

GENETICA DEL ALCOHOLISMO: ASOCIACION CON MARCADORES BIOLOGICOS.

M. Sánchez Turet (*), Inmaculada C. Clemente
Dpto. Psiquiatría y Psicobiología Clínica. Unidad Psicobiología Clínica
Facultad de Psicología. Universidad de Barcelona.

Introducción

El alcoholismo constituye un grave problema de salud pública en muchas partes del mundo, que ha sido objeto de numerosos estudios, pero cuya “génesis” y etiología representan, todavía hoy, un importante reto para la investigación científica.

La dificultad más importante que ha impedido llegar a evidencias concluyentes sobre el alcoholismo estriba en que dicho fenómeno es una realidad compleja y heterogénea, en la que están implicadas numerosas y diversas variables. Este hecho se refleja en la ausencia de unanimidad sobre una definición válida de alcoholismo y, en consecuencia, en una enorme variabilidad muestral y metodológica de los estudios realizados.

Se han descrito diferencias individuales en la frecuencia y cantidad de alcohol consumido, así como en las consecuencias del abuso del alcohol. Autores como Rabouco-Thomas et al. (1) consideran que el alcoholismo es un trastorno multifactorial, resultante de la interacción “vulnerabilidad genética-alcohol-ambiente”, y que debe ser entendido en el marco de un modelo ecofarmacogenético.

Las complicaciones clínicas del alcoholismo pueden afectar a diferentes órganos. En este sentido, este autor considera que la vulnerabilidad se podría situar fundamentalmente a dos niveles: a nivel hepático (metabolismo del alcohol) y a nivel neuronal (sensibilidad al efecto del alcohol). Datos sobre la vulnerabilidad orgánica (2) demuestran la existencia de una variabilidad que podría responder a diferencias genéticas.

La interacción del alcohol con los principales órganos diana (S.N.C. e hígado) implica el desarrollo en grado variable de los tres componentes de la dependencia del alcohol: la dependencia psíquica, física y tolerancia. Los principales sistemas neurobiológicos que intervienen en la tolerancia funcional y dependencia del alcoholismo, corresponderían a sistemas cerebrales implicados en la adaptación individual frente a estímulos nuevos, adversivos y apetitivos (3).

La variabilidad observada en los patrones de abuso del alcohol, rasgos de personalidad, características neurofisiológicas y aspectos genéticos, ha llevado a varios intentos de clasificación del alcoholismo en subgrupos.

La primera clasificación (4) enfatiza la distinción entre individuos que presentan un alcoholismo de tipo persistente (incapacidad de abstinencia total) y aquellos que pueden prescindir del alcohol durante largos períodos de tiempo pero son incapaces de detener la ingesta una vez iniciada (pérdida de control).

Actualmente está bien establecido que el consumo abusivo de alcohol provoca alteraciones en la estructura y funcionamiento del sistema nervioso. Los estudios neuropsicológicos realizados básicamente con las baterías Wais, Halstead-Reitan y Luria-Nebraska, han revelado en alcohólicos alteraciones en las capacidades de abstracción, aprendizaje, memoria, resolución de problemas, capacidad perceptivo-motora y capacidad verbal (5, 6, 7, 8, 9, 10). Estas alteraciones muestran una variabilidad que ha permitido la distinción de tres subgrupos de alcohólicos. El primero, se caracteriza por dificultades en las funciones abstractivas e integrativas, mientras que la memoria permanece esencialmente inalterada. En el segundo grupo predominan los problemas de memoria como síntoma más sobresaliente, mientras que en el tercer grupo, que comprende del 30 al 60% de los pacientes, se observan rendimientos neuropsicológicos normales (10, 11, 12, 13). Estos grupos no presentan relación con factores etiológicos derivados de la historia del consumo etílico ni con posibles variables intermedias de riesgo médico indicativas de afectación orgánica, por lo que supone que estos subtipos podrían atribuirse a factores de vulnerabilidad individual.

Recientemente (14, 15), se ha propuesto una clasificación que contempla información respecto a dimensiones de la personalidad, neurobiología y genética, en la discriminación de dos subtipos de alcoholismo: tipo 1 y tipo 2. (Tabla I)

TABLA I
CLASIFICACION DE LOS TIPOS DE ALCOHOLISMO SEGUN CLONINGER (1981, 1987)

TIPO I	TIPO II
1. Ambos sexos.	1. Predominio sexo masculino.
2. Elevada dependencia psíquica (formas recurrentes paroxísticas)	2. Heredable, con predominio de dependencia física y tolerancia (formas continuas no paroxísticas).
3. Aparición en mayores de 25 años.	3. Aparición precoz (menores 25 años).
4. Asociado a enfermedades psiquiátricas especialmente ansiedad y depresión.	4. Asociado a trastorno antisocial de la personalidad.
5. Personalidad pasivo-dependiente o ansiosa: —elevada evitación de castigo —elevada dependencia a la recompensa —baja búsqueda de novedades.	5. Personalidad antisocial: —baja evitación de castigo —escasa dependencia a la recompensa —elevada búsqueda de novedades.

El tipo 1, que correspondería al segundo de los grupos descritos por Jellinek (4), está constituido por varones y mujeres en la misma proporción. Se caracteriza por una elevada dependencia psíquica (formas recurrenciales paroxísticas), aparición posterior a los 25 años y se halla asociado con una mayor probabilidad de enfermedades psiquiátricas principales, incluyendo síndromes de ansiedad y depresión. Este subtipo está asociado con la tríada de rasgos característicos de individuos con personalidad pasiva-dependiente o “ansiosa” (elevada dependencia de recompensa, elevada evitación de castigo y baja búsqueda de novedades).

El tipo 2, que correspondería al primer grupo de Jellinek (4), comprende predominantemente varones. Se trata de una forma de alcoholismo heredable donde predomina la dependencia física y la tolerancia (formas continuas no paroxísticas). Presenta una edad temprana de aparición y está asociado con una personalidad antisocial (elevada búsqueda de novedades, baja evitación de castigo y escasa dependencia de recompensa).

Además de estos dos tipos fundamentales, Radauco-Thomas et al. (16), distingue un tercer tipo de alcoholismo que denomina formas intermedias o tipo 3. Se caracterizaría por crisis paroxísticas periódicas asociadas a un consumo base de tipo continuo. El inicio del consumo abusivo es precoz y el primer periodo activo parece tener también una duración intermedia. En este tipo de alcoholismo el factor ambiental parece tener un cierto papel pero el factor genético parece más importante que en el alcoholismo tipo 2.

La utilización de este tipo de clasificaciones constituye la base para el diseño de futuros trabajos sobre el abuso del alcohol, de los cuales cabe esperar, en principio, resultados más consistentes que los obtenidos al considerar al alcoholismo como una entidad homogénea. Por otra parte, los datos que se obtengan servirán para confirmar la validez de estas clasificaciones.

Investigaciones genéticas sobre el alcoholismo

La naturaleza familiar del alcoholismo es conocida desde la antigüedad. Aristóteles, Platón y Plutarco describen que el comportamiento de tendencia hacia la bebida de los hijos se asemeja al de sus padres (17). Actualmente, se sabe que existen diferencias individuales y étnicas en la susceptibilidad al alcohol (18), y se ha investigado la posible base genética de tales diferencias (19).

A lo largo de las dos últimas décadas se han ido acumulando evidencias indicativas del carácter heredable del alcoholismo (14, 20, 21), una proporción significativa del cual puede ser atribuida a factores genéticos. Sin embargo, ni el mecanismo concreto de transmisión ni los componentes específicos que son heredables, han sido identificados todavía (22), debido, en gran parte, a dificultades metodológicas.

