a także z powodu skali pomiarowej dla czynników TPQ (14).

Niski stopień pokoleniowego przekazywania cech osobowości, zmierzony za pomocą TPQ, a także za pomocą Kwestionariusza Osobowości Eysencka (EPQ), może wykluczać istotną rolę cech mierzonych przez którąś z tych skal, jako zmiennych pośredniczących w alkoholizmie (22). Tym niemniej, byłoby rzeczą dość użyteczną śledzić te cechy w poszczególnych rodzinach, w których występują one w skrajnej postaci.

**SCHEMAT 1**  
**Podtypy uzależnionych od alkoholu:**  
**neurogenetyczny model wg C. Roberta Cloningera**



Zależność alkoholowa

Typ I uzależnienia od alkoholu

Typ II uzależnienia od alkoholu

1. Choroba zaczyna się później
2. Szybsza utrata kontroli picia
3. Częstsza zmiana faz picia i abstynencji

1. Choroba zaczyna się wcześniej
2. Brak chęci zakończenia picia
3. Powtarzające się zachowania agresywne, kryminalne, często występuje przemoc

Propozycja Cloningera (7), iż poszczególne wymiary osobowości TPQ związane są z aktywnością określonych układów neuroprzekazników nie znalazła potwierdzenia w pomiarach stężenia metabolitów neuroprzekazników monoaminowych w płynie mózgowo-rdzeniowym u alkoholików (27). Prostem podejściem byłby wybór skali, która sprawdziła się w ocenie dziedziczenia interesującej nas cechy. Obecnie wydaje się, że głównym osiągnięciem (być może skromnym) jest uświadomienie sobie możliwości dalszego rozszerzenia i różnicowania fenotypów klinicznych, dzięki badaniom związków między podatnością na alkoholizm, osobowością i temperamentem. W ten sposób można by pokonać problem wieloczynnikowości etiologicznej.

### **Domniemane markery cech genetycznych w alkoholizmie**

Różnorodność czynników warunkujących ZZA powoduje, że o prawie każdym markerze, który wyraźnie różnicuje znaczną część osób uzależnionych od osób zdrowych, można powiedzieć, że jest cechą wtórną. Jednak opisano szereg obiecujących związków (asocjacji) cech psychofizjologicznych, neurologicznych, metabolicznych w tym dyspozycji do alkoholu z podłożem genetycznym.

#### **Markery elektrofizjologiczne**

Begleiter i wsp. stwierdzili, że potencjały wywołane, P300 mają niską amplitudę u potomstwa alkoholików, które nie miało jeszcze styczności z alkoholem (1). Wynik ten został wielokrotnie potwierdzony i dziś wiadomo, że nieprawidłowość P300 dziedziczy się łącznie z ZZA i że występuje częściej u alkoholików z cechami osobowości dysocjalnej (34). Spoczynkowy zapis EEG u uzależnionych i nieuzależnionych synów osobników z ZZA wykazuje mniejszą liczbę fal alfa, która to cecha ulega normalizacji po wypiciu alkoholu (40).

#### **Wrażliwość na alkohol**

W szeregu prac Schuckita i wsp. wiązano dużą wrażliwość na alkohol i zaburzenia koordynacji ruchowej oraz niektóre zmiany hormonalne z występowaniem rodzinnym ZZA u nieuzależnionych uczniów płci męskiej szkół średnich (41, 42). Nadto, różnice między osobami o dodatnim i ujemnym wywiadzie rodzinnym zniknęły po podaniu diazepam (42). Niedawno Schuckit przedstawił niepublikowane wyniki z badania prospektywnego, które dowodzą, że zwiększona wrażliwość na alkohol u młodych nieuzależnionych mężczyzn zwiastuje późniejszy alkoholizm bardziej niż występowanie alkoholizmu w rodzinach.

