



Polimorfizm TaqIA genu DRD2 a ryzyko uzależnienia od substancji psychoaktywnych

TaqIA polymorphism of DRD2 receptor gene and the risk of developing substance dependence

JOANNA BISKUPSKA¹, GRAŻYNA ADLER², KRZYSZTOF BOROWIAK¹, MAŁGORZATA DROŹDŻYŃSKA²,
GRAŻYNA ZIELIŃSKA¹, BARBARA POTOCKA-BANAŚ¹, JAROSŁAW PIĄTEK¹, ANDRZEJ CIECHANOWICZ²

1. Pracownia Toksykologii Klinicznej i Patobiochemii Molekularnej, Zakład Medycyny Sądowej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin
2. Zakład Biochemii Klinicznej i Molekularnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

STRESZCZENIE

Cel. Substancje psychoaktywne wywołują przewlekłą, nawrotową chorobę OUN, złożoną zarówno pod względem etiologii, mechanizmów molekularnych, przebiegu klinicznego, jak i leczenia. U podłoża tego procesu leżą wzajemnie oddziaływujące uwarunkowania genetyczne, psychologiczne i środowiskowe. Dowiedziano wielokrotnie, że podobnie jak alkohol, inne substancje psychoaktywne wykazują działanie nagradzające w obrębie układu dopaminergicznego śródmózgowia. Postulowany uniwersalny charakter tego procesu spowodował, że elementy szlaku neuroprzekaznictwa dopaminergicznego stały się kandydatami do badań nad genetycznym uwarunkowaniem uzależnień, także od innych substancji psychoaktywnych. Przedmiotem pracy była ocena związku polimorfizmu TaqIA genu DRD2 z ryzykiem rozwoju uzależnienia od substancji psychoaktywnych (amfetaminy, THC, opiatów) wśród pacjentów szczecińskiej poradni leczenia uzależnień.

Metoda. Zbadano 100 pacjentów (88 mężczyzn i 12 kobiet) szczecińskiej Poradni Leczenia Uzależnień od Substancji Psychoaktywnych, w wieku 18-52 lata. Grupę kontrolną stanowiło 114 noworodków (95 płci męskiej, 19 płci żeńskiej), które przyszły na świat w Klinice Położnictwa i Ginekologii PUM w latach 2004-2005. DNA wykorzystane do badań pochodziło z ich krwi pępowinowej.

Wyniki. W przedstawionym badaniu grupa pacjentów uzależnionych i grupa kontrolna nie różniły się istotnie pod względem rozkładu badanych genotypów i alleli.

Wnioski. W badanym materiale nie stwierdzono związku pomiędzy polimorfizmem TaqIA genu DRD2 i zwiększonym ryzykiem wystąpienia uzależnienia od rozpatrywanych substancji psychoaktywnych.

SUMMARY

Background. Psychoactive substance abuse leads to a chronic, recurrent CNS disease, complex in terms of its etiology, molecular mechanisms, clinical course, and treatment. This process is underpinned by interacting genetic, psychological and environmental factors. It has been evidenced time and again that not only alcohol, but also other psychoactive substances produce a rewarding effect in the midbrain dopaminergic system. Due to the postulated universal character of this process the dopaminergic transmission pathway constituents became the subject of research into genetic determinants of substance dependence. The aim of this study was to investigate the relationship between TaqIA polymorphism of the DRD2 gene and the risk of developing dependence on psychoactive substances (including amphetamine, THC, and opiates) among patients of an outpatient substance dependence treatment clinic in Szczecin.

Method. Participants in the study were 100 patients (88 men and 12 women aged 18-52 years) of the Outpatient Clinic for Substance Dependence Treatment in Szczecin. The controls were 114 newborns (95 male and 19 female) delivered at the PUM Obstetrics and Gynecology Clinic in the years 2004-2005. Their DNA used in the study was obtained from umbilical cord blood.

Results. There were no significant differences between the group of substance dependent patients and the controls as regards the distribution of the genotypes and alleles under study.

Conclusions. In the analyzed material no relationship was found between the DRD2 gene TaqIA polymorphism and an increased risk for developing dependence on the psychoactive substances taken into account in the study.

