

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 specyficzność 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.