O'Malley i Maisto udało się potwierdzić związek między podatnością na alkoholizm a markerami biochemicznymi i neurologicznymi (36), inne badania dostarczyły w tym względzie wyników ujemnych (24). W związku z tym, że u osób uzależnionych od alkoholu postulowano deficyt w układzie dopaminergicznym, prolaktyna jako hormon, którego wydzielanie regulowane jest centralnie przez dopaminę, mó-

głby być łatwo oznaczanym wskaźnikiem czynności tego układu neuroprzekaźnikowego. Nie zostało to potwierdzone w badaniach Mossa i wsp. (32).

### **Aktywność płytkowej cykazy adenylowej**

Białka biorące udział w śródkomórkowym przekazywaniu sygnałów stanowią potencjalny obiekt zmienności genetycznej we wrażliwości na neuroprzekaźniki. Białka te obejmują cyklazę adenylową i białka G, sprzęgające receptory błonowe z tym enzymem, przez co umożliwiają regulację syntezy cAMP – drugiego przekaźnika wewnątrzkomórkowego. Aktywność płytkowej cykazy adenylowej, pobudzanej w różny sposób, była istotnie mniejsza u alkoholików niż w grupie kontrolnej w badaniach Diamonda (12). Analiza Devora i wsp. tej asocjacji nie potwierdziła (11). Sugeruje to, że stymulowana aktywność cykazy adenylowej nie była związana z przekazywaniem jej w rodzinach razem z ZZA.

### **Aktywność oksydazy monoaminowej w płytkach krwi**

Osoby uzależnione od alkoholu i osoby z obciążonym wywiadem rodzinnym wykazują mniejszą aktywność płytkowej oksydazy monoaminowej B (MAO B), zaś mniejsze aktywności MAO okazały się być powiązane z typem 2 alkoholizmu wg Cloningera. W badaniu Von Knorringa i wsp. mniejszą aktywność MAO obserwowano także u pacjentów z innymi schorzeniami psychiatrycznymi oraz po niedawnym spożyciu alkoholu (25). Znaczna częstość małej aktywności MAO u osób nadużywających alkohol wskazuje, że jest to najprawdopodobniej fenotyp wtórny. Inna przeszkoda w potwierdzeniu hipotezy, że odmiana genetyczna MAO B warunkuje ZZA to brak dowodów na przekazywanie skłonności do ZZA z chromosomem X, gdyż znajduje się na tym chromosomie gen dla MAO B.

### **Inne związki**

W wielu badanych grupach alkoholików stwierdzono różnorodność związków z innymi cechami fizjologicznymi. W płynie mózgowo-rdzeniowym osób uzależnionych od alkoholu z impulsywnym temperamentem, stwierdzono małe stężenia kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA). Wprawdzie Limsón i wsp. nie wykryli różnic w stężeniu 5-HIAA w bardziej reprezentatywnej populacji osób uzależnionych (27). Jednak występowała statystycznie istotna korelacja ujemna między stężeniem 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym i zachowaniem impulsywnym w tej grupie (28). Osoby z wywiadem rodzinnym obciążonym ZZA wykazywały nasilone uwalnianie tyreotropiny w odpowiedzi na hormon uwalniający tyreotropinę (TRH) (33). Pelchat i Danowski opisali możliwy związek genetyczny między wrażliwością smakową 6-n-propylotiouracylu a ZZA w grupie 55 młodych osób dorosłych i ich rodziców, klasyfikowanych przy pomocy kwestionariusza MAST (38). Każda z tych cech mogłaby wskazać, które

geny należy poddać analizie łączonej, bądź mogłaby być pomocna w doborze podgrup alkoholików o wspólnych czynnikach etiologicznych.

## **Genetyczne modele zwierzęce**

### **Modele alkoholizmu u naczelnych (poza człowiekiem)**

Ostatnio stwierdzono, że dwa gatunki naczelnych, koczokodan południowoafrykański i makak, chętnie i przez długi okres piją alkohol w ilościach prowadzących do zaburzenia ich normalnego funkcjonowania i zatrucia (15). Te modele zwierzęce dostarczają wyjątkowej okazji do badania interakcji między zmiennymi genetycznymi i środowiskowymi. Okazało się możliwe tworzenie określonych krzyżówek, przenoszenie młodego potomstwa pod opiekę matek ze specyficznymi fenotypami zachowania oraz manipulowanie wychowywaniem (np. możliwość rozwoju zwierząt w grupach rówieśników w tym samym wieku).