Słowa kluczowe: uzależnienia / polimorfizm genu DRD2 / środki psychoaktywne

Key words: substance dependence / DRD2 gene polymorphism / psychoactive substances

Uzależnienie od substancji psychoaktywnych jest przewlekłą, nawrotową chorobą OUN, złożoną zarówno pod względem etiologii, mechanizmów molekularnych, przebiegu klinicznego, jak i leczenia. Powszechnie przyjmuje się, że u podłoża tego procesu leżą wzajemnie oddziaływujące uwarunkowania genetyczne, psychologiczne i środowiskowe [1].

Rola czynników genetycznych jest niepodważalna. Szacuje się, że ich udział w rozwoju uzależnienia może sięgać od 10% do nawet 50% (badania rodzin, bliźniąt, badania adopcyjne), przy czym niezależnie od wielogenowego charakteru zaburzenia, nadal kontynuowane są poszukiwania genów kandydujących, mogących istotnie przyczynić się do powstania i podtrzymywania

uzależnienia [2]. Przypadkowe odkrycie Oldsa i Milnera dowodzące obecności w mózgu regionów i szlaków neuronalnych, których stymulacja wywołuje subiektywne odczucie przyjemności, zapoczątkowało badania nad rolą układu nagrody i pozytywnym wzmocnieniem. Odkrycie to stało się punktem wyjścia do badań nad neurobiologią uzależnień. Głównym substratem tych procesów jest mezolimbiczny układ dopaminergiczny, którego szlaki biegną z pola brzusznej nakrywki (VTA) w śródmózgowiu, przez środkowy pęczek przodomózgowia do jądra półleżącego (Nac) i układu limbicznego [3]. Dowiedziono wielokrotnie, że podobnie jak alkohol, inne substancje psychoaktywne wykazują działanie nagradzające w obrębie śródmózgowiowego układu dopaminergicznego [3, 4, 5]. Postulowany uniwersalny charakter tego procesu spowodował, że elementy szlaku neuroprzekaznictwa dopaminergicznego stały się kandydatami do badań nad genetycznymi uwarunkowaniami uzależnień, także od innych substancji psychoaktywnych. Opisane po raz pierwszy przez Bluma i wsp. powiązania między allelem TaqIA1 genu kodującego receptor dopaminergiczny (DRD2) i ciężką postacią uzależnienia alkoholowego zapoczątkowały kolejne badania, których głównym celem stał się gen kodujący DRD2 i jego związek z uzależnieniem od innych substancji o działaniu psychoaktywnym [6]. Gen kodujący DRD2 jest zlokalizowany na ramieniu długim chromosomu 11 (11p22.3-q23). Najczęściej badanym polimorfizmem genu DRD2 w uzależnieniach jest, posadowiony w regionie niekodującym, około 10 kb od kodonu „stop”, polimorfizm TaqIA RFLP z wariantami alleli A1 i A2, który jak odkrył Neville znajduje się w 8 egzonie genu ANKK1 (ankyrin repeat and kinase domain containing) [7, 8]. Wyniki kilku z dotychczas przeprowadzonych badań zdają się potwierdzać związek pomiędzy częstszym występowaniem allelu A1, a zwiększoną skłonnością do rozwoju uzależnienia od substancji psychoaktywnych. Natomiast jak udowodnili Dubertret i wsp. – allel A2 jest częściej notowany w grupie pacjentów ze schizofrenią [3, 9, 10, 11, 12].

CEL PRACY

Celem pracy była ocena związku polimorfizmu TaqIA genu DRD2 z ryzykiem rozwoju uzależnienia od substancji psychoaktywnych wśród pacjentów szczecińskiej poradni leczenia uzależnień.

BADANE OSOBY

Protokół badań uzyskał aprobatę Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego. Grupę badaną stanowiło 100 pacjentów (88 mężczyzn

i 12 kobiet) szczecińskiej Poradni Leczenia Uzależnień, w wieku 18-52 lata. Wszyscy uczestnicy wyrazili świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniu.

