

## **Analiza asocjacyjna polimorfizmów genu receptora dopaminy DRD2 u pacjentów uzależnionych od narkotyków**

### **Case-control analysis of DRD2 gene polymorphisms in drug addicted patients**

Mariusz Sz nabowicz<sup>1</sup>, Andrzej Jasiewicz<sup>2</sup>, Joanna Iskra-Trifunović<sup>3</sup>,  
Iwona Małecka<sup>4</sup>, Beata Karakiewicz<sup>5</sup>, Artur Kotwas<sup>5</sup>,  
Jerzy Samochowiec<sup>4</sup>, Anna Grzywacz<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska

<sup>2</sup> Specjalistyczna Praktyka Lekarska

<sup>3</sup> Przychodnia Szczecińska

<sup>4</sup> Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra i Klinika Psychiatrii

<sup>5</sup> Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Wydział Nauk o Zdrowiu

<sup>6</sup> Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Samodzielna Pracownia Promocji Zdrowia

#### **Summary**

**Aim.** The aim of the study was to determine relationships between the selected DRD2 gene polymorphisms and drug addiction.

**Methods.** One hundred drug abusers undergoing treatment were recruited from the inpatient psychiatric centers in Poland. All participants were screened by means of the clinical interview SSAGA to describe the clinical picture. In the second part of the study, participants were examined using psychometric tools assessing selected psychopathological features. After that, blood samples were collected for a DNA isolation. The following DRD2 single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the dopamine gene were genotyped: rs1800498 polymorphism of DRD2 gene (NC\_000011.10:g.113420866G>A, GRCh38.p7); rs1079597 polymorphism of DRD2 gene (NC\_000011.10:g.113425564C>T, GRCh38.p7); rs1076560 polymorphism of DRD2 gene (NC\_000011.10:g.113412966C>A, GRCh38.p7).

**Results.** The rs1800498 polymorphism has shown an association with drug abuse in which a higher frequency of the allelic T form was observed in the whole group of patients and selected subgroups with concomitant opiates or cannabis abuse history when compared with the controls.

**Conclusions.** In the presented study, one of selected polymorphisms of DRD2 gene, revealed to be correlated with substance use disorder (at the limit of statistical significance), which could suggest its impact on dependence endophenotype. The presented research was a pilot study, so it requires replication on a larger group of patients to verify and confirm obtained outcomes.

**Słowa klucze:** gen DRD2, nagroda

**Key words:** DRD2 gene, reward

## Wprowadzenie

Z przeprowadzonych dotąd badań wynika, że w ciągu życia bardzo wiele osób ma kontakt z narkotykami. I tak około 60% populacji amerykańskiej miało przynajmniej raz kontakt z nielegalnymi substancjami, a odsetek ten wyraźnie wzrasta i przekracza 90%, gdy weźmie się pod uwagę kontakt z alkoholem. Tylko u niewielkiego odsetka spośród nich rozwija się w ciągu życia istotny z klinicznego punktu widzenia zespół uzależnienia i nawet w wypadku silnie działającego narkotyku, jakim jest kokaina, waha się on w granicach 15–16% [1]. Uzależnienie można opisać jako wzorzec zachowania, w którym dominuje kompulsywne poszukiwanie, a następnie zażywanie substancji, co wpływa istotnie na całościowe funkcjonowanie osoby nim dotkniętej [2].

Przedstawione poniżej badania skłaniają do refleksji nad potencjalnym podłożem w patogenezie uzależnienia. Upowszechnienie się problemów związanych z przyjmowaniem substancji skierowało wysiłki badawcze w stronę poszukiwania istoty mechanizmów zaangażowanych w kształtowanie uzależnień. Przyjmowanie jednej substancji często prowadzi do towarzyszących uzależnień od innych środków psychoaktywnych, co zauważono już dużo wcześniej. Wyniki badań z ostatnich dekad wskazują na wspólny dla różnych substancji mechanizm leżący u podłoża uzależnienia [3].