### **Związki genetyczne i populacyjne związki genetyczne w alkoholizmie**

#### **Analiza i związki genetyczne**

Dwie ważne strategie powiązania choroby ze specyficznym locus genetycznym to analiza łączona i związek populacyjny (asocjacyjny).

1. Analiza łączona uwzględnia określony model, tłumaczący przebieg dziedziczenia fenotypów i genotypów. Jest to metoda z wyboru w przypadku dziedziczenia wg prostych cech mendelowskich. Analiza łączona często jest wykorzystywana do mapowania genetycznego u człowieka i znalazła zastosowanie w setkach przypadków prostych cech jednogenowych. Zastosowanie tej metody do cech złożonych zaczyna zawodzić z powodu trudności w precyzyjnym opisanu modelu tłumaczącego przebieg dziedziczenia.

2. Badania asocjacyjne wcale nie zajmują się rodzinnym przebiegiem dziedziczenia. Ograniczają się one do konkretnych przypadków poprzez porównanie osób posiadających i nieposiadających dane cechy. Badania asocjacyjne sprawdzają, czy choroba i allel występują razem w populacji, podczas gdy analiza łączona wykazuje, czy cechy przekazywane są razem następnemu pokoleniu (26).

## **Alkoholizm i zmienność genów związanych z metabolizmem alkoholu**

### **Poalkoholowe zaczerwienienie twarzy a dehydrogenaza aldehydowa (ALDH)**

Stwierdzono, że 30-50% Japończyków, Koreańczyków i Chińczyków doznaje nieprzyjemnego zaczerwienienia (przekrwienia) twarzy bezpośrednio po spożyciu małej dawki alkoholu (44). Odpowiedź ta jest podobna do obserwacji po spożyciu alkoholu podczas leczenia disulfiramem – inhibitorem ALDH, i obejmuje zaczerwienie-

nie twarzy, nudności, pocenie, zawroty głowy, omdlenia i kołatanie serca. Uważa się, że występuje u osób z obecnością co najmniej jednej kopii dominującej mutacji punktowej w izoenzymie mitochondrialnym ALDH2 (9).

### **Polimorfizmy czynnościowe w trzech genach dla metabolizmu alkoholu**

W niektórych populacjach wschodnich stwierdzono polimorfizm czynnościowy obejmujący trzy geny (ALDH1, ALDH2 i dehydrogenazę alkoholową 2 – ADH2), których efektem jest gromadzenie się toksycznego aldehydu octowego w wyniku większej jego syntezy, lub zahamowania utleniania. Zaproponowano wytłumaczenie tego zjawiska poprzez działanie pozytywnej selekcji niedoborów enzymatycznych w populacjach, w których warianty te występują powszechnie. Czynnikiem napędzającym selekcję mogłoby być endemiczny czynnik zakaźny wrażliwy na leki, jak np. metronidazol, które skutecznie hamują aktywność ALDH (21). Hipoteza ta pozostaje do zweryfikowania.

### **Rola polimorfizmów genowych w alkoholizmie**

Na Wschodzie rola wariantów genowych związanych z metabolizmem alkoholu warunkująca podatność na ZZA została przetestowana w dobrze zaplanowanych badaniach. Przewaga dziedziczenia nieaktywnej ALDH2 wynosi 48% u Tajwańczyków niezależnych od alkoholu i tylko u 12% z ZZA. Wspólne warianty ADH2, ADH3 i ALDH1 także prawdopodobnie wpływają na reakcje zaczerwienienia twarzy indukowaną aldehydem octowym i mogłyby zmieniać podatność na uzależnienia. Thomasson i wsp. wykazali u Tajwańczyków, że genotyp ADH2 jest niezależnym czynnikiem ryzyka alkoholizmu (44).