Entre los numerosos aspectos metodológicos que interfieren en estas investigaciones, cabe mencionar la falta de consenso en una definición de los límites del

alcoholismo que ha llevado a utilizar muestras de pacientes seleccionadas con criterios diferentes y, por tanto, a resultados no comparables. La generalización de los resultados de muchos estudios, basados habitualmente en muestras de pacientes procedentes de programas de tratamiento y que representan una pequeña proporción de los alcohólicos de la población, puede ser limitada y estar sujeta a sesgos desconocidos (23). Otra variable importante que requiere una especial atención metodológica es la edad de aparición (age of onset), cuya fiabilidad puede estar dificultada por la insidiosa aparición de la enfermedad y la decisión arbitraria respecto al momento en que el bebedor ordinario se convierte en problemático. Las diferencias sexuales en el periodo de riesgo pueden ser importantes y raramente se han contemplado en estos estudios (24). La co-morbilidad con otras condiciones psiquiátricas también complica la interpretación de la genética del alcoholismo, así como la presencia simultánea de diversas patologías en familias e individuos (25). Un problema similar lo constituye el abuso de otras drogas frecuentemente asociado al alcoholismo (25, 26). Asimismo, el hecho de que en algunas series, un 40-50% de alcohólicos resultaran tener cónyuges con alcoholismo, personalidad antisocial, depresión o ansiedad (24, 27, 28), revela una tendencia preferencial en los cruzamientos para este carácter, que complica los estudios genéticos del alcoholismo.

Las investigaciones genéticas realizadas hasta la fecha hacen referencia a cuatro áreas principales: estudios de transmisión familiar, análisis de vulnerabilidad; aspectos del metabolismo del alcohol, y asociación y ligamiento del alcoholismo con marcadores genéticos.

Transmisión familiar del alcoholismo

Estudios de Familias.- (Tabla II) Aunque el número de estudios realizados supera la cuarentena (como revisión, ver 29), sólo en unos pocos se emplearon criterios diagnósticos estandarizados, se realizaron entrevistas con pacientes y familiares, y se utilizó una muestra control evaluada con los mismos criterios que los enfermos (24, 30, 31, 32). Los resultados indican que el riesgo de alcoholismo es, en promedio, 7 veces superior en hijos de pacientes respecto a los controles, y, además, el riesgo relativo en parientes es consistentemente más alto para varones que para mujeres. Cuando se evaluó el riesgo en parientes en función del sexo del probando, no se encontró diferencias sexuales en la transmisión del alcoholismo a los parientes de primer grado, indicando que las diferencias sexuales en el alcoholismo no son atribuibles a factores genéticos heredables (33, 34). Parece factible, por tanto, que las bajas tasas de alcoholismo en mujeres puedan ser atribuidas a factores ambientales, como exposición a la bebida, o a diferencias en bagaje genético o factores biológicos, tales como factores hormonales exclusivos de las mujeres.

En algunos estudios (31) se han calculado riesgos de alcoholismo en familiares de primer y segundo grado, encontrándose valores aproximadamente reducidos

TABLA II
PRINCIPALES ESTUDIOS DE FAMILIAS REALIZADOS SOBRE EL ALCOHOLISMO

Autor	Año	Sujetos	Familiares de 1er grado	RIESGO		Riesgo relativo
				Probandos	Controles	
Brugger	1933	119 alcohólicos	Progenitores	29,8	9,1	3,2
		1.300 controles	Hermanos	11,0	1,2	9,1
Amark	1951	203 alcohol. (M)	Padres	26,2	3,4	7,7
		85 controles (M)	Madres	2,0	0,1	20,1
Bleuler	1955	50 alcohólicos	Padres	22,0	3,0	7,3
		200 controles	Madres	6,0	1,0	6
			Hermanos	11,8	1,3	9
			Hermanas	8,0	0,7	11,4
Pitts & Winakur	1966	62 alcohólicos	Padres	16,1	4,9	3,3
		428 controles	Madres	1,6	0,6	2,7
			Hermanos	12,4	2,0	6,2
			Hermanas	1,0	0,4	2,5
Reich et al.	1980	74 alcohólicos	Progenitores y hermanos	35,6	12,1	2,9
		32 controles	Abuelos	11,0	4,7	2,3

TABLA III
PRINCIPALES ESTUDIOS DE GEMELOS SOBRE ALCOHOLISMO EN LOS QUE LOS INDIVIDUOS FUERON IDENTIFICADOS A PARTIR DE REGISTROS

Autor	Año	Sujeto	Sexo	Correlación (R)		Heredabilidad (h ²)	
				Cantidad	Frecuencia	Cantidad	Frecuencia
Partamen et al.	1966	172 MZ	M	0,38	0,61	0,36	0,39
		557 DZ	M	0,11	0,32		
Jonsson & Nilsson	1968	750 MZ	M	0,43	—	0,16	—
		750 DZ	M	0,35	—		
Pedersen	1981	39 MZ	M	0,56	—	0,82	(Heavy drinking)
		32 DZ	M	0,15	—		
		36 MZ	F	1,00	—		
		30 DZ	F	-0,05	—		
Clifford et al.	1984	97 MZ	M	0,55	—	0,28	—
		102 DZ	M	0,50	—		
		207 MZ	F	0,50	—		
		165 DZ	F	0,25	—		
Kaprio et al.	1987	893 MZ	M	0,37	0,36	0,36	0,40
		1.970 DZ	M	0,19	0,16		

a la mitad entre los parientes de segundo grado, tal como cabría esperar según un modelo de transmisión genética.

Sin embargo, no todos los resultados obtenidos de los estudios de familias son compatibles con una hipótesis genética, así no se han descrito diferencias de riesgo para el alcoholismo entre hermanastros y hermanos (35). Estas posibles excepciones (24, 36) constituyen una evidencia de la importancia que los factores ambientales tienen en la etiología del alcoholismo.

Estudios en gemelos.- (Tablas III y IV). En los trabajos realizados (37, 38, 39, 40, 41), se ha encontrado una correlación media en gemelos monozigóticos (0.54) significativamente superior a la observada en gemelos dizigóticos (0.23). Las heredabilidades promedio calculadas fueron de 0.50 para la cantidad y 0.40 para la frecuencia de bebida.

Las tasas de concordancia (2, 42, 43) oscilan entre 0.26 y 0.66 en pares mono- zigóticos, mientras que entre dizigóticos estos valores oscilan de 0.12 a 0.39.

Con respecto a las consecuencias sociales del alcoholismo, los estudios gemelares de la heredabilidad han resultado negativos, evidenciando la falta de validez de las definiciones de alcoholismo basadas o fundamentadas en las complicaciones sociales de este tipo de comportamiento.

Estudios de adopción.- (Tabla V) En la actualidad, estos estudios constituyen la evidencia principal a favor del papel de factores genéticos en la etiología del alcoholismo (44, 45, 46, 47, 48, 49, 50). Los datos obtenidos en estos estudios revelan un riesgo relativo promedio en varones adoptados, con y sin historia familiar, de 2.4, y en mujeres de 2.8. La probabilidad de que un adoptado desarrolle alcoholismo es 2.5 veces superior si es hijo biológico de un alcohólico, independientemente de que haya compartido o no el ambiente postnatal con dicho progenitor.