Mózgowe obwody łączące gałkę bładą, układ limbiczny i jądra półleżące wydają się mieć istotny wpływ na ekspresję zjawiska nagrody w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [4]. Pomimo różnorodnych mechanizmów działania substancji uzależniających ostateczny efekt ich działania prowadzi do wyrzutu dopaminy, która jest istotnym przekaźnikiem w kształtowaniu nagrody zarówno na poziomie jąder półleżących, jak i hipokampu [5]. Transmisja dopaminergiczna mająca związek z efektem nagrodotwórczym odbywa się w wymienionych ośrodkach przez receptor dopaminergiczny D2 [3]. We wcześniejszych badaniach przeprowadzonych na zwierzętach zaobserwowano redukcję spożycia alkoholu po przednim zastosowaniu agonistów tego receptora [6]. Jego obniżona dostępność we wspomnianych okolicach wykazywała związek z tendencją do uzależnień [7].

Polimorfizm rs1079597 genu receptora DRD2 wykazywał związek z obniżeniem gęstości tego receptora [8]. Zaobserwowano również wpływ polimorfizmów: rs1800497 genu ANKK-1, a także polimorfizmu w intronie 6 genu DRD2 (rs1076560), gdzie obecność wariantów allelicznych z A decydowała o obniżonej dostępności receptora, w porównaniu z nosicielami drugiego wariantu allelicznego [9]. Zidentyfikowano dwa warianty transkryptu (mRNA) genu receptora DRD2, różniące się długością. Wariant krótki różni się od długiego brakiem transkryptu egzonu 6. Wyniki ostatnich badań

wskazują na pewną rolę polimorfizmów z obszarów niekodujących genu (intronów) w proporcji tych dwóch postaci transkrypcyjnych genu receptora DRD2 [10].

Obecność rzadszych wariantów polimorfizmów SNPs: rs2283265 i rs1076560 wywierała niekorzystny wpływ na formowanie się krótszego transkryptu mRNA genu DRD2, co w rezultacie zwiększało ryzyko uzależnienia [11]. Pośredni wpływ tzw. niekodujących polimorfizmów, z racji ich położenia w regionach niekodowanych genu DRD2, sugeruje związek z procesem składania mRNA opisywanego we wcześniejszych doniesieniach i będącego przewodnim zagadnieniem w prezentowanym badaniu.

Gen receptora dopaminy D2 jest zlokalizowany na chromosomie 11q23 i obejmuje obszar 65,56 kb. W obrębie genu znajduje się 8 obszarów kodujących (egzonów), które ulegają transkrypcji do mRNA o wielkości 2,713 kb. W wyniku translacji powstaje białko receptora D2 o wielkości 443 aminokwasów. W wyniku wyłączenia egzonu 6 na etapie transkrypcji powstaje wariant receptora krótszy o 29 aminokwasów [12].

Receptor dopaminowy D2 występuje zarówno w obszarze pre-, jak i postsynaptycznym neuronów dopaminowych w mózgowiu. Receptor odgrywa istotną rolę w przebiegu procesów nagrodotwórczych w obszarze i nakrywki brzusznej śródmózgowia (VTA), i jądra połączonego. Zaburzenia w transmisji dopaminergicznej na poziomie kaskady nagrody wiążą się z zespołem deficytu nagrody [13].

W zaprezentowanym badaniu wybrano 3 polimorfizmy SNPs zlokalizowane w regionach niekodujących genu DRD2. Polimorfizm rs1079597 genu DRD2 jest położony w pierwszym intronie genu. We wcześniejszych badaniach zaobserwowano związek tego polimorfizmu z uzależnieniem od heroiny [14, 15] oraz z innymi zaburzeniami psychicznymi [16]. Rzadziej występujący wariant polimorfizmu rs1079597 wpływał na potencjał wiązania receptora D2 w podobnym stopniu jak w wypadku polimorfizmu rs1800497 genu ANKK-1 [17].