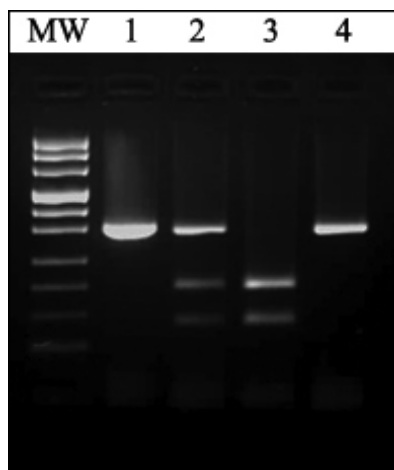
METODY

Uzależnienie od jednej bądź kilku substancji psychoaktywnych (pochodne amfetaminy, tetrahydrokannabinole, opiaty) rozpoznawano na podstawie kryteriów ICD-10. Ostatecznej weryfikacji i kwalifikacji dokonywano w oparciu o szczegółowy, standaryzowany wywiad lekarski oraz diagnozę psychiatry [1].

Genomowe DNA izolowane było z krwi żyłnej, pobranej z żyły łokciowej na antykoagulant, naniezionej następnie pipetą na sterylne podłoże. Izolację przeprowadzono przy pomocy uniwersalnego zestawu do izolacji DNA ze śladów biologicznych – Sherlock AX (*A&A Biotechnology*). Grupę kontrolną stanowiła krew pępowinowa (DNA) pochodząca od 114 noworodków (95 płci męskiej, 19 płci żeńskiej), które przyszły na świat w Klinice Położnictwa i Ginekologii PUM w latach 2004-2005.

Identyfikacji polimorfizmu TaqIA genu DRD2 dokonano według metody opracowanej przez Grandy i wsp. [7]. Zastosowana została para oligonukleotydów: 5' – CCG TCG ACC CTT CCT GAG TGT CAT CA – 3' jako primer sensowny oraz 5' – CCG TCG ACG GCT GGT CAA GTT GTC TA – 3' jako primer antysensowny. Próbkę DNA (40ng) były amplifikowane w roztworze objętości 20µl zawierającym 4 pM każdego z pary starterów, 2,5 mM każdego z trójfosforanów (dATP, dTTP, dCTP, dGTP), bufor do PCR (stężenie MgCl₂ wynosiło 1,5 mM) i 0,5 jednostki polimerazy Taq (MBI Fermentas) Amplifikację prowadzono w termocyklerze Mastercycler gradient (*Eppendorf*) w następujących warunkach: wstępna denaturacja w temperaturze 94°C przez 5 minut, a następnie 30 cykli: denaturacja w temperaturze 94°C przez 15 s, wiązanie starterów przez 30 s w temperaturze 62°C oraz wydłużanie łańcucha w temperaturze 72°C przez 30s. PCR kończyło 8 minutowe wydłużanie łańcucha w temperaturze 72°C. Powstałe amplikony trawiono następnie enzymem restrykcyjnym *TaqI*. Po strawieniu fragmenty restrykcyjne rozdzielono elektroforetycznie w 3% żelu agarozowym wybarwianym bromkiem etydyny. Zdjęcia żeli wykonano w świetle UV kamerą DS-34 w systemie Polaroid.

Produktem PCR z zastosowaną parą primerów był fragment o długości 310 par zasad (pz). Allel typu dzikiego A2 poddaje się trawieniu enzymem restrykcyjnym *TaqI*, w skutek czego powstają fragmenty DNA o długości 180 i 130 pz. W zmutowanym allelu A1 dochodzi do utraty miejsca restrykcyjnego i po inkubacji z restryktazą pozostaje on niestrawiony.



Produkty PCR po trawieniu enzymem restrykcyjnym TaqI (MBI Fermentas): MW – marker wielkości; 1 – nietrawiony produkt PCR; 2 – heterozygota A1A2; 3 – homozygota A2A2; 4 – homozygota A1A1

PCR products after digestion with TaqI restriction enzyme (MBI Fermentas): MW – size marker; 1 – non-digested PCR product; 2 – A1A2 heterozygote; 3 – A2A2 homozygote; 4 – A1A1 homozygote

Rycina 1. Polimorfizm TaqIA genu DRD2.