TABLA IV
PRINCIPALES ESTUDIOS DE GEMELOS SOBRE ALCOHOLISMO EN LOS QUE LOS INDIVIDUOS FUERON IDENTIFICADOS MEDIANTE PROGRAMAS DE TRATAMIENTO

Autor	Año	Sujetos		Concordancia %		Riesgo relativo	
		M	F	M	F	M	F
Kaij.	1960	10 MZ	—	58	—	2,1	
		164 DZ	—	28	—		
Hrubec & Omenn	1981	271 MZ	—	26	—	2,1	
		444 DZ	—	12	—		
Curting et al.	1981	15 MZ	13 MZ	33	8	1,1	0,6
		20 DZ	8 DZ	30	13		
Pickens & Svikis.	1988	40 MZ	24 MZ	70	29	1,6	
		53 DZ	22 DZ	43	36		

TABLA V
RESUMEN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS DE ADOPCION REALIZADOS
SOBRE ALCOHOLISMO

Autor	Año	País	N	Alcoholismo (%)	Riesgo relativo
Roger & Burks	1945	U.S.A.	27 casos	70	1,1
			27 controles	64	1,2
Goodwin et al.	1973	Dinamarca	55 casos (M)	18	3,6
			70 controles	5	
Goodwin et al.	1977	Dinamarca	49 casos (F)	4	1,0
			48 controles	4	
Cadoret et al.	1978	U.S.A.	6 casos	33	32,0
			78 controles	1,3	
Cadoret et al.	1985	U.S.A.	127 casos (M)	61,6	2,6
			28 controles	23,9	
			87 casos (F)	33,3	6,3
			24 controles	5,3	
Bohwan et al.	1978	Suecia	Adoptados (M)		3,0
			89 (Padre alcoholó.)	39	
			723 controles	13	1,9
			42 (Madre alcoholó.)	29	
1.029 controles	15				
Bohman et al.	1981	Suecia	Adoptados (F)		3,3
			29 (Madre alcoholó.)	3,3	
			285 (Padre alcoholó.)	1,3	3,3
			22 (ambos progenitores alcoholó.)	3,3	

Estudios de vulnerabilidad (tabla VI)

Con el fin de eliminar las interferencias de las consecuencias fisiológicas del etanol, se han llevado a cabo estudios de individuos con una vulnerabilidad supuestamente mayor al alcoholismo en virtud de una historia familiar positiva, particularmente paterna. En general, los resultados obtenidos sugieren la presencia de precursores bioquímicos y conductuales particulares del alcoholismo (51). Así, Alterman y Tarter (52) encuentran que la patología conductual, la hiperactividad y el déficit de atención, parecen predisponer al alcoholismo. También se han descrito fallos en la realización de baterías de tests neuropsicológicos, aunque no se ha identificado ninguna disfunción específica indicativa de lesión cerebral (53). El precursor conductual del alcoholismo más consistente parece ser la impulsividad o baja tolerancia a la frustración (54), lo que podría afectar a la capacidad del sujeto en la realización de las baterías de tests neuropsicológicos y explicar, en cierto modo, el bajo rendimiento de los pacientes.

TABLA VI
ESTUDIOS DE VULNERABILIDAD, FACTORES RELACIONADOS CON LA
VULNERABILIDAD AL ALCOHOLISMO

- Trastorno de conducta: hiperactividad.
- Trastornos por déficit de atención.
- Déficit en la performance de determinadas baterías de tests neuropsicológicos.
- Rasgos de personalidad:
 - Impulsividad
 - Baja tolerancia a la frustración.
- Factores neurofisiológicos:
 - EEG: + % β en reposo
 - PEs: - amplitud de la componente P-300.

En el campo neurofisiológico se han realizado básicamente dos tipos de estudios: electroencefalográficos (EEG) y potenciales evocados (PEs). En los primeros, se ha descrito (como revisión ver 55) en varones alcohólicos una excesiva actividad de ondas Beta y deficiencia en la producción de ondas Alpha. Este descenso en las ondas Alpha se ha encontrado también en sujetos con alto riesgo de alcoholismo (56, 57, 58, 59), proponiéndose como un factor de vulnerabilidad para este trastorno. La utilización de diferentes técnicas de potenciales evocados han puesto de manifiesto tanto una reducción significativa de la amplitud (60, 61, 62, 63) como un alargamiento de la latencia del componente P 300 (64, 65, 66). La presencia de estos déficits en el sistema nervioso central ha sido atribuida tradicionalmente a los efectos tóxicos del alcohol sobre el cerebro, a déficits nutricionales o a la interacción de ambos factores. Sin embargo se ha observado que el decremento en la amplitud del componente P 300 se halla también en niños y en jóvenes adultos con alto riesgo de alcoholismo de tipo 2 (67, 68, 69, 70), considerándose como un nuevo factor de vulnerabilidad.

Uno de los hallazgos más consistentes en sujetos con alto riesgo de alcoholismo es que, en condiciones de administración controlada, muestran una tendencia a respuestas, objetivas y subjetivas, menos intensas al alcohol que los individuos sin historia familiar de alcoholismo (71, 72, 73). Esto parece sugerir que la falta de tolerancia podría actuar como una protección contra el desarrollo del alcoholismo. Desde el punto de vista de los estudios genéticos, tienen gran interés los factores relacionados con la exposición a un ambiente que favorezcan el alcoholismo. La exposición al etanol es una obvia precondición para el desarrollo de tolerancia y/o dependencia. Por tanto, la identificación de factores que potencien (o disminuyan) la exposición, constituyen un objetivo importante de los estudios de patogénesis del alcoholismo. En este sentido, es muy probable que factores demográficos, culturales y ambientales (p.e. sexo, edad, religión, influencias sociales, estatus económico, disponibilidad de alcohol, etc.) desempeñen un papel crucial en la exposición al alcohol.

Estudios de los genes relacionados con el metabolismo del alcohol

Las variaciones en el metabolismo del etanol también han sido objeto de atención en los estudios de los factores genéticos del alcoholismo. Datos de gemelos han puesto de manifiesto una alta heredabilidad de ciertos factores metabólicos del etanol, como las tasas de absorción, degradación y eliminación del alcohol (18), mientras que las consecuencias de su consumo representan el componente con menor heredabilidad de la conducta relacionada con el alcohol.

Los estudios del metabolismo del etanol han suministrado información acerca del papel del mismo en la falta de tolerancia al alcohol. Aproximadamente el 75-90 % del etanol se metaboliza por una vía en la que están implicados los enzimas alcohol deshidrogenasa (ADH) y la acetaldehído deshidrogenasa (ALDH), que catalizan la conversión del etanol en acetaldehído y de éste en ácido acético, respectivamente.

Hasta la fecha se han identificado cinco isoenzimas de ADH (tabla VII) codificados por 5 loci génicos, los cuales, dan lugar a diferentes subunidades polipeptídicas, y cuya expresión depende del tejido y del desarrollo. Los genes ADH de la clase I están bajo control hormonal y sólo los genes ADH2-beta y ADH3-gamma presentan variación polimórfica. Con respecto a la acetaldehído deshidrogenasa (tabla VIII), se han descrito cuatro genes ALDH, situados en cromosomas diferentes, (74, 75).

Estos enzimas muestran un considerable grado de variación racial (Tablas VIII y IX) (ADH2*1: de 0.33 en Chinos a 0.97 en Europeos; ADH3*1: de 0.07 en Naramerindios a 0.97 en Chinos; ALDH1*deficiencia: de 0.00 en Caucasianos y Africanos a 0.40 en Mongóolidos; ALDH2*deficiencia: de 0.00 en Caucasianos a 0.55 en Mongóolidos) (76, 77, 78). El fenotipo ADH2 "atípico" produce la transformación

TABLE VII
MODELO GENETICO DE LA ADH SEGUN BORSON AND LI, 1986

Gen	Alelo	Subunidad	Clase
ADH ₁	ADH ₁	β	I
ADH ₂	ADH ₂ ^β	τ1	I
	ADH ₂ ^γ	τ2	I
	ADH ₂ ^δ	τ3	I
ADH ₃	ADH ₃ ^γ	η1	I
	ADH ₃ ^ξ	η2	I
ADH ₄	ADH ₄	ζ	II
ADH ₅	ADH ₅	κ	III

del etanol en acetaldehído con una actividad específica 100 veces más elevada que el fenotipo normal. Los fenotipos “anormales” de ALDH1 y ALDH2, característicos de las poblaciones orientales, manifiestan una incapacidad para convertir el acetaldehído en ácido acético que produce el enrojecimiento (“flushing”) característico de la respuesta al alcohol. A partir de estos datos, los autores han concluido que las deficiencias de ALDH se encuentran entre los principales factores reguladores del consumo de alcohol, y tienen un papel protector contra el alcoholismo.