Polimorfizm rs1076560 genu DRD2 jest zlokalizowany w obrębie intronu 6 genu. Polimorfizm ten wykazuje związek ze zjawiskiem składania RNA, co w konsekwencji przekłada się na gęstość receptora w mózgowiu [13]. W niektórych wcześniejszych badaniach, przeprowadzonych wśród pacjentów cierpiących na schizofrenię, zaobserwowano, że występowanie wariantu allelicznego A tego polimorfizmu miało wpływ na dostępność receptora D2 w prążkowiu, co łączyło się z przewagą tzw. długiej jego formy w tych regionach [18]. Polimorfizm ten wykazywał związek z nieefektywnym wzbudzeniem niektórych obszarów mózgu, co zaobserwowano w badaniach z zastosowaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI). Zarówno zdrowi, jak i dotknięci schizofrenią nosiciele wariantu alternatywnego tego polimorfizmu wykazywali podobne zmiany w aktywności mózgu [19].

Polimorfizm DRD2 rs1800498 (T/C) znajduje się w obrębie intronu 2 genu. Analiza haplotypowa ujawniła jego związek z występowaniem różnych uzależnień, włączając uzależnienie od heroiny [14], jak również od nikotyny [20]. Wpływ tego polimorfizmu na rokowanie, a także odpowiedź na leczenie w schizofrenii był obserwowany we wcześniejszych badaniach [16].

## Material i metody

Grupa badana składała się ze 100 pacjentów z uzależnieniem mieszanym, którzy zostali zrekrutowani w stacjonarnych ośrodkach leczenia uzależnień na terenie Polski. Od uczestników badania oczekiwano trzymiesięcznej abstynencji od środków uzależniających poprzedzającej badanie. Po otrzymaniu informacji o celach i o przebiegu badania uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Obecność innych zaburzeń psychicznych poza uzależnieniami była czynnikiem wykluczającym z badania. Grupa kontrolna składała się ze 100 zdrowych osób, a obecność jakichkolwiek zaburzeń psychicznych wykluczono za pomocą narzędzia Prime MD.

Tabela 1. Profil uzależnienia od środków psychoaktywnych w grupie badanej

Uzależnienie lekowe	Liczba badanych
Środki psychostymulujące	100
Opiaty	18
Konopie indyjskie	67
Benzodiazepiny	23
MDMA („Ecstasy”)	24

Średni wiek rozpoczęcia leczenia: 22 lata (SD = 2); Średni wiek początku uzależnienia: 17 lat (SD = 2); Średni okres nieleczonego uzależnienia – do 5 lat

## Skale

Wszyscy uczestnicy z grupy badanej zostali przebadani ustrukturyzowanym wywiadem klinicznym SSAGA (*Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism*). Narzędzie to, stosowane wcześniej w badaniach genetycznych nad uzależnieniem od alkoholu, zawiera również moduły poświęcone uzależnieniom od innych grup substancji. Umożliwia też zebranie wielu informacji dotyczących wcześniejszych zaburzeń zachowania i zaburzeń osobowości [21].

## Analiza genetyczna

Po przebadaniu uczestników z zastosowaniem narzędzi psychometrycznych pobrano od nich 10 ml krwi pełnej w celu wyizolowania materiału genetycznego metodą wysalania [22]. Do oznaczeń genotypowych wybranych polimorfizmów genu DRD2 (rs1800498, rs1079597, rs1076560) wykorzystano metodę Real-time PCR, polegającą na użyciu fluoryzujących sond oligonukleotydowych, łączących się z DNA przez hybrydację z określoną sekwencją i znanych pod nazwą „HybProbes”.

Analizę polimorfizmów genu DRD2 wykonano na aparacie LightCycler 2.0 firmy Roche Diagnostics, wykorzystując analizę krzywej topnienia dla poszczególnych alleli. Wyniki genotypowania po zakończeniu reakcji analizowano za pomocą oprogramowania System LightCycler Software Version 4.1 (Roche).

W pracy zamieszczono jedynie tabele z wartościami istotnymi statystycznie (rs1800498).

### Analiza statystyczna

1. Potencjalne odchylenia od równowagi Hardy'ego–Weinberga oceniono ogólnodostępnym kalkulatorem do obliczeń HWE [23].
  2. Analiza wieku i płci w grupie badanej i kontrolnej: program Statistica 10.
  3. Analiza asocjacyjna: porównanie różnic w rozkładzie genotypów i alleli (*case-control*) pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną osób zdrowych oraz w poszczególnych homogennych podgrupach – program IBM SPSS Statistics 20.
- W badaniu przyjęto poziom istotności  $p \leq 0,05$ .