Jednak częstość występowania ZZA zmienia się w różnych populacjach w sposób, który trudno jest wytłumaczyć przez dziedziczenie wariantów ADH i ALDH. Na przykład, według Helzera i wsp. odsetek uzależnienia alkoholowego w okresie całego życia u mężczyzn wynosi 2,9% na Tajwanie i 17,2% w Korei, co stanowi zasadniczą różnicę. Występowanie nieaktywnej ALDH2 u Koreańczyków wynosi 29%, co wprawdzie jest mniej niż u Tajwańczyków, lecz różnica nie jest tak wyraźna (20). Wprawdzie warianty enzymów metabolizujących alkohol odgrywają istotną rolę w określaniu ryzyka genetycznego. Różnice międzypopulacyjne co do częstości występowania alkoholizmu mogą wynikać z obecności innych czynników. Potencjalne interakcje między modyfikującym metabolizm etanolu wariantami genowymi i innymi czynnikami genetycznymi lub środowiskowymi pozostają obszarem niezbadanym. W populacjach zachodnich, w których rozpowszechnienie alkoholizmu jest znaczne, nie udało się powiązać podatności na alkoholizm z różnymi wariantami ADH2, ALDH1 i ALDH2.

### **ALDH u Indian amerykańskich**

W wielu populacjach tubylczych Indian amerykańskich częstość występowania uzależnienia alkoholowego jest znaczna. W odróżnieniu od populacji wschodnich,



badane populacje Indian Północnej Ameryki nie wykazywały różnic w metabolizowaniu etanolu. Jednak według Goedde i wsp. mniej więcej 40% członków trzech populacji Indian amerykańskich wykazuje niedobór ALDH (20). Co ciekawe, żaden z 28 członków plemienia Mapuche z Południowej Ameryki, które to plemię wykazywało znaczną częstość niedoboru ALDH2, nie posiadał nieczynnego allelu ALDH2 tak często spotykanego na Wschodzie (35). Przepuszczalnie istnieje odmienny polimorfizm ALDH2 wśród populacji Indian Południowej Ameryki.

### **Metabolizm alkoholu, geny oraz podatność na wystąpienie alkoholowego zespołu płodowego i uszkodzeń wielonarządowych**

Dwu- do czterokrotnie większe ryzyko wystąpienia ZZA u mężczyzn wynikać może z wyraźnie wolniejszej przemiany alkoholu u kobiet, co według grupy Pozzata związane jest z mniejszą ekspresją ADH u kobiet (16).

Wreszcie należy przytoczyć dwie potencjalnie ważne role wariantów genów określających przemianę alkoholu, które nie zostały dostatecznie wyjaśnione, a mianowicie podatność na uszkodzenia narządowe i wrażliwość na alkoholowy zespół płodowy (13). Dane z badań nad bliźniętami wskazują, że predyspozycja genetyczna odgrywa ważną rolę w powstawaniu marskości wątroby i powikłań psychozami alkoholowymi (10). Alkoholowy zespół płodowy wg Duester jest następstwem kontaktu płodu z alkoholem i może zmienić metabolizm kwasu retinowego, będącego głównym regulatorem wzrostu i różnicowania, prowadząc do zaburzeń rozwojowych (13). Polimorfizmy czynnościowe w zakresie ADH mogłyby w ten sposób zwiększać podatność na płodowy zespół alkoholowy.

## **Receptor dopaminergiczny DRD2**

### **Dowody statystyczne na związek Taq I A polimorfizmu DRD2 i alkoholizmu**

Blum i wsp. opisali związek populacyjny między alkoholizmem a genem dla receptora dopaminowego DRD2 (2). Wyniki zostały powtórzone, a nawet rozszerzone przez Comingsa i wsp. na inne zaburzenia psychotyczne. Jednak nie udało się przy zastosowaniu niezależnych badań asocjacyjnych na innych populacjach potwierdzić związku ZZA z DRD2 Taq I A (8).