Este papel protector frente al desarrollo del alcoholismo estaría en conformidad con los resultados de Harada et al. (79) en Japón, donde la mayoría de los alcohólicos hospitalizados son portadores de la variante enzimática normal de ALDH, mientras que la presencia de esta variante en los controles es similar a la de la población general. Sin embargo, a pesar de estos datos, hay que señalar que ninguno de estos dos enzimas (ADH y ALDH) se han encontrado asociados con la preferencia o tolerancia al alcohol ni en estudios con humanos ni con animales de experimentación.

TABLA VIII
MODELO GENETICO DE LA ALDH Y FRECUENCIAS ALELICAS EN POBLACIONES RACIALES

Isoenzimas	Localización celular	Deficiencia (%)
ALDH ₁	Citosólica	38 (Orientales)
		46 (Indios Sudamericanos)
		5 (Indios Norteamericanos)
		0 (Caucasianos)
		0 (Africanos)
ALDH ₂	Mitocondrial	55 (Orientales)
		42 (Indios Sudamericanos)
		0-16 (Indios Norteamericanos)
		0 (Caucasianos)
		0 (Americanos raza negra)
ALDH ₃	Citosólica	
ALDH ₄	Citosólica	

TABLA IX
FRECUENCIA DE LOS ALELOS ADH EN POBLACIONES RACIALES SEGUN BORSON & LI, 1986

	ADH ₁ ^β	ADH ₂ ^γ	ADH ₂ ^δ	ADH ₃ ^β	ADH ₁ ^γ
Europeos	0,97	0,03	< 0,05	0,60	0,40
Americanos (raza blanca)	0,95	< 0,05	< 0,005	0,50	0,50
Americanos (raza negra)	0,84	< 0,05	0,16	0,85	0,15
Japoneses	0,33	0,67	< 0,05	0,95	0,05
Chinos	0,33	0,67	< 0,05	0,97	0,09
Indios Americanos	—	—	—	0,07	0,93
Indios Asiáticos	—	—	—	0,64	0,36

Estudios de asociación y ligamiento

La asociación o ligamiento entre un marcador genético determinado y una enfermedad constituye una de las fuentes de evidencia más fuertes de la implicación de factores genéticos en la etiología de una patología.

Los trabajos de asociación entre marcadores genéticos y enfermedades tratan de determinar si una patología está asociada a un marcador genético particular con una frecuencia más elevada de lo que se esperaría por simple azar. El análisis de asociaciones permite establecer el “riesgo relativo” de padecer una determinada enfermedad asociada a un marcador específico, e indica cuántas veces es más frecuente esa enfermedad entre los individuos portadores del marcador con respecto a los sujetos que no lo presentan.

Aunque no es posible establecer una relación directa con la etiología, la detección de una asociación lleva implícito que la enfermedad en cuestión tiene un sustrato biológico y que existe algún tipo de mecanismo hereditario. Esto no significa que se pueda hablar de un gen concreto de la enfermedad, pero sí de un sustrato genético de susceptibilidad a la misma.

Además, el estudio de asociaciones puede constituir un método indirecto de gran interés para detectar heterogeneidad a nivel etiológico de enfermedades que, dentro de una entidad clínica definida, tengan un sustrato no conocido.

Dado, pues, el interés que puede tener la detección de asociaciones, es preciso que la metodología a emplear sea rigurosa para garantizar, en lo posible, la exclusión de asociaciones espúreas. Para ello, es preciso el máximo rigor posible en tres aspectos fundamentales que hacen referencia a la selección de la muestra de pacientes, a la población control y a los métodos estadísticos empleados para evaluar las posibles asociaciones.

El primer aspecto tiene especial relevancia en los estudios sobre el alcoholismo ya que, de hecho, la falta de consenso general sobre una definición válida de alcoholismo ha llevado a una considerable variabilidad muestral con resultados discordantes y no-comparables entre los estudios. Destaca, por tanto, la importancia que tiene un diagnóstico homogéneo en la confección de la muestra de pacientes a estudiar. En este sentido, la utilización de estrictos criterios diagnósticos en la selección de las muestras de alcohólicos es fundamental y justifica, en muchos casos, la repetición del estudio de la asociación entre el alcoholismo y determinados marcadores en la actualidad. En nuestro caso, se utilizarán los criterios diagnósticos del DSM III para la selección muestral, ya que al nivel actual de conocimientos, representa la mejor opción.

En cuanto a la población control, la problemática es compleja, sobre todo si se tiene en cuenta la estratificación o sesgo que puede representar la población enferma con respecto a la general. En teoría, un grupo control ideal sería el formado por una muestra poblacional comparable al grupo de estudio en todas las varia-

bles excepto en la presencia de alcoholismo, tanto en los individuos como en su historia familiar. En el presente estudio, se propone la utilización como grupo control, muestras de la población general de Barcelona, suficientemente numerosas (tamaño muestral promedio de 400 individuos) y que han sido analizadas recientemente para los polimorfismos que se proponen. De este modo, se soslayan posibles variaciones debidas a procesos de migración poblacional o a la propia evolución de las técnicas de laboratorio.

Para valorar estadísticamente la existencia de asociación entre alguna variante de un sistema polimórfico y una determinada enfermedad (80), el método matemático habitualmente usado y aceptado como más riguroso es el propuesto por Woolf (81). Este método permite estimar si las distintas variantes del marcador genético se distribuyen con independencia o no en la serie de enfermos y de controles, proporcionando la significación estadística de la incidencia relativa de una variante concreta en el grupo de enfermos en comparación con el grupo control.

Una vez detectada la presencia de alguna asociación sin que existan objeciones metodológicas, queda por completar el aspecto más complejo y, a la vez, más interesante de las asociaciones: el de su interpretación a nivel biológico y el interés científico que de ella puede desprenderse. A este respecto cabe recordar que la presencia de asociación no implica la detección de un gen para la enfermedad situado en el mismo cromosoma del marcador asociado, y tampoco que el gen del marcador tenga una acción directa en la etiología de la enfermedad. Sin embargo, son muchos los aspectos de interés que se ponen de manifiesto mediante la detección de asociaciones (tabla X).

TABLA X
ASPECTOS DE INTERES QUE SE PONEN DE MANIFIESTO MEDIANTE LA DETECCION DE ASOCIACION CON MARCADORES GENETICOS

Permite determinar si una patología está asociada a un marcador genético con una frecuencia más elevada de la que se esperaría por simple azar.

Si bien no permite establecer una relación directa con la etiología la asociación lleva implícita que la enfermedad tiene un sustrato biológico y que existe algún tipo de mecanismo hereditario.

No significa que se pueda hablar de un gen específico de la enfermedad, pero sí de un sustrato genético de susceptibilidad a dicha enfermedad.

Si la asociación es elevada permite establecer individuos vulnerables e incluso emplearse en consejo genético.

Es un excelente método indirecto para detectar heterogeneidad genética de la enfermedad.

Puede ayudar a establecer las clasificaciones nosológicas y ser de interés para el diagnóstico, pronóstico e incluso a la predicción de la respuesta a una terapéutica, en relación con la heterogeneidad genética y biológica.