Figure 1. TaqIA polymorphism of DRD2 receptor gene

Analiza statystyczna. Częstość poszczególnych genotypów porównano za pomocą testu chi-kwadrat. Częstość badanych genotypów względem zmiennych jakościowych oceniono używając testu chi-kwadrat, zaś względem zmiennych ilościowych – testu Manna-Whitneya. Za istotne statystycznie przyjęto wartości $p < 0,05$.

WYNIKI

W przedstawionym badaniu grupa pacjentów uzależnionych i grupa kontrolna nie różniły się istotnie pod względem rozkładu badanych genotypów i alleli.

Tabela 1. Rozkład genotypów i alleli polimorfizmu TaqIA genu DRD2 w grupie badanej i grupie kontrolnej.

Table 1. Distribution of the DRD2 TaqIA polymorphism in the group of substance dependent patients and in the controls

Gen DRD2	Genotypy					Allele			
	A1A1	A1A2	A2A2	χ^2	p	A1	A2	χ^2	p
Grupa badana n=100	1 (1%)	36 (36%)	63 (63%)	2,24	0,33	38	162	0,56	0,45
Grupa kontrolna n=114	5 (4,4%)	40 (35%)	69 (60,6%)						

W grupie badanej nie zaobserwowano także istotnych różnic pomiędzy homozygotami typu dzikiego (A2A2) a osobami mającymi zmutowany allel A1 (A1A2, A1A1) w zakresie rozkładu wieku, płci, wieku inicjacji narkotykowej, okresu zażywania (narażenia), skłonności do podjęcia abstynencji oraz długości jej trwania. Nie stwierdzono istotnych różnic również w odniesieniu do skłonności do politoksykomanii, uzależnienia od alkoholu, nikotyny, występowania zaburzeń psychicznych, pobytów w oddziałach detoksykacyjnych oraz ośrodkach terapeutycznych.

Tabela 2. Charakterystyka grupy badanej w zależności od genotypu TaqIA DRD2.

Table 2. Characteristics of the group under study by the DRD2 TaqIA genotype.

Parametry	TaqI (A1A2+A1A1) n= 37	TaqI (A2A2) n= 63	p
Płeć (k/m)	4/33	8/55	n.s.
Wiek	26,3±7,3	25,6±5,6	n.s.
Wiek inicjacji	16,7±3,6	17,3±3,7	n.s.
Okres brania	8,4±6,1	7,3±3,5	n.s.
Abstynencja (t/n)	19/18	37/26	n.s.
Okres abstynencji	0,8±1,25	0,8±1,04	n.s.
Politoksykomania	20/17	38/25	n.s.
Alkohol (t/n)	13/24	25/38	n.s.
Nikotyna (t/n)	31/6	57/6	n.s.
Zaburzenia psychiczne (t/n)	10/27	11/52	n.s.
Oddział detoksykacyjny (t/n)	20/17	27/36	n.s.
Ośrodek terapeutyczny (t/n)	20/17	24/39	n.s.

Dane ilościowe podane są jako średnia±odchylenie standardowe. Użyto testu chi-kwadrat dla zmiennych jakościowych, oraz testu Manna-Whitneya dla zmiennych ilościowych.

*Aby możliwe było zastosowanie wybranych testów statystycznych, ze względu na zbyt małą liczebność genotypu A1A1 połączono genotypy mające zmutowany allel A1.

Quantitative data are presented as the mean ± standard deviation value. For qualitative variables the χ^2 , and for qualitative variables the Mann-Whitney U tests were used.

* Since the size of the sample with the A1A1 genotype was too small for the use of the selected statistical tests, genotypes with mutated A1 allele were analyzed jointly.

Otrzymany rozkład genotypów nie odbiegał od rozkładu przewidywanego na podstawie równania Hardy'ego-Weinberga ($p=0,2$).

DYSKUSJA

Odkrycie układu nagrody oraz roli dopaminy w pozytywnym wzmocnieniu uczyniło z genów kodujących ten element neuroprzekaznictwa kluczowym celem badań nad podłożem uzależnień. Obiecujące wyniki badań Bluma i wsp., wskazujące na związek pomiędzy allelem TaqIA1 genu DRD2 i ciężką postacią uzależnienia alkoholowego [6] zapoczątkowały poszukiwanie odpowiedzi na pytanie, czy istnieje związek pomiędzy polimorfizmem TaqIA a ryzykiem uzależnienia od innych substancji psychoaktywnych.