Stwierdzona różnica receptorów dopaminergicznych DRD2 w tkance mózgowej podczas autopsji przez Noble, Blum i wsp. u pijących alkoholików mogła być wtórna, ponieważ alkohol prowadzi do uwolnienia dopaminy, co mogło zmienić czynność receptora (3). W drugim badaniu stwierdzono, że kwas homowanilinowy w płynie mózgowo-rdzeniowym, który jest metabolitem dopaminy i wskaźnikiem czynności dopaminergicznej mózgu, nie był związany z genotypem DRD2 u niepijących osób z ZZA w Finlandii i Stanach Zjednoczonych (18).

Ostatecznie związek pomiędzy polimorfizmem Taq I A i ZZA został wykluczony (18). Komentując fałszywie dodatni wynik badania Bluma, można przy-

puszczać, że wynikał on najprawdopodobniej ze zbyt heterogennej populacji osób uzależnionych.

### **Zmienność czynnościowa i związki genetyczne**

Gen DRD2, podobnie jak enzymy metabolizmu alkoholu, traktowany był jako możliwy do rozważenia marker genetyczny. W odróżnieniu od wariantu ALDH2, który był nieczynny i odpowiadał za zaczerwienienie twarzy, nie stwierdzono, aby wariant DRD2 miał jakiegokolwiek znaczenie funkcjonalne. Ponadto utrzymujący trzeźwość osobnicy z ZZA jako grupa nie wykazują nieprawidłowości w układzie dopaminergicznym. Dla przykładu, nie różnią się oni od grupy kontrolnej stężeniem kwasu homowanilinowego w płynie mózgowo-rdzeniowym (27).

### **Różnice międzypopulacyjne częstości występowania poszczególnych alleli Taq I A polimorfizmu DRD2**

Różnice etniczne występowania alleli DRD2, okazały się większe niż opisane pomiędzy osobnikami z ZZA a grupą kontrolną. Częstość allelu A1 DRD2 wynosi 18%-20% u osób rasy kaukaskiej, 38% u Murzynów amerykańskich i 63%-80% w dwóch plemionach Indian Północnej Ameryki (3). Mogą one powodować lub maskować asocjacje, jeśli grupa pacjentów i kontrolna różni się etnicznie. Częstość allelu A1 u 167 osób rasy kaukaskiej wynosiła 0,19% (8).

## **PODSUMOWANIE**

– ZZA jest uwarunkowany wieloma czynnikami. Znaczenie tych czynników zmienia się w różnych rodzinach, w czasie i w poszczególnych populacjach. Rozszerzone badania nad fenotypami poprzez analizę psychopatologii schorzenia w rodzinach osób z ZZA, zwiększyć może dokładność diagnostyki dzięki wydzieleniu odrębnych podtypów alkoholizmu.

– Wykryto kilka psychofizjologicznych markerów alkoholizmu, w tym wielokrotnie potwierdzoną w badaniach niską amplitudę potencjału wywołanego P300 u osób z ZZA i u ich potomstwa.

– Zapoczątkowano kilka ciekawych nowych kierunków badawczych w dziedzinie modeli zwierzęcych. Obejmują one odkrycie, że niektóre naczelne chętnie przyjmują alkohol w dawkach toksycznych.

– Wykluczony został związek między polimorfizmem Taq I A DRD2 i ZZA.

– Konieczne są dalsze badania genetyczne rodzin, u których występuje ZZA celem skuteczniejszego wczesnego wykrywania predyspozycji do rozwoju uzależnienia.

## **STRESZCZENIE**

Niniejszy artykuł stanowi przegląd osiągnięć w badaniach nad czynnikami genetycznymi predysponującymi do alkoholizmu. Uwaga zostanie skupiona na najnow-