### Wyniki i dyskusja

Tabela 2. Charakterystyka wiekowa grupy badanej i kontrolnej

	Grupa badana (n = 100)		Grupa kontrolna (n = 100)	
	Mężczyźni (n = 80)	Kobiety (n = 20)	Mężczyźni (n = 77)	Kobiety (n = 23)
Średni wiek/SD	25,0 (SD = 4,0)	26,0 (SD = 4,0)	25,0 (SD = 2,0)	24,0 (SD = 4,0)
Min.–maks.	18–35	18–33	18–37	24–34

SD – odchylenie standardowe

Zarówno grupa badana, jak i kontrolna wykazywały zgodność co do proporcji płci i wieku uczestników.

Tabela 3. Ocena zgodności z prawem Hardy'ego–Weinberga

Polimorfizm SNPs	Prawo Hardy'ego–Weinberga	
	Badani (n = 100)	Grupa kontrolna (n = 100)
D2 rs1076560	0,9341	0,2458
D2 rs1800498	0,3163	0,7619
D2 rs1079597	0,9341	0,743

Zarówno w grupie badanej ( $n = 100$ ), jak i kontrolnej ( $n = 100$ ) nie stwierdzono odchylenia od równowagi Hardy'ego–Weinberga.

## Analiza genotypów i alleli

Tabela 4. Częstości genotypów i alleli dla polimorfizmu rs1800498 genu DRD2 w grupie pacjentów ze zdiagnozowanym uzależnieniem od opiatów i w grupie kontrolnej

Grupa	n	Genotypy			p	Allele		p	HWE
		C/C n (%)	C/T n (%)	T/T n (%)		C n (%)	T n (%)		
Badana	18	0 (0,0)	10 (0,56)	8 (0,44)	0,09	10 (0,28)	26 (0,72)	0,05	0,103
Kontrolna	100	21 (0,21)	48 (0,48)	31 (0,31)		90 (0,45)	110 (0,55)		0,762

p – istotność statystyczna; n – liczna badanych; HWE – prawo Hardy’ego–Weinberga

Stwierdzono istotnie częstsze występowanie wariantu allelicznego T wśród pacjentów ze zdiagnozowanym uzależnieniem od opiatów w porównaniu z grupą kontrolną ( $p = 0,05$ ).

Tabela 5. Częstości genotypów i alleli polimorfizmu rs1800498 genu DRD2 w grupie pacjentów ze zdiagnozowanym uzależnieniem od przetworów konopi indyjskich i w grupie kontrolnej

Grupa	n	Genotypy			p	Allele		p	HWE
		C/C n (%)	C/T n (%)	T/T n (%)		C n (%)	T n (%)		
Badana	67	6 (0,09)	34 (0,51)	27 (0,4)	0,09	46 (0,34)	88 (0,66)	0,05	0,304
Kontrolna	100	21 (0,21)	48 (0,48)	31 (0,31)		90 (0,45)	110 (0,55)		0,762

p – istotność statystyczna; n – liczna badanych; HWE – prawo Hardy’ego–Weinberga

Stwierdzono istotnie częstsze występowanie wariantu allelicznego T wśród pacjentów ze zdiagnozowanym uzależnieniem od przetworów konopi indyjskich w porównaniu z grupą kontrolną ( $p = 0,05$ ).

Pozostałe polimorfizmy zbadane w zaprezentowanym badaniu nie wykazywały istotnych statystycznie różnic w częstości występowania tak genotypów, jak i alleli pomiędzy grupą badaną a kontrolną.

## Dyskusja

Receptor dopaminowy D2 występuje zarówno w prążkowie, jak i w korze przedczołowej, obszarach zaangażowanych w procesy poznawcze [24]. Rezultaty badań wskazują na przynajmniej częściową rolę polimorfizmów położonych w regionach

niekodujących genu DRD2 w kształtowaniu się ryzyka rozwoju uzależnienia od narkotyków w ciągu życia [11]. W badaniach na zwierzętach (małpy) zaobserwowano wpływ środowiskowo wywołanego deficytu przewodnictwa dopaminergicznego na przyjmowanie kokainy [25]. Z kolei podwyższona ekspresja receptora D2 u szczurów – przeciwnie – skutkowała redukcją ilości wypijanego alkoholu w testach samopodawania [26].