Radouco-Thomas et al., (82), han propuesto una clasificación de los marcadores biológicos (tabla XI). Según estos autores, podemos distinguir entre marcadores de estado y marcadores de rasgo. Los marcadores de estado (también denominados marcadores de estado dependiente) son concomitantes con la enfermedad y por tanto se hallan ausentes antes y después de la misma. Son interesantes para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades. Los marcadores de rasgo (también denominados marcadores de estado independiente) se pueden detectar durante toda la vida de un individuo, coexiste con la enfermedad pero también se hallan presentes antes y después de cada episodio de la enfermedad. Entre los marcadores de rasgo, cabe destacar los marcadores genéticos, los cuales se caracterizan por:

–estar asociados a la enfermedad, o más específicamente a un subtipo concreto

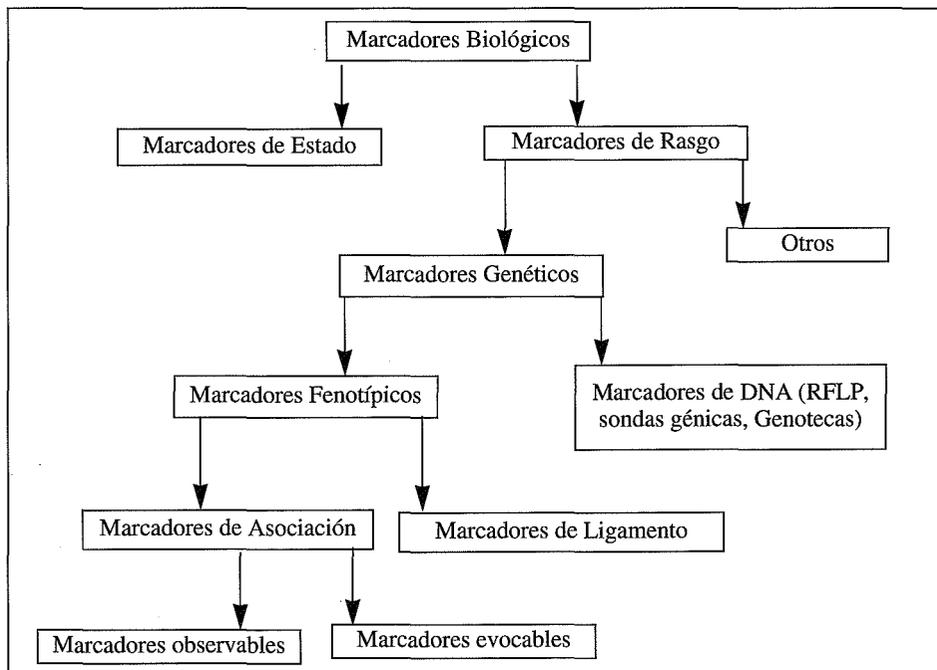
–ser marcadores de estado independiente

–ser heredables

–segregar con la enfermedad en familiares afectados

La identificación de estos marcadores genéticos permite la predicción de vulnerabilidad genética.

TABLA XI
CLASIFICACION DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS
 (Según Radouco-Thomas et al. 1984)



Los marcadores genéticos, pueden a su vez ser clasificados en marcadores fenotípicos y marcadores de DNA o genotípicos. Los primeros, representan sucesos indirectos de la expresión génica. Suelen basarse en polimorfismos protéicos que se pueden detectar a nivel periférico mediante técnicas morfológicas, bioquímicas, fisiológicas, etc. Los marcadores de DNA se basan en el análisis directo de los polimorfismos de la secuencia de bases del DNA.

Entre los marcadores fenotípicos podemos distinguir:

–Marcadores de Asociación: son marcadores genéticos que se supone que están funcionalmente relacionados con la enfermedad a estudiar. Puede indicar la presencia de un gen que está implicado en la etiopatogénesis del trastorno. El marcador iniciaría el desorden bien como un suceso de la cadena causal antecedente o bien como un subproducto del gen patogénico.

–Marcadores de Ligamiento o cromosómicos: son marcadores genéticos cuyos fenotipos están determinados por un gen íntimamente relacionado con el gen de la enfermedad a nivel físico o geográfico, ya que ambos genes se hallan situados en el mismo cromosoma. Sin embargo estos genes no se hallan relacionados desde el punto de vista funcional. El marcador cromosómico y el gen de la enfermedad se heredan conjuntamente en miembros de la misma familia.

Finalmente, los marcadores de asociación se pueden subdividir entre marcadores observables y marcadores evocables.

En la actualidad se dispone de varios estudios de asociación entre alcoholismo y marcadores biológicos. En algunos de ellos se ha analizado la asociación con caracteres biológicos como la ceguera para los colores, dermatoglifos, capacidad gustativa para la feniltiocarbamida, inhibición de la monoamino oxidasa. En otros también se han contemplado una serie de marcadores serológicos como el ABO, Rh, MNSs, C3, HP, HLA, etc. Se ha descrito una interesante asociación entre el locus MN y el alcoholismo (83) encontrando un “lod score” de 2.02 ($\theta = 0.007$) entre el locus del grupo sanguíneo MN y esta patología. También, Tanna et al., (84) ha descrito una posible asociación entre el alcoholismo y las variantes de la esterasa D, y recientemente, Blum et al., (85), utilizando marcadores de DNA ha publicado una posible asociación entre el alcoholismo y el gen del receptor D2 de la dopamina. Sin embargo, hasta la fecha, ninguno de los parámetros estudiados parece constituir un marcador genético del alcoholismo. Esta ausencia de asociaciones evidentes podría indicar que ninguno de estos marcadores sea específico del alcoholismo, pero también son posibles otras explicaciones alternativas, entre ellas se podrían incluir la falta de homogeneidad de las muestras y el hecho de que muy pocos de estos parámetros se hayan replicado en más de un estudio.

OBJETIVOS E INTERES DEL PROYECTO

1. Planteamiento general e interés social del trabajo

La importancia del alcoholismo, debido a su gran incidencia y a los efectos directos e indirectos (homicidio, suicidio, accidentes, etc.) como causa de mortalidad justifica el creciente interés de las investigaciones que se llevan a cabo sobre este trastorno.

Pese a los estudios realizados en el campo de la genética del abuso del alcohol, son muchos los interrogantes que todavía no tienen respuesta y que requieren nuevas investigaciones. En concreto, en el terreno de las asociaciones con marcadores genéticos, los estudios realizados son relativamente escasos, además el número de marcadores analizados hasta la fecha es muy bajo y la mayoría de estos trabajos no han sido replicados; lo cual no permite establecer conclusiones definitivas. Por otra parte, si se tiene en cuenta la variabilidad geográfica que presentan la mayor parte de los marcadores serológicos, la detección de una posible asociación debe ser comprobada en diferentes grupos poblacionales. Por estas razones, pueden ser de gran interés los esfuerzos encaminados a encontrar una respuesta al tema.

2. Objetivos concretos del trabajo

La base metodológica utilizada en las investigaciones genéticas comprende fundamentalmente cuatro modalidades: estudios familiares, estudios de gemelos, estudios de adopción y estudios de asociación genética.

La línea de investigación que se propone en el presente trabajo incluye estudios familiares (mediante la composición y análisis de los árboles genealógicos familiares y el estudio de hijos de alcohólicos) y estudios de asociación genética.

A la vista de los resultados obtenidos mediante estudios genéticos en otras anomalías, se pretende situar la herencia del alcoholismo no en las formas mendelianas más o menos simples, sino en términos de heredabilidad, es decir, de la existencia de una predisposición que vendría informada genéticamente.

Los estudios de asociación que se contemplan hacen referencia a diversos marcadores hemáticos, cuyo determinismo genético está bien definido como polimorfismos bien conocidos. Los marcadores hemáticos que se aplicarán en este estudio así como su localización cromosómica, se pueden observar en la tabla XII.