W badaniach własnych, którymi objęto 100 pacjentów, nie stwierdzono takiego związku. Uzyskane przez autorów wyniki są zgodne z rezultatami otrzymanymi przez kilku innych badaczy, w szczególności publikowanymi po 2000 roku. Gelernter i wsp. nie znaleźli asocjacji pomiędzy częstością alleli TaqIA, B oraz D ani haplotypów genu DRD2, a uzależnieniem od kokainy w populacji euroamerykańskiej i afroamerykańskiej. Nie wykazali również związku pomiędzy badanymi allelami i ciężkością uzależnienia [13]. Badania chińskiej populacji także nie potwierdziły związku między allelem TaqIA1 DRD2 i predyspozycją do uzależnienia od metamfetaminy [14]. Podobne wyniki otrzymał Sery i wsp., prowadząc badania na populacji czeskiej. Tłumaczyli to możliwością występowania istotnych różnic pomiędzy uzależnieniem od metamfetaminy, a innymi uzależnieniami oraz faktem, że zastosowane w doborze grupy badanej kryteria DSM-IV, mogły się okazać niewystarczające w przypadku selekcji pacjentów do badań genetycznych [15]. Również Blomqvist wykazał brak związku pomiędzy allelami genu DRD2 i ich haplotypami, a ryzykiem uzależnienia [16]. Istotne wydaje się, że podobne wyniki otrzymali badający związek pomiędzy częstością allelu A1 i uzależnieniem od alkoholu [17]. Natomiast we wcześniejszych doniesieniach, niektórym autorom udało się potwierdzić taką asocjację. Smith i wsp. wykazali większą częstość występowania alleli A1 i B1 genu DRD2 w populacji euroamerykańskiej u pacjentów („heavy users”) uzależnionych od kilku substancji psychoaktywnych, w tym także od alkoholu i nikotyny [11]. Wyniki te powtórzyły się nawet, gdy z grupy badanej wykluczono osoby uzależnione od alkoholu. Jednocześnie autorzy ci pierwsi zwrócili uwagę na trudności metodologiczne, mogące znacząco wpływać na wyniki poszukiwań genetycznego podłoża podatności na substancje psychoaktywne. Źródłem tych trudności może być fakt, że zwykle

badacze mają do czynienia z osobami nadużywającymi wielu substancji jednocześnie, w tym także alkoholu. Poza tym, badane populacje mogą różnić się pod względem płci, rasy, oraz innych cech wpływających na dystrybucję alleli różnych genów [11]. Postulowane wątpliwości skłoniły kolejnych autorów do poszukiwania odpowiedzi na pytanie, czy częstość allelu D2A1 jest wyższa u osób uzależnionych jednocześnie od alkoholu i narkotyków w porównaniu z osobami uzależnionymi wyłącznie od alkoholu. Otrzymane wyniki wskazały na istotnie zwiększoną częstość allelu D2A1 u tych pierwszych, w porównaniu z osobami nadużywającymi lub uzależnionymi tylko od alkoholu [8]. Takie rezultaty wskazywałyby jednak raczej na brak istotnego związku pomiędzy uzależnieniem alkoholowym i allelem D2A1, a związek ten był wcześniej postulowany. Ponad to Comings i wsp. wykazali, że u nosicieli allelu D2A1 wiek inicjacji narkotykowej jest wcześniejszy, co także nie znalazło potwierdzenia w przedstawionym badaniu własnym, oraz że osoby te mają wyraźną skłonność do politoksykomanii, oraz do wydawania większej ilości pieniędzy na używki. Innymi słowy allel A1 predysponował do cięższej postaci uzależnienia [8]. Do podobnych wniosków doszedł Lawford i wsp [18]. Irańskim naukowcom również udało się ostatnio wykazać związek pomiędzy częstością występowania allelu A1 uzależnieniem od opium [10]. Wydaje się, że niezależnie od przedstawionych rezultatów, wyniki uzyskane przez autorów pracy nie wykluczają definitywnie badanej asocjacji. Ostrożne wnioskowanie wynika przede wszystkim z małej liczebności badanych grup, a także trudności metodologicznych, postulowanych wcześniej również przez innych badaczy, jak złożony pod wieloma względami charakter uzależnień, specyfika pracy z pacjentami uzależnionymi oraz brak jednoznacznych kryteriów diagnostycznych [11]. Żaden z przypisywanych chorobie objawów nie jest konieczny ani też wystarczający dla postawienia rozpoznania. Nie odnoszą się one także do stopnia ciężkości uzależnienia, co czyni diagnozę względnie nieprecyzyjną i dalece utrudnia dobór jednorodnej grupy badanej. Brakuje na dzisiaj dowodów na to, że uzależnienie od jednej substancji psychoaktywnej jest uwarunkowane przez czynniki genetyczne specyficzne tylko dla tego rodzaju uzależnienia. Dodatkowo zmieniający się obraz współczesnej narkomanii, gdzie dominuje skłonność do politoksykomanii sprawia, że dobranie homogennej, w odniesieniu do nadużywanej substancji, grupy badanej jest trudne, a jednocześnie nie do końca uzasadnione, gdyż grupa taka nie byłaby reprezentatywna zarówno dla populacji osób uzależnionych jak i dla mechanizmów uzależnienia [19]. Aby zminimalizować wpływ czynników środowiskowych, społecznych i psychologicznych na wyniki badań mo-