szych wynikach, w tym na dziedziczeniu u bliźniąt i przekazywaniu cech w rodzinach. Oba kierunki wciąż dostarczają dowodów co do istotnego udziału czynników genetycznych, ale także co do złożoności etiologicznej i zmienności predyspozycji do alkoholizmu w kolejnych pokoleniach. Omówione zostaną badania, w których stosowano markery psychofizjologiczne i neurochemiczne alkoholizmu w celu analizowania związków genetycznych, przekazywania cech i analizy łączonej (linkage analyses). Markery te obejmują niskie potencjały wywołane P300, wrażliwość na działanie toksyczne i euforyczne etanolu, aktywność płytkowej cykazy adenylowej oraz stężenia metabolitów substancji neuroprzebieżnikowych. Wprawdzie wydaje się rzeczą bardzo prawdopodobną, że wiele fenotypów fizjologicznych związanych z alkoholizmem wyraża cechy wtórne, uzyskano jednak większą specyficzną analizy genetycznej, która obecnie dobrze służy wyjaśnianiu związków wspomnianych cech z alkoholizmem. Dla przykładu, wcześniejsze badania rodzinne nad związkiem markera P300 i alkoholizmu dostarczyły wyników wskazujących, że nieprawidłowość P300 poprzedza uzależnienie alkoholowe oraz że krewni alkoholików mają większe prawdopodobieństwo posiadania tej cechy. Wśród modeli zwierzęcych, dwa gatunki naczelnych, koczodan południowoafrykański i makak, chętnie spożywają alkohol w dawkach toksycznych. Przeprowadzone zostały także badania analizy łączonej fenotypów związanych z alkoholizmem, wykorzystujące strategie mapowania locus cechy ilościowej (Quantitative Trait Locus – QTL). Strategia QTL ma teoretyczną zdolność wykrywania genów determinujących, odpowiedzialnych za niewielką część zmienności. W badaniach analizy łączonej u ludzi wykazano związek genetyczny z receptorem dopaminergicznym DRD2. Sprawa ta pozostaje sporna, gdyż większości badaczy nie udało się powtórzyć tego wyniku. Skupiła ona jednak uwagę na zaletach i trudnościach populacyjnych badań asocjacyjnych i łączonych zmierzających do określenia genów mogących wpływać na podatność na zespół zależności alkoholowej.

Jerzy Samochowiec, Ewa Fiszer-Piosik, Jan Horodnicki  
**Genetics of alcoholism**

### SUMMARY

This article an overview of developments in the study of genetic factors in vulnerability in alcoholism. The focus in on recent developments, including heritability studies in twins substantial role for genetic factors but also for etiologic complexity and variation in vulnerability across generations and across cultures. Studies are discussed which utilized psychophysiological and neurochemical markers for alcoholism from analysis of genetic association, transmission, and linkage. These markers include the low P300 event-related potential, sensitivity to ethanol's intoxicating and euphoric effects, platelet adenylyate cyclase, and neurotransmitter metabolite concentrations. Although it is highly likely that many alcoholism-associated physiologic phenotypes are secondary traits, these approaches have increased the specificity of genetic analyses and genetic analyses are clarifying their relationship to alcoholism.

For example, early efforts to study, in families, the concurrence of the P300 marker and alcoholism have yielded results indicating that the P300 abnormality proceeds significant exposure to alcohol and that relatives of alcoholics are more likely to have this trait. In the area of animal models, for example, the vervet monkey and the rhesus macaque, were shown to willingly consume alcohol to intoxicating blood levels. Also, linkage studies using the quantitative trait locus (QTL) mapping strategy were attempted for phenotypes relevant for alcoholism. The QTL strategy is theoretically capable of identifying determinant genes which contribute only a small portion of the variance. In human linkage studies, a genetic association was found to the DRD2 dopamine receptor. The DRD2 finding generated controversy, as a number of other groups failed to replicate it, and also focused attention on the advantages and pitfalls of the population association approach for detecting genes influencing behavior. The relationship of the alcohol metabolic gene variants to alcoholism was clarified by the finding that functional variants of alcohol and aldehyde dehydrogenases can act additively to determine vulnerability to alcoholism.