W badaniach rodowodowych członkowie rodzin z dodatnim wywiadem w kierunku uzależnień wykazywali obniżoną gęstość receptora D2 w porównaniu z innymi krewnymi niedotkniętymi tym problemem [27].

Receptor dopaminergiczny D2 stanowi główny punkt wychwyty dla leków przeciwpsychotycznych. Zarówno polimorfizm w intronie 6 rs1076560, jak i polimorfizm rs1800497 genu ANKK-1, wpływają na dostępność białka receptorowego w OUN [11]. Obniżona dostępność receptora może skutkować uzależnieniami od różnych substancji oraz uzależnieniami behawioralnymi [28]. Agonista receptora D2 – benzamid – wykazuje 2,4 raza niższe powinowactwo do długiej formy receptora D2, w porównaniu do krótkiej. Przewaga długiej postaci receptora skutkuje obniżoną dostępnością białka receptorowego, co powoduje zmniejszenie ilości zakończeń presynaptycznych, gdzie dominuje zazwyczaj forma krótka receptora D2. Stanowi to podłoże rozwoju zjawiska nadwrażliwości receptorowej obserwowanego i w schizofrenii [18], i jako skutek podawania substancji o działaniu psychostymulującym [29].

W badaniach autopsyjnych tkanki mózgowej zmarłych osób uzależnionych od kokainy wyekstrahowano mRNA i DNA genomowe. Ocenione zostały proporcje mRNA transkryptu genu DRD2 pomiędzy postacią długą i krótką w pobranych próbkach tkanki OUN z okolic kory przedczołowej i skorupy. Dokonano również oznaczenia wybranych polimorfizmów SNPs: rs1076560 i rs2283265. W badaniu zauważono istotny związek oznaczonych polimorfizmów z obniżeniem postaci krótkiej mRNA w stosunku do długiej. Rzadszy wariant genu występował istotnie częściej wśród osób uzależnionych od kokainy w porównaniu z grupą kontrolną [10].

W nieco później przeprowadzonych badaniach autorzy nie znaleźli zależności pomiędzy polimorfizmem rs1076560 a uzależnieniem od kokainy; stwierdzono tylko trend do częstszego występowania allelu rzadszego u uzależnionych od tego narkotyku niż w grupie kontrolnej. Badacze zaobserwowali natomiast silny związek tego polimorfizmu z uzależnieniem od opiatów [30].

Polimorfizmy rs1076560 i rs2283265 wykazywały związek z obniżoną ekspresją krótkiej postaci receptora D2, natomiast polimorfizm rs12364283 (T/C) z obszaru promotora genu wykazywał związek z podwyższonym poziomem receptorowego mRNA. Rezultatem obniżenia ekspresji genu DRD2 był wzrost poziomu wyładowań w obrębie kolców neuronów środkowego prądkowia. Badania elektrofizjologiczne ujawniły wpływ polimorfizmów rs1076560 i rs2283265 na wzrost aktywności w okolicy prądkowia i innych obszarach związanych z pamięcią operacyjną. Przejawiało się to gorszymi wynikami w testach badających procesy poznawcze [31].

Polimorfizm rs1079597 przebadano w grupie pacjentów uzależnionych od heroiny. Obecność wariantu allelicznego T tego polimorfizmu wykazywała związek z uzależnieniem od heroiny i zależność ta utrzymywała się po zastosowaniu poprawki



Bonferroniego [14]. W innych badaniach polimorfizm rs1079597 wykazywał również związek z uzależnieniem od nikotyny [32, 33], kokainy [34] i innych środków psychostymulujących [35].