El análisis de las posibles asociaciones de estos marcadores con el alcoholismo tiene la finalidad de realizar una primera aproximación de rastreo sobre el genoma humano. Estos estudios constituirían la base para posibles trabajos ulteriores centrados sobre una región cromosómica concreta mediante el análisis de polimorfismos de ADN.

La aplicación de pruebas neuropsicológicas, obtención de otras variables de tipo personal, clínico y sociocultural, permitirá establecer subgrupos de alcohóli-

TABLA XII
MARCADORES HEMATICOS UTILIZADOS PARA LA DETECCION DE ASOCIACIONES
CON EL ALCOHOLISMO

<i>Marcadores Hemáticos</i>	<i>Localización Cromosómica</i>
<i>Grupos sanguíneos</i>	
Antígenos eritrocitarios ABO	9
Antígenos del Sistema MNSs	4
<i>Enzimas eritrocitarios</i>	
Adenosín deaminasa (ADA)	6
6 fosfogluconato deshidrogenasa (6-PGD)	1
Fosfatasa ácida eritrocitaria (ACP-1)	2
Esterasa D (ESD)	13
Glioxalasa I (GLOI)	6
<i>Proteínas séricas</i>	
Haptoglobina (HP)	16
Transferrina (TF)	3
Componente Grupal Específico (GC)	4
Alfa-1 antitripsina (PI)	14
Componente C3 del complemento (C3)	19
Activador del complemento (BF)	6

cos en los que se evaluará la posible asociación con los marcadores genéticos. Estos análisis pueden aportar datos de especial interés respecto a la heterogeneidad genética del alcoholismo y contribuir a la nosología y terapéutica de este trastorno.

Finalmente se aplicarán técnicas de potenciales evocados en hijos de alcohólicos tipo 2 (14) en los cuales se ha descrito una reducción de la amplitud del componente P 300 (60, 61, 62). Los estudios de asociación en estos sujetos permitirán establecer la posible base genética de esta alteración.

PLAN DE TRABAJO

1. Obtención de datos muestrales

La obtención de datos se llevará a cabo en hospitales donde se completará un expediente para cada enfermo y se obtendrán las muestras sanguíneas.

Para la obtención de los datos correspondientes a cada enfermo se ha confeccionado un protocolo que recoge en una primera parte, datos personales e información sobre el perfil sociocultural. También se recopilarán datos sobre la historia familiar que se utilizarán para la reconstrucción del árbol genealógico familiar. La segunda parte del protocolo se centra en los datos clínicos del paciente, incluyendo desde el diagnóstico, hasta efectos secundarios del alcoholismo y la exclusión de trastornos de tipo neurológico o psiquiátrico. La tercera parte del protocolo está

dedicada a la obtención de datos neuropsicológicos mediante la aplicación de diversos tests.

Con respecto a la obtención de muestras sanguíneas, se requiere:

A. Extracción de 8-10 cc de sangre (con anticoagulante)

B. Impregnar papel Whatman n° 3 con 10 gotas de sangre total. Dejar secar 2 horas a temperatura ambiente y guardar posteriormente en ambiente seco a -20 °C.

C. Separar mediante centrifugación la fracción celular del plasma. Disponer 1 ml de plasma en tres tubos eppendorf y 1 ml de sedimento globular en dos tubos de las mismas características. Congelar y mantener a una temperatura mínima de -20°C.

2. Tratamiento de los datos

Los datos recogidos en el protocolo de cada enfermo, previa codificación, serán sometidos a un tratamiento informático.

Las muestras sanguíneas serán analizadas para la identificación de las variantes electroforéticas correspondientes, mediante técnicas de isoelectroenfoque que permiten una discriminación más fina de la variabilidad, y por tanto, resultan más adecuadas para nuestros propósitos.

3. Interpretación y comparación de resultados

Los resultados obtenidos permitirán, en primer lugar, un acercamiento a los factores biológicos que pueden relacionarse con el alcoholismo, tales como la morbilidad poblacional dependiente de edad y sexo y la relación del enfermo con el entorno sociocultural (situación laboral, estado civil, nivel cultural, etc.).

El análisis de los árboles genealógicos y de los marcadores genéticos estarán orientados a la definición de un mecanismo hereditario del alcoholismo y al establecimiento de una posible heterogeneidad genética.

El análisis de los distintos subgrupos de alcohólicos puede constituir un importante factor para confrontar las clasificaciones propuestas previamente por otros autores y contribuir a la comprensión de la etiopatología del alcoholismo.

BIBLIOGRAFIA

(1) Radouco-Thomas, S., Garcin, F., Radouco-Thomas, C., Marquis, P.A., Lambert, J., Laforge, H., Denver, D., Laperriere, A., Lacroix, D. & Gaudreault, V. (1979). Primary and secondary prevention of alcoholism: Emerging trends and research strategy. **Prog. Neuropsychopharmac.**, 3: 579-600.

(2) Hrubec, Z., & Omenn, G.S. (1981). Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, 5: 207-215.

(3) Khanna, J.M., Kalant, H., Le, A.D., Leblanc, A.E. (1980). **Acta Psychiatrica Scandinavica**, 286: 161.

(4) Jellinek, E.M. (1960). **"Disease Concept of Alcoholism"**. Hillhouse, New Haven C.T.

(5) Silverstein, J.A. & Parsons, A.O. (1981). Neuropsychological impairment in females: Replication plus extension. **Journal of Abnormal Psychology**, 90: 179-182.

(6) Parsons, O.A., Farr, S.P. (1981). The neuropsychology of alcohol and drug use. EN **"Handbook of Clinical Neuropsychology"**. Ed. S. Filskof & T. Boll. Pp.: 320-365. Wiley, New York.

(7) Goldstein, D.B. & Shelly, C.H. (1982). A multivariate neuropsychological approach to brain lesion localization in alcoholism. **Addictive Behaviors**, 7: 1965-1976.

(8) Muller, W. R.; Saucedo, C. F. (1983). Assessment of neuropsychological impairment and brain damage in problem drinkers. EN C. Golden et al. (Eds.). **Clinical Neuropsychology. Interface with Neurologic and Psychiatric Disorders**. Pp:141-195. New York,: Grune and Stratton.

(9) Tarter, T.E.; Goldstein, G.; Alterman, A.; Pretarulo, E.W.; Elmore, S. (1983). Alcoholic seizures: intelectual and neuropsychological sequelae. **The journal of Nervous and Mental Disease**, 171: 123-125.

(10) Salamero, M. (1989). El deterioro cognitivo en los enfermos alcohólicos. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona.

(11) Eckart, M.J. & Martin, P.R. (1986). Clinical assessment of cognition in alcoholism. **Alcoholism: Clinical and experimental Research**, 10: 123-127.

(12) Tarter, R.E. & Edwards, K.L. (1986). Multifactorial etiology of neuropsychological impairment in alcoholics. **Alcoholism: Clinical and experimental research**, 8: 216-222.

(13) Parsons, O.A. (1987). Neuropsychological consequences of alcohol abuse: Many questions- Some answers. EN **Neuropsychology of Alcoholism: Implication for Diagnosis and treatment**. Ed. O.A. Parsons, N. Butters, P.E. Nathan. Guilford Press, New York.

(14) Cloninger, C. R., Bohman, M. & Sigvardsson, S. (1981). Inheritance of alcohol abuse. **Archives of General Psychiatry**, 38: 861-868.

(15) Cloninger, C.R. (1987). Neurogenetic adaptative mechanisms in alcoholism. **Science**, 236: 410-416.

(16) Radouco-Thomas, S., Garcin, F., Marquis, P.A., Chabot, F., Forest, J.C. & Radouco-Thomas, C. (1990). Biología del alcoholismo: Aspectos nosológicos, terapéuticos y etiopatogénicos. En **“Tratado de Biología Psiquiátrica”**. Ed. J. Mendlewicz. Masson, Paris

(17) Warner, R.H. & Rossett, H.L. (1975). The effects of drinking on offspring: an historical survey of the American and British literature. **Journal of Studies on Alcohol**, 36: 1395-1420.