**Key words:** genetics / alcoholism

## PIŚMIENNICTWO

1. Begleiter H., Porjesz B., Bihari B (1984): *Event-related brain potentials in alcoholic fathers*. Science, 225, 1493-1496.
2. Blum K., Nobel E.P., Sheridan P.J (1990): *Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism*. JAMA., 263, 2055-2060.
3. Blum K., Nobel E.P., Sheridan P.J.: *Association of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene*. Alcohol 1991, 8, 409-416.
4. Buck J.K., Metten P., Helms M.L., Crabbe J.C.: *Quantitative trait loci involved in genetic predisposition to acute withdrawal in mice*. J. Neuro. Sci. 1997, 17, 3946-3955.
5. Carmelli D. Swan G.E., Robinette D.: *Heritability of substance abuse in the NAS-NRC twin registry*. Acta Genet. Med. Gemellol. 1990, 39, 91-98.
6. Cloninger C.R., Bohman M., Sigvardsson S.: *Inheritance of alcohol abuse: Cross-fostering analysis of adopted men*. Arch. Gen. Psychiatry 1981, 38, 861-868.
7. Cloninger C.R.: *Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism*. Science 1987, 23, 410-415.
8. Comings D.E., Comings B.G., Muhleman D.: *The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders*. JAMA 1991, 256, 1793-1800.
9. Crabb D.W., Edenberg H.J., Bosron W.E.: *Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity: The inactive ALDH2-2 allele is dominant*. J.Clin. Invest. 1987, 83, 314-316.
10. Day C.P., Bashir R., James O.F.W.: *Investigation of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end organ damage*. Hepatology 1991, 14, 798-801.
11. Devor, Cloninger C.R., Hoffman P.L.: *A genetic study of platelet adenylate cyclase evidence for a single major locus effect in fluoride-stimulated activity*. Am. J. Hum. Genet. 1991.

12. Diamond I., Wrubel B., Estrin W.: *Basal and adenosine receptor-stimulated levels of cyclic reduced in lymphocytes from alcoholic patients*. *proc. Natl. Acad. Sci.* 1987, 84, 1413-1416.
13. Duester G.: *Human liver alcohol syndrome*, in Watson RR (ed.): *Drug and Alcohol Abuse Reviews*. Clifton N.J., Humana Press 1991, vol. 2, 375-402.
14. Earleywine M., Finn P., Peterson J.B.: *Factor structure and correlates of the Tridimensional Personality Questionnaire*. *Alcoholism Clin. Exp. Res* 1991, 53, 233-238.
15. Ervin F.R., Palmour R.M., Young S.N., Juarez J.: *Voluntary consumption of beverage alcohol by vervet monkeys: Population screening, descriptive behaviour and biochemical measures*. *Pharmacol Behav.* 1990, 36, 367-373.
16. Frezza M., di Padora C., Pozzata G.: *High blood alcohol levels in women*. *N. Engl. J. Med.* 1990, 322, 95-99.
17. George D.T., Nutt D.J., Dwyer B.A.: *Alcoholism and panic disorder: Is the comorbidity more than coincidence?* *Acta Psychiatr. Scand.* 1990, 81, 97-107.
18. Gelernter J., O'Malley S., Risch N.: *No association between an allele at the D2 dopamine receptor gene (DRD2) and alcoholism*. *JAMA* 1991, 256, 1793-1800.
19. Gilligan S.B., Reich T., Cloninger C.R.: *Etiologic heterogeneity in alcoholism*. *Gen. Epidemiol.* 1987, 4, 395-414.
20. Goedde H.W., Agarwal D.P., Fritze G.: *Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes in different populations*. *Hum. Genet.* 1992, 88, 344-346.
21. Goldman D., Enoch M.: *Genetic epidemiology of the ethanol metabolic enzymes: A role for selection*, in Simopoulos A and Childs B (eds): *Genetic Variation and Nutrition*. New York, Karger, 1989, 333-349.
22. Heath A.C., Cloninger C.R., Martin N.G.: *Testing a model for the genetic structure of personality: a comparison of the personality systems of Cloninger and Eysenk*. *J. Pers. Soc. Psychol.* 1994, 66, 762-775.
23. Hill S.Y.: *Absence of paternal sociopathy in the etiology of severe alcoholism: Is there a type III alcoholism?* *J. Stud. Alcohol.* 1992, 52, 1-9.
24. Kaplan R.E., Hesselbrock V.M., O'Conner S.: *Behavioral and EEG responses to alcohol in nonalcoholic men with a family history of alcoholism*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1987, 12, 873-885.
25. Knorrning A., Hallman J. Von Knorrning L.: *Platelet monoamine oxidase activity in type 1 and type 2 alcoholism*. *Alcohol Alcoholism* 1991, 26, 409-416.
26. Lander E.S., Schork N.J.: *Genetic Dissection of Complex Traits*. *Science* 1994, 2037-2047.
27. Limson R., Goldman D., Roy A.: *Personality and CSF monoamine metabolites in alcoholics and controls*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991, 48, 437-441.
28. Major L.E., Ballenger J.C., Goodwin F.K.: *Cerebrospinal fluid homovanillic acid in male alcoholics: Effects of disulfiram*. *Biol. Psychiatry* 1977, 12, 635-642.
29. Merikangas K.R.: *The genetic epidemiology of alcoholism*. *Psychol. Med.* 1990, 20, 11-22.
30. McGur M., Pickens R.W., Svikis D.S.: *Sex and age effects on the inheritance of alcohol problems: A twin study*. *J. Abnorm Psychol.* 1992, 101, 3-17.
31. McGuffin P., Thapar A.: *The genetics of personality disorder*. *Br. J. Psychiatry* 1991, 160, 12-23.