### Wnioski

W zaprezentowanym badaniu wariant alleliczny T polimorfizmu rs1800498 genu DRD2 pojawiał się istotnie częściej w grupie pacjentów uzależnionych od opiatów ( $p = 0,05$ ), jak również uzależnionych od przetworów konopi indyjskich ( $p = 0,05$ ), w porównaniu z grupą kontrolną. Polimorfizm SNPs rs1076560 genu DRD2, opisywany we wcześniejszych badaniach jako mający wpływ na proces wycinania intronów (i przez to dostępność receptora dopaminy D2 w mózgowiu), nie wykazywał związku z uzależnieniem w prezentowanym badaniu.

*Badanie przeprowadzono dzięki wsparciu Katedry Psychiatrii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.*

**Konflikt interesów:** Nie stwierdzono konfliktu interesów wśród autorów badania.

**Uwarunkowania bioetyczne:** Badanie przeprowadzono zgodnie z wymogami GCP (Good Clinical Practice) według etycznych standardów przedstawionych w Deklaracji helsińskiej (1989). Badanie zostało zaaprobowane przez Komisję Bioetyczną Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

### Piśmiennictwo

1. Wagner FA, Anthony JC. *From first drug use to drug dependence; developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol*. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26(4): 479–488.
2. Robinson TE, Berridge KC. *Addiction*. *Annu. Rev. Psychol.* 2003; 54: 25–53.
3. Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VJ i wsp. *Reward deficiency syndrome: A biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors*. *J. Psychoactive Drugs*. 2000; 32(Suppl. i–iv): 1–112.
4. Wise RA, Bozarth MA. *Brain reward circuitry: Four circuit elements “wired” in apparent series*. *Brain Res. Bull.* 1984; 12(2): 203–208.
5. Koob GF, Bloom FE. *Cellular and molecular mechanisms of drug dependence*. *Science* 1988; 242(4879): 715–723.
6. Dyr W, McBride WJ, Lumeng L, Li TK, Murphy JM. *Effects of D1 and D2 dopamine receptor agents on ethanol consumption in the high-alcohol-drinking (HAD) line of rats*. *Alcohol*. 1993; 10(3): 207–212.
7. Hietala J, West C, Syvälahti E, Nägren K, Lehtikoinen P i wsp. *Striatal D2 dopamine receptor binding characteristics in vivo in patients with alcohol dependence*. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 116(3): 285–290.
8. Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y i wsp. *Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers*. *Mol. Psychiatry* 1999; 4(3): 290–296.