(18) Vesell, E.S., Page, J.F. & Passananti, G.T. (1971). Genetic and environmental factors affecting ethanol metabolism in man. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, 12: 192.

(19) Vogel, F. & Motulsky, A.G. (1986). **“Human Genetics. Problems and Approaches”**. Springer-Verlag, Berlin.

(20) Goodwin, D.W. (1979). Alcoholism and heredity: A review and hypothesis. **Archives of General Psychiatry**, 36: 57-61.

(21) Petrarkis, P.L. (1985). **“Alcoholism: An Inherite Disease”**. Washigton, D.C.

(22) Merikangas, K.R. (1990). The genetic epidemiology of alcoholism. **Psychological Medicine**, 20: 11-22.

(23) Shapiro, S., Skinner, E.A., Kessler, L.G., Von Korff, M., German, P.S., Tischler, G.L., Leaf, T.J., Benham, L.B., Cottler, L. & Regier, D.A. (1984). Utilization of health and mental health services. **Archives of General Psychiatry**, 41: 971-982.

(24) Reich, T., Rice, J., Cloninger, C.R. & Lewis, C. (1980). The contribution of affected parents to the pool of affected individuals: path analysis of the segregation distribution for alcoholism. EN **“The social consequences of psychiatric illness”** (Ed. L. M. Robins, P.J. Clayton, & J.K. Wing), Pp.: 91-113. Brunner/Mazel: New York.

(25) Helzer, J.E. & Pryzbeck, T.R. (1983). The co-ocurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment. **Journal of Studies on Alcohol**, 49: 219-224.

(26) Kaprio, J., Koskenvuo, M. & Sarna, S. (1981). Cigarette smoking, use of alcohol, and leisure-time physical activity among same-sex adult twins. **Twin Research 3. Part C: Epidemiological and Clinical Studies**, Pp.: 37-116. A.R. Liss: New York.

(27) Merikangas, K.R. (1982). Assortative mating for psychiatric disorders and psychological traits. **Archives of General Psychiatry**, 39: 1173-1180.

(28) Jacob, T. & Bremer, D.A. (1986). Assortative mating among men and women alcoholics. **Journal of Studies on Alcohol**, 47: 219-222.

(29) Cotton, N.S. (1979). The familial incidence of alcoholism. **Journal of Studies on Alcohol**, 40: 89-116.

(30) Amark, C. (1951). A study in alcoholism. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, 70 (Supplementum): 283.

(31) Bleuler, M. (1955). Familial and personal background of chronic alcoholics. En "**Etiology of Chronic alcoholism**". (Ed. O. Diethelm) Pp.: 110-116. C. Thomas: Springfield, I.L.

(32) Pitts, F.N. & Winokur, G. (1966). Affective disorder: VII. Alcoholism and affective disorder. **Journal of Psychiatric Research**, 4: 37-50.

(33) Guze, S.B., Cloninger, C.R., Martin, R. & Clayton, P.J. (1986). Alcoholism as a medical disorder. **Comprehensive Psychiatry**, 27: 501-510.

(34) Reich, T., Winokur, G. & Mullaney, J. (1975). The transmission of alcoholism. En "**Genetic Research in Psychiatry**" (Ed. R.R. Fieve, D. Rosenthal, & H. Brill), Pp.: 259-269. Johns Hopkins: Baltimore.

(35) Schuckit, M. (1984). Subjective response to alcohol in sons of alcoholics and controls. **Archives of General Psychiatry**, 41: 879-884.

(36) Kaij, L. & Dock, J. (1975). Grandsons of alcoholics. **Archives of General Psychiatry**, 32: 1379-1381.

(37) Partanen, J., Bruun, K. & Markkanen, T. (1966). "**Inheritance of drinking behavior: A study of intelligence, personality and use of alcohol in adult twins**". The Finnish Foundation for Alcohol Studies. Pud. No. 14. The Finnish Foundation for Alcohol Studies: Helsinki.

(38) Jonsson, A. & Nilsson, T. (1968). Alcohol consumption hos monozygota och dizygota tvillingar. **Nordisk Hygienisk Tidskrift**, 49: 21-25.

(39) Pederson, N. (1981). Twin similarity for usage of common drugs. En "**Twin Research 3: Epidemiological and Clinical Studies**" (Ed. L. Gedda, P. Parisi & W. Nance). Pp.: 53-60. New York: Alan R. Liss: New York.

(40) Clifford, C.A., Hopper, J.L., Fulker, D.W. & Murray, R.M. (1984). Genetic and environmental analysis of a twin family study of alcohol use, anxiety and depression. **Genetic Epidemiology**, 1: 63-79.

(41) Kaprio, J., Koskenvuo, M., Langinvainio, H., Romanov, K., Sarna, S. & Rose, R.J. (1987). Genetic influences on use and abuse of alcohol: A study of 5638 adult finnish twin brothers. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, 11: 349-356.

(42) Gurling, H.M.D., Murray, R.M. & Clifford, C.A. (1981). Investigations into the genetics of alcohol dependence and into its effects on brain function. **Twin Research 3: Epidemiologic Clinical Studies**, Pp.: 77-87. Liss: New York.

(43) Pickens, R.W. & Svikis, D.S. (1989). **"The Twin Method in the Study of Vulnerability to Drug Abuse"**. NIDA Research Monograph. National Institute of Drug Abuse, U.S. Government Printing Office: Washington, D.C.

(44) Roe, A. & Burks, B. (1945). **"Adult Adjustment of Foster-Children of Alcoholic and Psychotic parentage and the influence of the Foster-Home. Memoirs of the Section on Alcohol studies"** No. 3. Yale University Press: New Haven, C.T.

(45) Goodwin, D.W., Schulsinger, F., Hermansen, L. Guze, S.D. & Winokur, G. (1973). Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents. **Archives of General Psychiatry**, 28: 238-243.

(46) Goodwin, D.W., Schulsinger, F. Knop, J., Mednick, S. & Guze, S.D. (1977). Psychopathology in adopted and nonadopted daughters of alcoholics. **Archives of General Psychiatry**, 34: 1005-1009.

(47) Cadoret, R. & Gath, A. (1978) Inheritance of alcoholism in adoptees. **British Journal of Psychiatry**, 132: 252-258.

(48) Cadoret, R.J., O'Gorman, T.W., Troughton, E. & Haywood, E. (1985). Alcoholism and antisocial personality: Interrelationships, genetic and environmental factors. **Archives of General Psychiatry**, 42: 161-167.

(49) Bohman, M. (1978). Some genetics aspects of alcoholism and criminality: A population of adoptees. **Archives of General Psychiatry**, 35: 269-276.

(50) Bohman, M., Sigvardsson, S., Cloninger, C.R. (1981). Maternal inheritance of alcohol abuse. **Archives of General Psychiatry**, 35: 269-276.

(51) Schuckit, M. (1986). Biological vulnerability to alcoholism. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, 55: 301-309.

(52) Alterman, A.I., and Tarter, R.E. (1983). The transmission of psychological vulnerability. **Journal of Nervous and Mental Disease**, 171: 147-154.

(53) Hesselbrock, V.M., Stabenau, J.R. & Hesselbrock, M.N. (1985). Minimal brain disfunction and neuropsychological test performance in offspring of alcoholics. En **"Recent Developments in Alcoholism."** Vol. 3 (Ed. M. Galanter). Pp.: 65-82. Plenum Publishing Corporation: New York.