32. Moss H.B., Yao J.K., Maddock J.M.: *Responses by sons of alcoholic fathers to alcoholic and placebo drinks: Perceived mood, intoxication and plasma prolactin*. Alcoholism Clin. Exp. Res. 1989, 13, 252-257.
33. Moss H.B., Guthrie S., Linnoila M.: *Enhanced thyrotropin response to thyrotropin releasing in boys at risk for development of alcoholism*. Arch. Gen. Psychiatry 1986, 43, 1137-1142.
34. O'Connor S., Tasman A., Bauer L.: *Reduced P<sub>s</sub> amplitudes of ERPs are associated with both a family history of alcoholism and antisocial personality disorder*. Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry 1994, 18, 1307-1321.
35. O'Dowd B.E., Rothhammer E., Israel Y.: *Genotyping of mitochondrial aldehyde dehydrogenase locus of native American Indians*. Alcoholism Clin. Exp. Res. 1990, 14, 531-533.
36. O'Malley S.S., Maisto S.A.: *Effects of family drinking history and expectancies on responses to alcohol in men*. J. Stud. Alcohol 1985, 46, 289-297.
37. Penick E.C., Powell B.J., Nickel E.J.: *Examination of Cloninger's type I and type II alcoholism with a sample of male alcoholics in treatment*. Alcoholism Clin. Exp. Res. 1990, 14, 623-629.
38. Pelchat M.L., Danowski S.: *A possible genetic association between PROP-testing and alcoholism*. Physiol Behav. 1992, 51, 1261-1266.
39. Pickens R.W., Svikis D.S., McGue M.: *Heterogeneity in the inheritance of alcoholism*. Arch. Gen. Psychiatry 1991, 48, 19-28.
40. Pollock V.E., Volavka J., Goodwin D.W.: *The EEG after alcohol administration in men at risk for alcoholism*. Arch. Gen. Psychiatry 1983, 40, 857-861.
41. Schuckit M.A., Irwin M.: *An analysis of the clinical relevance of type I and type II alcoholics*. B. J. Addict. 1989, 84, 869-876.
42. Schuckit M.A., Hauger R.I., Monteiro M.G.: *Response of three hormones to diazepam challenge in sons of alcoholics and controls*. Alcoholism Clin. Exp. Res. 1991, 15, 537-542.
43. Tambs H., Vaglum P.: *Alcohol consumption in parents and offspring: A study of the family correlation structure in a general population*. Acta Psychiatr. Scand. 1990, 82, 145-151.
44. Thomasson H.R., Edenburg H.J., Crabb D.W.: *Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men*. Am. J. Hum. Genet. 1991, 48, 677-681.