lekularnych, jako materiału kontrolnego użyto krwi pępowinowej uzyskanej od 114 kolejno przychodzących na świat noworodków, pochodzących z tej samej populacji co grupa badana. Zbliżony dobór grupy kontrolnej do badań asocjacyjnych opisano już wcześniej [20, 21, 22]. Losowo dobrana populacja kolejno przychodzących na świat noworodków odzwierciedlała pod względem genetycznym populację ogólną w regionie Polski, z której wywodzili się uczestnicy badań. Reasumując, mimo dotychczasowych, rozbieżnych obserwacji, dalsze badania genu DRD2 mogłyby wnieść nowe elementy dla zrozumienia procesów zachodzących w układzie dopaminergicznym, które transmitowane są poprzez receptor DRD2, a których zmienności odpowiedzi nie można było wytłumaczyć wariantami polimorficznymi tego genu, ponieważ dotychczasowe badania nie uwzględniały modulującego wpływu genu ANKK1 na przekąźnictwo dopaminergiczne.

WNIOSKI

W badanym materiale nie stwierdzono związku pomiędzy polimorfizmem TaqIA genu DRD2 i zwiększonym ryzykiem wystąpienia uzależnienia od rozpatrywanych substancji psychoaktywnych.

PIŚMIENNICTWO

- Biskupska J. Analiza polimorfizmu genów DRD2 i BDNF oraz profilu biochemicznego moczu u pacjentów uzależnionych od wybranych substancji psychoaktywnych. *Rozprawa doktorska*. Szczecin: Pomorska Akademia Medyczna; 2009.
- Samochowiec A, Mordasewicz A, Arentowicz G, Samochowiec J. Wpływ badań genetycznych na poznanie patogenez uzależnień. *Psychiatria*. 2005; 2: 9-18.
- Kostowski W. Dopamina a mechanizmy nagrody i rozwój uzależnień: fakty i hipotezy. *Alkoholizm i Narkomania*. 2000; 13 (2): 189-212.
- Nestler EJ, Malenka RC. The addicted brain. *Scientific American*. 2004; 290 (3): 78-85.
- Uhl GR, Persico AM, Smith SS. Current excitement with D2 dopamine receptor gene alleles in substance abuse. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1992; 49:157-160.
- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jada-deeswaran P, Nogami H, Briggs AH, Cohn JB. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *J Am Med Assn*. 1990; 263: 2055-2059.
- Grandy DK, Hang Y, Civelli O. PCR detection of the TaqA RFLP at the DRD2 locus. *Hum Mol Genet*. 1993; 2 (12): 2197.
- Comings DE, Muhleman D, Ahn C, Gysin R, Flanagan SD. The dopamine D2 receptor gene: a genetic risk factor in substance abuse. *Drug Alcohol Depend*. 1994; 34: 175-180.
- O'Hara BF, Smith SS, Bird G, Persico AM, Suarez BK, Cutting GR, Uhl GR. Dopamine D2 receptor RFLPs, haplotypes and their association with substance use in Black and Caucasian research volunteers. *Hum Hered*. 1993; 43: 209-218.
- Shahmoradgali Najafabadi M, Ohadi M, Joghataie MT, Valaie F, Riazalhosseini Y, Mostafavi H, Mohammadbeigi F, Najmabadi H. Association between the DRD2 A1 allele and opium addiction in the Iranian population. *Am J Med Genet B Neuropsychiat Genet*. 2005; 134 (1): 39-41.