(54) Knop, J., Goddwin, D., Teasdale, T.W., Mikkelson, U. & Schulsinger, F. (1984). A Danish prospective studie of young males at high risk for alcoholism. En **"Longitudinal Research in Alcoholism"** (Ed. D.W. Goodwin, Van Dusen, teilmann and Mednick). Pp.: 107-122. Nijhoff: Boston.

(55) Begleiter, H. & Platz, A. (1982). The effects of alcohol on the central nervous system in humans. En **"The Biology of Alcoholism"**. Volumen 2. Ed. B. Kissin & H. Begleiter. Pp.: 293-343. Plenum Press, New York.

(56) Propping, P. (1977). Genetic control of ethanol action on the central nervous system. An EEG study in twins. **Human Genetics**, 35: 309-334.

(57) Vogel, F. & Propping, P. (1981). The electroencephalogram (EEG) as a research tool in human behavior genetics. En **"Genetic Research Strategies for Psychobiology and Psychiatry"**. Ed. E.S. Gershon, S. Matthyse, X.O. Breakefield & R.D. Ciaranello. Pp.: 269-280. Boxwood Press: Pacific Grove.

(58) Gabrielli, W.F., Mednick, S.A., Volavka, J., Pollock, V.E., Schulsinger, F. & Itil, T.M. (1982). Electroencephalograms in children of alcoholic fathers. **Psychophysiology**, 19: 404-407.

(59) Pollock, V.E., Volavka, J., Goodwin, D.W., Mednick, S.A., Gabrielli, W.F., Knop, J. & Schulsinger, F. (1983). The EEG after alcohol administration in men at risk for alcoholism. **Archives of General Psychiatry**, 40: 857-861.

(60) Porjesz, B. & Begleiter, H. (1979). Visual evoked potentials and brain dysfunction in chronic alcoholics. En **"Evoked Brain Potentials and Behavior"**. Ed. H. Begleiter. Pp.: 277-302. Plenum Press, New York.

(61) Porjesz, B., Begleiter, H. & Garozzo, R. (1980a). Visual evoked potentials correlates of information processing deficits in chronic alcoholics. En **"Biological Effects of Alcohol"**. Ed. H. Begleiter. Pp.: 603-624. Plenum Press: New York.

(62) Porjesz, B., Begleiter, H. & Samuely, I. (1980b). Cognitive deficits in chronic alcoholics and erderly subjects assessed by evoked brain potentials. **Acta Psychiatrica Scandinavica, Suppl.**, 286: 15-29.

(63) Ciesielski, K.T., Madden, J.S., Bligh, J.G. & Schopflocher, D. (1985). Long-term brain impairment in chronic alcoholics: N2-P3 cognitive potentials in a template matching memory task. **Alcohol and Alcoholism**, 65 (1): 31-34.

(64) Pfefferbaum, A., Horvath, T.B., Roth, W.T., Clifford, S.T. & Kopell, B.S. (1979). Even-related potentials changes in chronic alcoholics. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, 47: 637-647.

(65) Pfefferbaum, A., Wenegrat, B.G., Ford, J.M., Roth, W.T. & Kopell, B.S. (1984). Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, 59: 104-124.

(66) Johnson, R., Pfefferbaum, A., Hart, T. & Kopell, B.S. (1984). P300 latency in chronic alcoholics and depressed patients: a preliminary report. En **"Brain and Information: Event-related Potentials"**. Vol. 425. Ed. R. Karrer, J. Cohen & P. Tueting. Pp.: 585-591. Annals of the New York Academy of Sciences. New York.

(67) Begleiter, H., Porjesz, B., Bihari, B. & Kissin, B. (1984). Event-related potentials in boys at risk for alcoholism. **Science**, 225: 1493-1496.

(68) Begleiter, H., Porjesz, B. & Bihari, B. (1987). Auditory brainstem potentials in sons of alcoholic fathers. **Alcohol Clin. Exp. Res.**, 11: 477-480

(69) Whipple, S.C., Parker, E.S. & Noble, E.P. (1987). An atypical neurocognitive profile in alcoholic fathers and their sons. **Journal of Studies on Alcohol**, 49 (3): 240-244.

(70) O'Connor, S. Hesselbrock, V., Tasman, A. & DePalma, N. (1987). P3 amplitudes in two distinct tasks are decreased in young men with history of paternal alcoholism. **Alcohol**, 4: 323-330.

(71) Nathan, P.E. & Lipscomb, T.R. (1979). Studies in blood alcohol level stimulation: Etiologic cues to alcoholism. EN **"Behavioral Analysis and Treatment of Substance Abuse"**. Ed. N. Krasnegor. Pp.: 168-190. National Institute of Drug Abuse Monograph, Series No. 25. Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration: Rockville, Maryland.

(72) Lipscomb, T.R. & Nathan, P.E. (1980). Blood alcohol level discrimination: The effects of family history of alcoholism, drinking pattern and tolerance. **Archives of General Psychiatry**, 37: 571-577.

(73) Schuckit, M., Goodwin, D. & Winokur, G. (1972). A study of alcoholism in half-siblings. **American Journal of Psychiatry**, 128: 122-125.

(74) Smith, M. (1986). Genetics of human alcohol and aldehyde dehydrogenases. **Advances in Human Genetics**, 15: 249-290.

(75) Duyster, G., Smith, M. & Bilanchone, V. (1986). Molecular analysis of the human class I alcohol dehydrogenase gene family and nucleotide sequence of the gene encoding the beta subunit. **Journal of Biological Chemistry**, 261: 2027-2033.

(76) Harada, S., Agarwal, D.P. & Goedde, H.W. (1983a). Aldehyde dehydrogenase: its genetic implication with alcoholism. En **"Biomedical Aspects of Alcohol and Alcoholism"**. Ed. T. Kamada, K. Kuriyama & H.S. Swaki. Pp.: 47-52. Amino Hospital Foundation. Gendaikikakushitsu Publishing: Japan.

(77) Holmes, R.S., Duley, J.A., Algar, E.M., Mather, P.B. & Ujjwal, K.R. (1986). Biochemical and genetic studies on enzymes of alcohol metabolism: The mouse as a model organism for human studies. **Alcohol and Alcoholism**, 21: 41-56.

- (78) Bosron, W.F., Rex, D.K., Harden, C.A., Li, T.K. & Akerson, R.D. (1988). Alcohol and aldehyde dehydrogenase isoenzymes in Sioux North American Indians. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, 12: 454-455.
- (79) Harada, S., Agarwal, D.P., Goedde, H.W. & ishikawa, B. (1983b). Aldehyde dehydrogenase isoenzymes variation and alcoholism in Japan. **Pharmacology and Biochemistry of Behavior**, 18: 151-153.
- (80) Mourant, A.E. & Kopec, A. (1978) Blood groups and diseases. Oxford Monographs on Medical Genetics. Oxford University Press.
- (81) Woolf, B. (1955). On estimatig relation between blood group and disea-se. **Annals Human Genetic**, 38: 461-469.
- (82) Radouco-Thomas, S.; Garcin, F.; Murthy, M.R.V.; Faure, N.; Lemay, A.; Forest, J.C.; Rauduco-Thomas, C. (1984). **J. Psychiat. Res.**,18 (4): 513-539.
- (83) Hill, , S.Y., Aston, C.E. & Rabin, B. (1988). Suggestive evidence between alcoholism and the MNS blood group. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, 12: 811-814.
- (84) Tanna, V.L.; Wilson, A.F.; Winokur, G.; Elston, R.C. (1988). Possible linkage between alcoholism and esterase-D. **J. Stud. Alcohol**, 49: 472-476.
- (85) Blum, K.; Noble, E.P.; Sheridan, P.J.; Montgomery, A.; Ritchie, T.; Jagadeeswaran, P.; Nogami, H.; Briggs, A.H.; Cohn, J.B. (1990). Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. **JAMA**, 263 (15): 2055-2060.