9. Ritchie T, Noble EP. *Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics*. *Neurochem. Res.* 2003; 28(1): 73–82.
10. Moyer RA, Wang D, Papp AC, Smith RM, Duque L i wsp. *Intronic polymorphisms affecting alternative splicing of human dopamine D2 receptor are associated with cocaine abuse*. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36(4): 753–762.
11. Gorwood P, Le Strat Y, Ramoz N, Dubertret C, Moalic JM, Simonneau M. *Genetics of dopamine receptors and drug addiction*. *Hum. Genet.* 2012; 131(6): 803–822.
12. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DRD2&keywords=DRD2>.
13. Blum K, Chen AL, Braverman ER, Comings DE, Chen TJ i wsp. *Attention-deficit-hyperactivity disorder and reward deficiency syndrome*. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2008; 4(5): 893–918.
14. Vereczkei A, Demetrovics Z, Szekely A, Sarkozy P, Antal P i wsp. *Multivariate analysis of dopaminergic gene variants as risk factors of heroin dependence*. *PLoS One* 2013; 8(6): e66592.
15. Wang N, Zhang JB, Zhao J, Cai XT, Zhu YS, Li SB. *Association between dopamine D2 receptor gene polymorphisms and the risk of heroin dependence*. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15(4).
16. Vijayan NN, Bhaskaran S, Koshy LV, Natarajan C, Srinivas L i wsp. *Association of dopamine receptor polymorphisms with schizophrenia and antipsychotic response in a South Indian population*. *Behav. Brain. Funct.* 2007; 3: 34.
17. Gluskin BS, Mickey BJ. *Genetic variation and dopamine D2 receptor availability: A systematic review and meta-analysis of human in vivo molecular imaging studies*. *Transl. Psychiatry* 2016; 6(3): e747.
18. Seeman P. *Schizophrenia thalamus imaging: Low benzamide binding to dopamine D2 receptors suggests fewer D2Short receptors and less presynaptic terminals*. *Psychiatry Res.* 2013; 214(3): 175–180.
19. Luykx JJ, Broersen JL, Leeuw de M. *The DRD2 rs1076560 polymorphism and schizophrenia-related intermediate phenotypes: A systematic review and meta-analysis*. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 74(Pt A): 214–224.
20. Preuss UW, Zill P, Koller G, Bondy B, Sokya M. *D2 dopamine receptor gene haplotypes and their influence on alcohol and tobacco consumption magnitude in alcohol-dependent individuals*. *Alcohol Alcohol.* 2007; 42(3): 258–266.
21. Bucholz KK, Cadoret R, Cloninger CR, Dinwiddie SH, Hesselbrock VM i wsp. *A new, semi-structured psychiatric interview for use in genetic linkage studies: A report on the reliability of the SSAGA*. *J. Stud. Alcohol.* 1994. 55(2): 149–158.
22. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. *A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells*. *Nucleic Acid Res.* 1988; 16(3): 1215.
23. <http://scienceprimer.com/hardy-weinberg-equilibrium-calculator>.
24. Seamans JK, Yang CR. *The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex*. *Prog. Neurobiol.* 2004; 74(1): 1–58.
25. Morgan D, Grant KA, Gage HD, Mach RH, Kaplan JR i wsp. *Social dominance in monkeys: Dopamine D2 receptors and cocaine self-administration*. *Nat. Neurosci.* 2002; 5(2): 169–174.
26. Thanos PK, Volkow ND, Freimuth P, Umegaki H, Ikari H i wsp. *Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration*. *J. Neurochem.* 2001; 78(5): 1094–1103.
27. Volkow ND, Wang GJ, Begleiter H, Porjesz B, Fowler JS i wsp. *High levels of dopamine D2 receptors in unaffected members of alcoholic families: Possible protective factors*. *Arch. Gen. Psychiatry* 2006; 63(9): 999–1008.

28. Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Muhleman D i wsp. *A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling*. Pharmacogenetics 1996; 6(3): 223–234.
29. Boileau I, Dagher A, Leyton M, Gunn RN, Baker GB i wsp. *Modeling sensitization to stimulants in humans: An [11C]raclopride/positron emission tomography study in healthy men*. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63(12): 1386–1395.
30. Clarke T-K, Weiss ARD, Ferarro TN, Kampman KM, Dackis CA i wsp. *The dopamine receptor D2 (DRD2) SNP rs1076560 is associated with opioid addiction*. Ann. Hum. Genet. 2014; 78(1): 33–39.
31. Zhang Y, Bertolino A, Fazio L, Blasi G, Rampino A i wsp. *Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007; 104(51): 20552–20557.
32. Spitz MR, Shi H, Yang F, Hudmon KS, Jiang H i wsp. *Case-control study of the D2 dopamine receptor gene and smoking status in lung cancer patients*. J. Natl. Cancer Inst. 1998; 90(5): 358–363.
33. Huang CL, Ou WC, Chen PL, Liu CN, Chen MC i wsp. *Effects of interaction between dopamine D2 receptor and monoamine oxidase A genes on smoking status in young men*. Biol. Res. Nurs. 2015; 17(4): 422–428.
34. Noble EP, Blum K, Khalsa ME, Ritchie T, Montgomery A, Wood RC i wsp. *Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with cocaine dependence*. Drug Alcohol Depend. 1993; 33(3): 271–285.
35. Persico AM, Bird G, Gabbay FH, Uhl GR. *D2 dopamine receptor gene TaqI A1 and B1 restriction fragment length polymorphisms: Enhanced frequencies in psychostimulant-preferring polysubstance abusers*. Biol. Psychiatry 1996; 40(8): 776–784.

Adres: Anna Grzywacz  
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie  
Samodzielna Pracownia Promocji Zdrowia  
70-001 Szczecin, ul. Broniewskiego 26  
e-mail: grzywacz.anna.m@gmail.com

Otrzymano: 7.04.2017

Zrecenzowano: 1.06.2017

Otrzymano po poprawie: 3.07.2017

Przyjęto do druku: 28.02.2018