- Smith SS, O'Hara BF, Persico AM, Gorelick DA, Newlin DB, Vlahov D, Solomon L, Pickens R, Uhl GR. Genetic vulnerability to Drug Abuse. The D2 dopamine receptor TaqIB1 restriction fragment length polymorphism appears more frequently in polysubstance abusers. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49: 723-727.
- Uhl GR, Blum E, Smith S. Substance abuse vulnerability and D2 receptor genes. *TINS* 1993; 16 (3): 83-88.
- Gelernter J, Kranzler H, Satel SL. No association between D2 dopamine receptor or haplotypes and cocaine dependence or severity of cocaine dependence in European- and African-Americans. *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 340-345.
- Tsai SJ, Cheng CY, Remus Shu LR, Yang CY, Pan CW, Liou YJ, Hong CJ. No association for D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and methamphetamine abuse in Chinese males. *Psychiatr Genet*. 2002; 12 (1): 29-33.
- Sery O, Vojtova V, Zvolnsky P. The association study of DRD2, ACE and AGT gene polymorphisms and matamphetamine dependence. *Physiol Res*. 2001; 50: 43-50.
- Blomqvist O, Gelernter J, Kranzler HR. Family-based study of DRD2 alleles in alcohol and drug dependence. *Am J Med Genet*. 2000; 96: 659-664.
- Sander T, Ladehoff M, Samochowiec J, Finckh U, Rommelspacher H, Schmidt LG. Lack of allelic association between polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene and alcohol dependence in German population. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999; 23 (4): 578-581.
- Lawford BR, Young RMcD, Noble PN, Sargent J, Rowell J, Shadforth S, Zhang X, Ritchie T. The D2 dopamine receptor A1 allele and opioid dependence: association with heroin use and response to methadone treatment. *Am J Med Genet Neuropsychiat Genet*. 2000; 96: 592-598.
- Vanyukov MM, Tarter RE, Kirisci L, Kirillova GP, Maher BS, Clark DB. Liability to substance use disorders: I. Common mechanisms and manifestations. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003; 27: 507-515.
- Karlin-Grażewicz K Polimorfizm genu BDNF kodującego czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego a nałóg palenia tytoniu. *Rozprawa doktorska*. Szczecin: Pomorska Akademia Medyczna; 2008.
- Safranow K, Rzewuski R, Bińczak-Kuleta A, Czyżycka E, Skowronek J, Jakubowska K, Wojtarowicz A, Loniewska B, Ciechanowicz A, Kornacewicz-Jach Z, Chlubek D. ADA2 allele of the adenosine deaminase gene may protect against coronary artery disease. *Cardiology*. 2007; 108: 275-281.
- Tomita-Mitchell A, Muniappan BP, Herrero-Jimenez P, Zarbl H, Thilly W. Single nucleotide polymorphism spectra in newborns and centenarians: identification of genes coding for rise of mortal disease. *Gene*. 1998; 223: 381-391.

Wpłynęło: 16.02.2011. Zrecenzowano: 21.03.2011. Przyjęto: 07.04.2011.

Adres: Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Borowiak, Pracownia Toksykologii Klinicznej i Patobiochemii Molekularnej, Zakład Medycyny Sądowej PUM, ul. Powstańców Wlkp. 72; 70-111 Szczecin, e-mail boroks@sci.pam.szczecin.pl